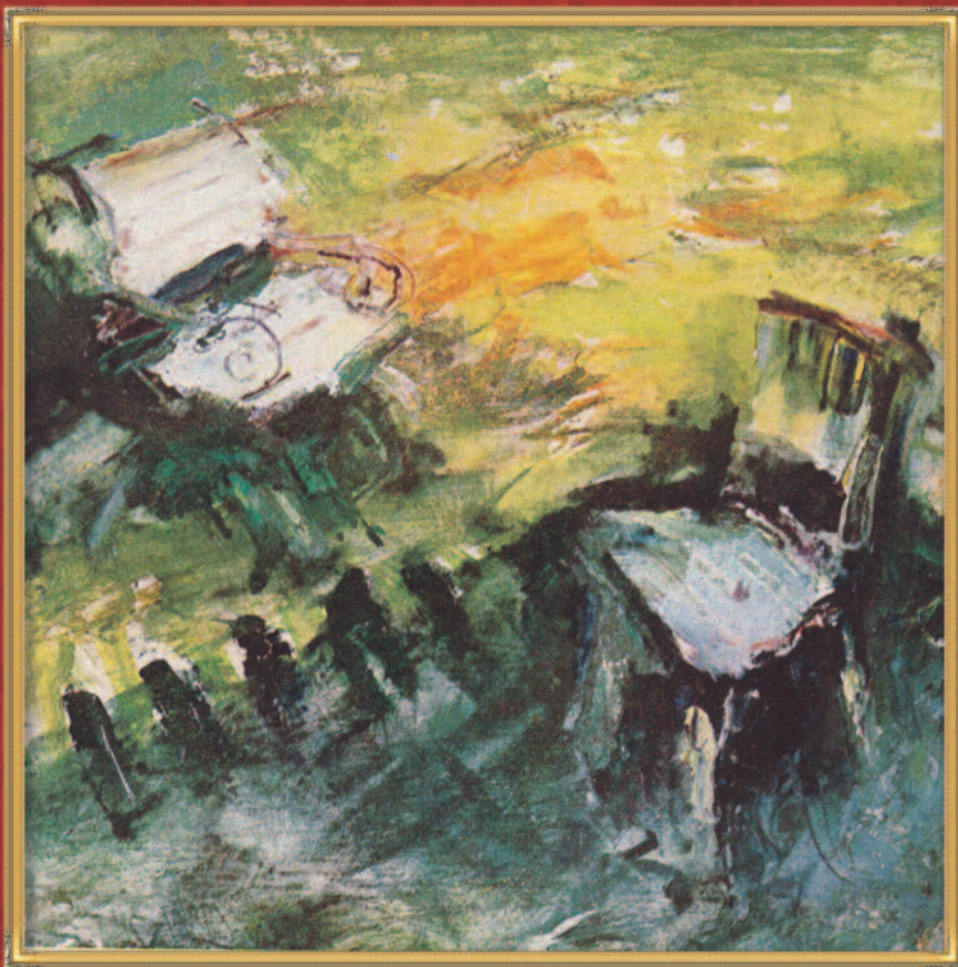


MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



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 elírni. Egy rágótablettát 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerköcsönhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. **Lactase rágótabletták 100x térítési díj 2183 Ft*** (fogy. ár: 4851 Ft, támogatás 55%, 2668 Ft). További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot (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 kiszervezés



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

EGÉSZSÉGPÉNZTÁRI SZÁMLÁRA KAPHATÓ. KERESSE A PATIKÁKBAN!

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

DR. HIDEGHÉTY KATALIN	229	ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK A SUGÁRKEZELÉS SZEREPE A HASNYÁLMIRIGY-DAGANAT KOMPLEX ELLÁTÁSÁBAN
DR. PÁR GABRIELLA	235	AUTOIMMUN HEPATITIS – 2019
DR. PÉCSI DÁNIEL DR. VINCZE ÁRON	246	AZ ENDOSZKÓPOS RETROGRÁD KOLANGIOPANKREATOGRÁFIÁT KÖVETŐ PANCREATITIS MEGELŐZÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI
DR. TALLER ANDRÁS	252	A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK BEN VÉGZETT GYÓGYSZERVIZSGÁLATOK ELLENTMONDÁSAI
DR. VERES GÁBOR	258	AZ „ÉTELALLERGIÁK” FONTOSABB GASZTROENTEROLÓGIAI VONATKOZÁSAI
DR. SZAUDER IPOLY DR. UJHELYI GABRIELLA	263	EREDETI KÖZLEMÉNY A HIPERTÓNIA KRONOFARMAKOTERÁPIÁJA. EGYÉNRE SZABOTT KEZELÉS A CIRKADIÁN VÉRNYOMÁSPROFIL ISMERETÉBEN
DR. KRUTSAY MIKLÓS	273	MŰVÉSZET A PÁPÁK SÍRJAI
MÉSZÁROS ÁKOS	277	„A SZÜRREALIZMUS ÉN VAGYOK”

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Ezek mellett esettanulmányoknak, összefoglaló irodalmi referátumoknak, a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, módszertani leveleknek is szívesen adunk helyet. Várunk társasági híradásokat, előrejelzést tervezett rendezvényekről, kongresszusi beszámolókat, kollégiumi határozatokat, könyvismertetőket és szakmatörténeti írásokat (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a „Uniform requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 1997; 336: 309-315., friss elektronikus változat: <http://www.ICMJE.org>) előírásai érvényesek. A kézirat benyújtásának feltételei:

- a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve előadás-kivonat vagy PhD-értekezés formájában),
- a kézirat benyújtását valamennyi szerző jóváhagyta,
- a dolgozat nem sérti a Helsinkai Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával törtétek,
- a laboratóriumi állatkísérleteket a vonatkozó szabályzatok szerint végezték.

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, a kivitelezést, az ellenőrzést, valamint a dolgozat megírását. Rutinszerűen végzett munkáért (pl. metodikai, laboratóriumi adatok felhasználásáért, technikai asszisztenseknek) köszönetnyilvánítás a célszerű.

Kéziratok elbírálása

A kéziratok elbírálása „peer-reviewing system” szerint történik. A bírálók felkérése és a kézirat közlésre való elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg.

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevételére vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektoroknak.

A szerző értesítést kap a szerkesztőségtől 1. a kézirat átvételéről (közlésre érkezés időpontja), 2. a szaklektor(ok) véleményéről, amelynek alapján – ha szükséges – készülhet az átdolgozott, kiegészített közlemény, 3. a kézirat közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, amelyben a nyomdai hibák és egyéb legszükségesebb javítások is elvégezhetők.

Orvosi helyesírás

A gyógyszerkészítmények gyári nevének megadását lehetőleg kerüljük, helyettük a gyógyszerhatóanyagok elnevezését használjuk.

- **Helyesírási alapelvek, ortográfia.** A kéziratot a magyar helyesírás szabályai szerint szerkesztjük, a szakkifejezések írásában az Orvosi helyesírási szótárban (Akadémiai Kiadó) foglaltak az irányadók. Akármelyik (latin vagy magyar) írásmódot alkalmazunk, lényeges, hogy **az adott kifejezés írásmódja egységes legyen.**
- **Latinos írásmóddal** (de nem angolos latinsággal) írjuk a kettős latin neveket, az anatómiai neveket, a betegségek, elváltozások, tünetek, diagnózisok hagyományos elnevezését, akkor is, ha görög eredetűek (pl. gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint, fonetikusan javasoljuk általában írni:** a társtudományok szakkifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimek neveit (foszforiláz), tudományágakat (hematológia), vizsgálóeszközöket és vizsgálóeljárásokat [elektrokardiográf(ia), biopszia, komputertomográf], gyakori, a köznyelvben is használatos orvosi kifejezéseket (diagnózis, terápia, krónikus, patológia).

Technikai követelmények

A kéziratokat elektronikus úton (e-mail: szathmari.miklos@med.semmelweis-univ.hu) kérjük a szerkesztőségbe továbbítani. *Eredeti munka* megírásakor

célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat teljes terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük külön dokumentumban mellékelni. Valamennyi ábrát és táblázatot sorszámmal és címmel kell ellátni. A szövegben minden ábrára és táblázatra hivatkozni kell.

- A táblázatokat Word dokumentumként, szerkeszthető formában kérjük.
- A grafikus ábrákat a Kiadó árajzoltatja.
- **A fényképeket digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel kérjük,** lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvétel fogadható el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatarozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy az ábrákat ne helyezzék Word vagy PowerPoint dokumentumba, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!

Korábban már publikált ábra csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető (a forrás feltüntetésével), vagyis **a mástól átvett ábra, táblázat, fotó stb. közléséhez** (jogi okból) az eredeti kiadvány szerzőjének, illetve kiadójának engedélye szükséges; az engedélyt a Szerzőnek kell beszereznie! Élő személy felismerhető képének közléséhez az illető hozzájárulása szükséges, ennek hiányában jelezni kell a Kiadó számára, hogy a kép feldolgozásakor kitaras szükséges.

Összefoglalás

A kéziratához magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást kérünk mellékelni (3. személyt használva). Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve (keresztnév rövidítve) és dolgozat címe is szerepeljen. Az összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük. Az angol kulcsszavakat a *MeSH (Medical Subject Headings)* szótárból kell kiválasztani és ezek magyar nyelvű megfelelőit kell magyar kulcsszavakként feltüntetni.

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, ezek száma ne haladja meg a harmincat. A hivatkozások az első három szerző nevét felsorolva (további szerzők esetén az „és mtsai” kiegészítéssel), a dolgozat címét és a megjelenés helyét és idejét tartalmazzák a következő módon: Green J, Jot TS, Gold ML: Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; 331: 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos cím rövidítések (*NLM's Title Abbreviation*) szerint történjen (elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>).

Könyv, monográfia idézésének módja: pl. Wilson SE, Williams RA (szerk.): *Vascular Surgery* 2nd ed. Grune Stratton, London, 1986.

Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In.” után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés” nem idézhető közleményként.

Elektronikus forrás idézésére példa: Kaul S, Diamond GA: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4]; 145(1): 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

Az irodalomjegyzéket az **idézési sorrend szerint sorszámozva** kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Curriculum vitae

A közlésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 karakter terjedelmű életrajzt (munkahely, beosztás, tudományos fokozat, fő tudományos érdeklődési terület) harmadik személyben fogalmazva. A kézirat végén kérjük az első szerző munkahelyi címét, telefon- és faxszámát, illetve e-mail-címét közölni.

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Hideghéty Katalin

Egyetemi docens, a Szegedi Egyetem Onkoterápiás Klinika Sugárterápiás Részleg, valamint az ELI-ALPS Nonprofit Kft. Orvosbiológiai Alkalmazások Munkacsoport vezetője. 2003-ban szerzett PhD-fokozatot, 2013-ban habilitált. Fő kutatási területe a sugárterápia biológiai, klinikai optimalizálása, a terápiás index javítása új technikák bevezetésével, innovatív eljárások kidolgozásával.

Dr. Pár Gabriella

1997-ben szerzett általános orvosi diplomát a Pécsi Orvostudományi Egyetemen. 1997–2000 között PhD-hallgatóként a PTE Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet Virus Laborjában dolgozott krónikus HCV hepatitis immunológiai vonatkozásaival kapcsolatos vizsgálatokban. 2000-tól a PTE I. Sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozik. 2002-ben PhD-fokozatot, 2007-ben belgyógyászat, 2009-ben gasztroenterológia szakképesítést szerzett. 2006-ban MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíjban és a Magyar Hepatológiai Társaság Dávid Károly-díjában, 2008-ban a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Magyar Imre-díjában részesült. 2006–2014 között az MGT F fiatal Gasztroenterológusok Munkacsoportjának, 2010-től a Magyar Gasztroenterológiai Társaságnak vezetőségi tagja, 2017-től az MGT Hepatológiai Szekciótitkára. 2014-ben habilitált, 2016-tól egyetemi docens. A PTE I. Sz. Belgyógyászati Klinikán magyar és angol nyelven gasztroenterológia tantárgy oktatásában vesz részt. 2008 óta a Dél-Dunántúli Májbetegyek civil egyesületének titkára.

Dr. Pécsi Dániel

2016-ban szerzett orvosi diplomát a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. Az egyetem alatti tudományos diákköri tevékenysége a gyomor gyulladással állapotainak vizsgálatára irányult, elsősorban állapotmódokban a tranziens receptorpotenciál ioncsatornáknak szerepét tanulmányozta. A diplomaszerezést követően nappali tagozatos PhD-hallgatóként folytatta tanulmányait a PTE ÁOK Transzlációs Medicina Intézetében. Fő érdeklődési területe az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) minőségi mutatóinak vizsgálata; témavezetője dr. Vincze Áron. A kutatási téma keretében elindították az országos ERCP-regiszttert. Ennek folyamánaként több endoszkópos témájú klinikai vizsgálat tervezésében és szervezésében vesz részt. Emellett több – heveny hasnyálmirigy-gyulladásos betegcsoportot érintő – randomizált kontrollált és megfigyeléses klinikai vizsgálat szervezésében és betegbevonásában is részt vesz. 2018 szeptemberétől gasztroenterológus rezidens. Számos magyar és nemzetközi konferencián tartott poszterprezentációt és előadást (UEG Week, ESGE Days, EPC, Pancreatic Fest, HPSG, MGT). A kórélettan tantárgyat orvostanhallgatók számára magyarul, angolul és németül is oktatja.

Dr. Szaunder Ipoly

Belgyógyász, kardiológus, hipertológus, PhD, egyetemi magántanár, European Cardiologist of ESC, European Hypertension Specialist of ESH. Korábban kórházi belgyógyász osztályvezető főorvos (Csepeli Kórház, OPNI), jelenleg a Vecsési és a Pestszentimrei Kardiológia-Hipertónia Szakrendelés és a Budapesti Kardiológiai Diagnosztikai és Hipertónia Központ vezetője. Az 1993-ban általa kidolgozott, közreadott szakmai elvi alapok felhasználásával készült a „Cardiotens és CardXplore” nevű egyidejű ambuláns vérnyomás- és EKG-monitor. A hipertóniás szívbetegség kutatója, és mint új, komplex klinikai entitásnak, hazai megismertetője: „Hipertóniás szívbetegség monográfiája” (2011) ötletadó főszerkesztője, három könyvfejezet szerzője. 153 publikáció: 5 szakkönyv, 4 könyvfejezet, 1 ismeretterjesztő könyv,

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. Czako László

Dr. Dank Magdolna

Dr. Domján Gyula

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Hunyady Béla

Dr. Járny Zoltán

Dr. Karádi István

Dr. Kempler Péter

Dr. Masszi Tamás

Dr. Patai Árpád

Dr. Poór Gyula

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szekanez Zoltán

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann István

International Editorial Board

Fabio Farinati (Padua)

Gergely István (Marosvásárhely)

Günther Krejs (Graz)

Peter Malfertheiner (Magdeburg)

Harthuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Mega-Galaxis Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2019

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írás 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>

36 közlemény, 118 kongresszusi és orvostovábbképző előadás a belgyógyászat, kardiológia, hipertoniológia tárgykörében. 1991–2018 között az Orvostovábbképző Egyetem, a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszék oktatója, a Szegedi Orvostudományi Egyetem vendégtanára, posztgraduális orvos- (rezidens-) képzések vezetője.

Dr. Taller András

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

Dr. Veres Gábor

Az MTA doktora, a Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság elnöke, a Debreceni Gyermekklinika igazgatója. Gyermek-gasztroenterológusként a World-IBD Committee (Porto Gruop) tagja. 2019-ben Budapesten szervezte meg az 5. Gyermek IBD világtovábbképzést.

ELŐZETES

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

Dr. Tóth Viktor és mtsai: Nem IBD colitisek

Dr. Papp Veronika: Az epés reflux okozta gastritis

Dr. Studinger Péter: A magasvérnyomás-betegség korszerű kezelése

Dr. Lemes Klára: Az idült hasmenés kóreredete és kezelése

Dr. Palatka Károly: A fibrosis mechanizmusa és kezelése gyulladással járó bélbetegségekben

Dr. Mezősi Emese, Dr. Bajnok László: Könyvismertető

Dr. Krutsay Miklós: Szent Máté elhivatása

Horváth Tamás: A Kisalföld festője Tóvári Tóth István

A SUGÁRKEZELÉS SZEREPE A HASNYÁLMIRIGY-DAGANAT KOMPLEX ELLÁTÁSÁBAN

Dr. Hideghéty Katalin^{1, 2}

(1) Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika

(2) ELI-ALPS Nonprofit Kft.

ÖSSZEFOGLALÁS: *Intenzív kísérletes és klinikai kutatás folyik a hasnyálmirigy-rák onkológiai jelentősége miatt a rossz prognózis javítására, mely alapján az utóbbi években hatékonyabb szisztémás terápia bevezetése vált lehetővé. A sugárkezelés szerepe azonban a hasnyálmirigy-carcinoma multidiszciplináris kezelésében háttérbe szorult a korábbi egyszerűbb technikával, alacsony dózisu besugárással végzett klinikai vizsgálatok eredményei nyomán. A műtét körüli ellátásban, a lokálisan előrehaladott hasnyálmirigy-rák esetében azonban az optimális sugárkezeléssel történő helyi kontroll javítására irányuló erőfeszítések rendkívül fontosak. A volumetrikus képalkotás, valamint a sugárterápiás tervezés és kivitelezés módszereinek közelmúltbeli fejlődése lehetővé tette a daganatok pontosabb, szelektivebb besugárzását a környező ép szövetek kímélése mellett. A képellenőrzött, valós idejű, képkövetett, intenzitásmodulált/forgó ívbesugárással végzett sugárkezelés, illetve a sztereotaktikus test sugárterápia (SBRT) (sztereotaktikus ablatív sugárkezelés SABR) a lokálisan előrehaladott hasnyálmirigy-rák komplex kezelésének ígéretes modalitása. Ehhez szükséges volt, hogy a modern képalkotó technikák, így a speciális CT, az MR és a pozitronemissziós tomográfia (PETCT/PETMR) lehetővé tették az elsődleges tumor és az érintett nyirokregiók pontosabb meghatározását, kezelés alatti követését, a kezelési válasz értékelését és ehhez a kezelés adaptálását. Az utóbbi néhány évben biztató klinikai eredményeket közöltek, nagyobb adatbázis elemzésével is, azonban további jól tervezett randomizált klinikai vizsgálat szükséges a sugárkezelés értékének bizonyítására. Ebben az összefoglalásban a szerző felhívja a figyelmet e korszerű sugárkezelési technikákra, amelyek révén a sugárterápia, ez a hatékony, lokális, lokoregionális modalitás újra helyet kap a komplex kezelési stratégiában.*

Kulcsszavak: *hasnyálmirigy-carcinoma, sugárterápia, kemoradioterápia, sztereotaktikus ablatív sugárkezelés (SABR)*

Hideghéty K: ROLE OF RADIOTHERAPY IN THE COMPLEX MANAGEMENT OF PANCREATIC CANCER

SUMMARY: *Intensive experimental and clinical research is carried out on the oncological significance of the pancreatic tumor to improve the prognosis, which has led to introduction of more effective systemic therapy in the recent years. However, the role of radiation therapy remained questionable in the multidisciplinary treatment of pancreatic carcinoma based on the results of clinical trials with low-dose irradiation, with a simpler delivery technique. However, efforts to improve local control with optimum radiotherapy is important both in perioperative setting and for locally advanced pancreatic cancer. Recent developments in volumetric imaging, radiotherapy planning and delivery allow selective irradiation of the tumor, while decreasing the dose to the surrounding normal tissues. Image guided, intensity modulated / volumetric arc irradiation, or stereotactic body radiation therapy (SBRT)/Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) are promising modalities in the complex treatment of locally advanced pancreatic cancer. Modern imaging techniques such as MRI and Positron Emission Tomography (PETCT / PETMR) enable the accurate determination of the primary tumor and the lymphatic regions involved, its follow-up during treatment, assessment of treatment response, and adaptation the treatment. Encouraging clinical results were published over the past few years, including analysis of large database, and these warrant to perform well-designed randomized clinical trials to prove the value of radiotherapy. In this summary, we draw the attention of colleagues to these advanced radiotherapy techniques, through which radiation therapy, an effective local, locoregional modality, reappears in the complex treatment strategy.*

Keywords: *pancreas cancer, chemo-radiotherapy, stereotactic ablative radiotherapy (SABR)*

Magy Belorv Arch 2019; 72: 229–234.

A sugárkezelés szerepe a hasnyálmirigy-daganatok komplex ellátásában

A hasnyálmirigy-daganatok kezelésében a sugárterápia szerepe rendkívül ellentmondásos, még az elmúlt évtizedekben is onkoradiológiai szempontból rosszul tervezett (korszerűtlen technika, alacsony dózis, sugárbiológiailag kedvezőtlen séma) klinikai vizsgálati eredmények láttak napvilágot (GITSG, EORTC-40891, ESPAC-1), amelyek helytelen következtetésekre vezettek.^{1,2} Sokan a nagyarányú távoli áttétképzés miatt kérdőjelezik meg az agresszív lokoregionális terápia szükségességét, aminek ellentmond, hogy a betegek 30%-ában a befolyásolhatatlan helyi tumornövekedés okozza az állapotromlást, és növeli a mortalitást.³⁻⁵ Kétségtelen, hogy a környező ép szövetek nagyfokú sugárérzékenysége (duodenum, máj, vesék, gerincvelő) a kevésbé sugárérzékeny hasnyálmirigy-adenocarcinomák irradiációjának sikerét jelentősen korlátozták, különösen a korábbi, kevésbé szelektív besugárzási technikák alkalmazása esetén. Az első minőségileg ellenőrzött, 3D konformális technikával, 50,4 Gy irradiációval, 451 beteget bevonó klinikai vizsgálat (RTOG-9704) bizonyította a komplex szekvenciális és szimultán kemoradioterápia (KRT) hatékonyságát (72% lokális kontroll, 17–20,5 hónap medián túlélés), nagyarányú kedvezőtlen prognosztikai faktor (+reszekciós szél, N+) mellett.⁶ E jól tervezett vizsgálat eredményei ellenére egy 2013-ban megjelent metaanalízis szerzői nem javasolták az adjuváns kemoterápia mellett kemoirradiáció végzését, a sugárkezelés kombinációját gemcitabinnal pedig a jelentős hematológiai mellékhatások miatt kontraindikálták.⁷ További, nagyszámú beteg (>7000) adatainak illesztett pár elemzésen alapuló feldolgozása azonban az adjuváns KRT túlélési előnyét igazolta a szoros obszervációval, illetve a kemoterápiával⁸ szemben, különösen az R1-reszekción átesett és nyirokcsomó-pozitív esetekben. Ezek, és további nagyszámú klinikai vizsgálat⁷⁻⁹ alapján a korszerű technikával végzett 5FU bázisú adjuváns kemoradioterápia nagy kockázatú esetekben a nemzetközi ajánlások részévé vált.

Számos klinikai tanulmány vizsgálta a neoadjuváns KRT szerepét reszekabilis, illetve a reszekabilitás szempontjából határesetnek tekinthető tumorkiterjedés esetén önmagában, illetve szekvenciális kemoterápiával kombinálva, növekvő mennyiségű bizonyítékot szolgáltatva a műtét előtti kezelés előnyéről.¹⁰⁻¹² Egy átfogó metaanalízis alapján megállapítható, hogy a neoadjuváns kezelés javítja a túlélést.¹³ Egy mostanában közzölt multicentrikus vizsgálatban reszekabilitás határán lévő hasnyálmirigy-adenocarcinoma esetén a preoperatív FOLFIRINOX kemoterápiát követő KRT nagyszámú R0-reszekciót eredményezett, és jelentősen növelte a medián betegségmentes és teljes túlélést.^{14,15} Az utóbbi években bevezetett, a szervek mozgását követő, forgó ív besugárzási technika lehetővé teszi a tumor körüli ép szövetek kímélete mellett a tumor lényegesen hatékonyabb irradiációját, kevés frakcióban na-

gyobb frakciódózisokkal. A 2-3 hét alatt végzett SABR kombinálható kemoterápeutikumokkal. A kifejezetten kedvező terápiás indexű sugárkezelési módszerek közül a csak speciális centrumokban hozzáférhető intraoperatív sugárterápia és hadronterápia mellett az SBRT/SABR technika széles körű elérhetősége folytán egyre fontosabb szerepet tölt be a hasnyálmirigy-daganatok komplex terápiájában.¹⁶⁻¹⁹

Mindezek alapján KRT végzése szóba jön operábilis pancreasfejtumorok vagy a műthetőség határán lévő daganatok neoadjuváns kezelésében, szekvenciális kemoterápiával kombinálva, ugyanígy inoperábilis esetben műthetővé tétel céljából, műtét után R1-reszekció esetén, adjuváns kezelés részeként, végül lokoregionálisan előrehaladott és metasztatikus tumorok palliatív ellátásában. A különböző kezelési módzatok sorrendjének meghatározása és optimalizálása szempontjából nagy jelentőségű az interdiszciplináris megbeszélés, mivel sok kérdésben még nem áll rendelkezésre egyértelmű tudományos bizonyíték az adott helyzetben legjobb túlélést eredményező kezelés választására. Ugyanilyen fontos, hogy minél több beteg kezelése jól tervezett klinikai vizsgálat keretében történjen.

A sugárkezelés, kemoradioterápia hatásmechanizmusa

A sugárkezelés a tumorra irányított energiaátadás, amelyet ionizáló sugárforrással (radioaktív izotóp vagy gyorsítóval előállított sugárnyaláb) végzünk. A standard fonsugárzás mellett a klinikai-kórházi környezetbe integrált részecskegyorsítók terjedésével egyre nagyobb számú beteg kezelése válik lehetővé nagy szelektivitású töltött magrészekekkel, illetve a kedvező dóziseloszláson túl lényegesen nagyobb (2–4-szeres) biológiai hatású gyorsított ionokkal. A sugárhatás függ a besugárzás paramétereitől (sugárminőség, dózis, frakcionálás), valamint az adott szövet proliferációjától, azaz a szaporodási ciklusban levő (G2 és M fázisban a legnagyobb a sugárérzékenység) sejtek számától, a sejtek repairkapacitásától, oxigenizáltságától és molekuláris összetételük által meghatározott érzékenységétől. A biológiai hatást a mikroszkópos tényezőkön kívül a szervezet egészének és az egyes szerveknek az állapota, kora, működése, illetve külső tényezők, gyógyszerek befolyásolják. Pancreasdaganatok esetén a szekvenciális és ún. concomitans (kísérő)/szimultán, azaz a sugárkezelés alatti kemoterápia a standard kezelés része. A sugárkezelés és kemoterápia együttes alkalmazása meghaladja a két módozat egyszerű összeadódásából származó eredményességet, eltérő toxicitásprofil mellett. Ezt a supraadditív hatást különböző molekuláris mechanizmusok hozzák létre. Így a sugárzás DNS-károsító hatását fokozhatják a DNS-be beépült gyógyszerek [pl. halogenizált pirimidinek (5FU)], vagy a repairmechanizmusok gátlása (nukleozidanalógok, pl. gemcitabin), illetve a tumorsejtek szaporodási ciklusának szinkronizálása révén, a

rezisztens S fázisban lévő sejtek számának csökkentésével (S fázisban apoptózist indukáló gemcitabin). A sejtpusztító hatásra bekövetkező felgyorsult sejtszaporodást, az akcelerált repopulációt csökkentheti olyan citosztatikum párhuzamos adása, amely elsősorban a gyorsan proliferáló sejtekre hat. Az utóbbi években a molekuláris biológia eredményei, a kemo-, illetve radiorezisztencia molekuláris mechanizmusainak vizsgálatával utat nyitottak molekulárisan célzott vegyületek (epidermal growth factor receptor, DNS-repair-, angiogenesis-, ciklooxigenáz-2-gátló és apoptózisindukáló, check-point-gátló immunterápiás szerek) és a sugárkezelés nagyságrendekkel hatékonyabb kombinációjának kidolgozására. Pancreascarcinoma kezelésében még ezek a kombinációk kísérletes fázisban vannak, nem érték el a klinikai alkalmazhatóságot.

Sugárkezelési technikák

Intraoperatív besugárzás

A laparotomia során látótérbe kerülő daganat, illetve annak eltávolítása után a tumorágy irradiációja történhet elektron-, alacsony energiájú fotonbesugárással vagy a tumorba/tumorágyba juttatott kicsiny radioaktív (ionizáló sugárzást kibocsátó) sugárforrásokkal (tumorágy-közelterápia nagy dózisteljesítményű utántöltő készülékkel, illetve ^{125}I kis dózisteljesítményű (a megfelelő dózist napok, hetek alatt leadó, majd radioaktivitását elvesztő) tűhegynyi sugárforrásokkal (seed), amelyek később inaktív formában a betegben maradnak.^{20–23} Az intraoperatív/interstitialis besugárzás hátránya a módszer invazivitása és nagy kivitelezési gyakorlat szükségessége, előnye a beavatkozás rövid időtartama és nagyfokú szelektivitása. Történhet teljes reszekció után a tumorágyra, vagy a sebészi feltárás során elérhető (interstitialisan tűzdelhető vagy néhány cm-es mélységig megfelelő elektronnyalábbal beállítható) tumorra. A nyitott műtét során a környező szervek távol tartása is lehetővé válik. Az IORT dózisa 15–20 Gy. Az egyetlen, még az 1980-as évek elején végezett prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatban a lokális kontroll szempontjából jelentős előny mutatkozott.²³ Az IORT-ot elemző szakirodalomban nagyrészt egy központ kezelési adatait dolgozták fel retrospektíven. Az adjuváns IORT-ot és a besugárzás nélküli műtétet összehasonlító közlemények egybehangzón a helyi kontroll szignifikáns javulását mutatják. Egyes szerzők szerint a lokális recidívák aránya 56%-ról 27%-ra ($p < 0,01$) csökkenthető az IORT alkalmazásával.²³ Ugyankor 83 adjuváns kemoterápiát és sugárterápiát is kapott betegben a lokoregionális kiújulás IORT hozzáadásával (23% az IORT-tal szemben és 39%-kal IORT nélkül; $p = 0,19$) nem ért el szignifikáns csökkenést.²² Az intraoperatív besugárzás speciális technikai feltételekhez kötött, így elérhetősége speciálisan felszerelt központokra korlátozódik. Ez az egyik fő oka annak, hogy értékét nem sikerült meggyőzően bi-

zonyítani, ezért a hasnyálmirigy-tumorerő komplex kezelésében a percutan teleterápia játszik döntő szerepet.

Külső besugárzási technikák

3D konformális besugárzás (3DCRT)

A céltérfogat-követő dóziseloszlás a 3D konformális sugárkezelés, amely CT-alapú tervezéssel a szeletenként berajzolt céltérfogathoz minden irányból igazított mezőkkel végezhető el. Speciális 3DCRT tervezéssel nonkoplanáris technikával az IMRT-t megközelítő kedvező dóziseloszlás érhető el.²⁴

Intenzitásmódulált sugárkezelés (IMRT)

IMRT során az egyes mezők alakja nemcsak két dimenzióban igazítható a céltérfogathoz, hanem a mezők kis térfogategységeinek optimális intenzitása is meghatározható. Ennek kivitelezésére különböző technikai megoldásokat [dinamikus intenzitásmóduláció, tomoterápia, robotikus ceruzanyaláb (cyber knife), volumetrikus forgó ív terápia, sztereotaktikus test besugárzás] fejlesztettek.

Képvezérelt sugárkezelés (image guided IGRT)

A szelektív besugárzási technikák szükségessé tették a tökéletesen pontos kivitelezést, amelyet nehezít a beteg napi repozicionálási pontatlansága, a céltérfogat belső elmozdulása, alak- és térfogatváltozása. Ezért a gyorsítónál a besugárzási helyzetben különböző képalkotással (UH, CT, cone beam CT, beépített kV röntgen, a betegbe juttatott jelölőanyagok) mód nyílt a céltérfogat helyzetének ellenőrzésére és szükség esetén automatikus korrekciójára. Ezt képvezérelt sugárkezelésnek (image guided radiotherapy, IGRT) nevezzük. A képellenőrzés történhet a napi sugárkezelések előtt, illetve végig a sugárkezelés alatt, folyamatos céltérfogatmozgás-követéssel és automatikus terv- vagy pozíciókorrekcióval. Mindezen módszerek segítségével a hasnyálmirigy-daganatok kisebb biztonsági margóval kezelhetők, ezáltal az ép szövet sugárterhelése jelentősen csökken. Ezen fejlett technikák nyitottak utat az agyi sztereotaxia megnevezésből kiindulva a sztereotaxiás testi sugárkezelésnek (stereotactic body radiotherapy, SBRT) nevezett irradiációhoz. A frakcionált sugárkezelés, különösen a konvencionálisan frakcionált (1,8–2 Gy/fr) során módosulhat a beteg anatómiája, változhat a tumor mérete és alakja. Az 50,4–56 Gy összdózisú sugárkezelés alatti változások követése és az ennek megfelelően a sugárkezelési terv adaptálása még pontosabbá teszi a szelektív irradiációt, így megvalósul a képvezérelt, adaptált sugárkezelés (IGART). A szuperszelektív, mozgáskövető besugárzás lényeges frakciódózis-emelést tesz lehetővé (5–10–25 Gy), amelynek sugárbiológiai értékelése és optimalizása még intenzív kutatás alatt áll.^{16–19}

Hadronterápia

Hadronkezelés az atommagrészcsekkkel, illetve ionokkal (protonok, neutronok, pi-mezonok, H^{12} , Ne^{10} , C^6 , O^8 , Ar^{18}) végzett besugárzás. Előállításuk ún. részecskegyorsítóval, ciklotronnal vagy szinkrotronnal történik. A töltött atomi részecskék jellegzetes dózisleadása tette észszerűvé alkalmazásukat az onkoradiológiában. A részecskék a testbe belépve először kevés energiát adnak le, majd (energiájuktól függően) egy bizonyos mélységben hirtelen leadják az összes energiát. Ez a csúcspont (a mélydózis-görbe kiemelkedése: Bragg-peak) szubmilliméteres pontossággal tervezhető, szélesíthető. A konvencionális sugárkezeléshez képest nagyobb fizikai szelektivitásuk (pl. protonok, pi-mezonok) és nagyobb biológiai hatékonyságuk (különösen az ionterápia) miatt vezették be ezeket a nagy ráfordítást (építési, fenntartási, működtetési költségek, munkaiigényes kezelés) igénylő sugárminőségeket. Gyakorlati előnyük a kevesebb mezőből végezhető igen nagy pontosságú besugárzás, amely a tumort környező ép szövetek nagyfokú kíméletét, és így a terápiás index jelentős növelését teszi lehetővé. Jelenleg világszerte 55 centrumban (proton és 6 nehézion-centrum) több mint 150 000 beteg sugárkezelését végezték protonnal, illetve szénionnal számos tumortípusban. Így a klasszikus indikációk: uveális melanoma, agyaltapi, agyi, gyermekkori malignomák mellett a prostata, nyelőcső, tüdő és a hasnyálmirigy daganataiban is bevezették a szuperszelektív hatékony irradiációs módszert. A hadronterápiás kapacitás növekedésével várható pancreascarcinómában is nagyobb számú proton-, illetve szénionkezelés végzése önmagában, fotonkezeléssel és kemoterápiával kombinálva. A szakirodalomban számos in sziliko tanulmány bizonyítja a lényegesen kedvezőbb dóziseloszlást a legkorszerűbb fotontechnikákhoz képest, mind neoadjuváns kezelésként,²⁵ mind irrezekábilis tumorok besugárzására.²⁶ Hasnyálmirigy-daganat dózistervezési összehasonlítása alapján a szerzők a tumorban nagyobb dózis leadásának, hipofrakcionálásnak a lehetőségét vetik fel hadronterápiával, a mellékhatások, szövődmények valószínűségének növekedése nélkül. Széles körű klinikai vizsgálatok eredményeiről még nem számolhatunk be, hiszen kevés speciális centrum állt rendelkezésre. Az utóbbi évek részecskegyorsító fejlesztései lehetővé tették azonban aktívan szkenelhető nyalábbal működő, korszerű hadronközpontok telepítését kórházi környezetben. Egy-egy nagyobb centrum számolt be eddig a hasnyálmirigy-rák protonkezelésének I., I./II. fázisú klinikai vizsgálati eredményeiről: a bostoni Massachusetts General Hospital, a Floridai Egyetem és a Hyogo Ion Beam Center. Ez utóbbi centrumban egy nagyon agresszív kombinált sémának először a hatékonyságáról, később magas szövődmenyarányáról számoltak be.²⁷ A két amarikai kutatócsoport capecitabinnal potenciózott KRT-t végzett neoadjuvánsan, marginálisan vagy egyáltalán nem reszekálható esetekben igen biztató

eredményekkel, minimális toxicitás mellett.²⁸ Nichols és munkatársai pedig a gyomor és vékonybél dózisterhelésének jelentős csökkenéséről és klinikailag is jobban tolerált adjuváns KRT-ről (capecitabin-proton) számoltak be 22 beteg klinikai értékelése alapján.²⁹ A pancreas-adenocarcinoma szénionkezelési eredményeiről japán multicentrikus vizsgálat alapján³⁰

3D konformális besugárzás folyamatai

Bármilyen szelektív vagy szuperszelektív besugárzási eljárást alkalmazunk, az optimális irradiációhoz meghatározott folyamatok sora vezet, és a kezelés kimenetét döntően befolyásolja a folyamatrendszer egésze és egyes részeinek minősége. Rendkívül fontos a megfelelő egyéni pozicionálás, immobilizáció, a belső szervmozgás csökkentésére kiegészítő eszköz (pl. epigastriális kompresszor lap) alkalmazása. A multimodális diagnosztikus képalkotás (CT, PETCT, MRI) a tumor, a tumor és környezete megítélését, a céltérfogat meghatározását pontosítja. Hipofrakcionált képvezérelt, illetve sztereotaktikus besugárzáshoz egyes esetekben 3-4 aranymarker beültetése szükséges a céltérfogat mozgáskövetése céljából. Ez invazív, képvezérelt beavatkozás, amely után hetekig várni kell a tervezéssel, hogy a markerek stabilan beágyazódjanak a szövetekbe. A tumor és a rizikószervek mozgásának előzetes és kezelés alatti detektálása, követése elengedhetetlen a pontos besugárzáshoz, mert a hasnyálmirigy-tumor helyzete jelentősen változhat másodpercek, percek, órák alatt az egyes szervek teltségi állapotának változása, belső mozgása (perisztaltika, légzőmozgás) következtében. Nagyobb frakciódózisok esetén az előkészítés során elengedhetetlen a kezelési pozícióban, egyedi be-tegrögzítéssel végzett 4D CT. Kiegészítésként továbbá jól alkalmazható Cine MRI a tumor mozgáselemzéséhez. A besugárzástervezési képalkotások után célszerű minden modalitást figyelembe venni, a mozgásfázisonkénti, minden képszeleten történő tumor- és rizikószervek kontúrok berajzolásához. A mozgás mértékétől, a légzésmintázattól, a beteg-együttműködéstől és a dozimetriai eredményektől függően kell eldönteni, hogy a kezelés a tumor potenciális helyváltozását magába foglaló, nagyobb céltérfogatban, vagy légzéskapuzással történjen. A kivitelezés során minden frakció alkalmával a kezelőasztalhoz integrált 4D cone-beam CT-(CBCT-) vel történik a kezelésverifikáció. Kezelés közben a tumor helyzete kilovoltos (kV) képi verifikációval követhető.

Következtetések

Ez az áttekintés meggyőző bizonyítékokkal szolgál arra, hogy a modern sugárterápiás technikák egyénre szabott, nagy pontosságú besugárzást tesznek lehetővé, amely lényegesen hatékonyabb és a mellékhatások, szövődmények aránya is jelentősen csökkent. A kemoradioterápia tehát fontos pillére a hasnyálmirigy-rák

multimodális kezelésének, hozzájárulva az R0 reszekciók növeléséhez, a műthetőség, a helyi tumormentesség eléréséhez, fenntartásához, illetve előrehaladott da-ganát esetén a tünetek enyhítéséhez, az életminőség javításához.

A kemoradioterápia sikerességét a betegvezetés, preventív-szupportív ellátás legalább olyan mértékben befolyásolja, mint maga a kezelési séma, a besugárzási technika.

Irodalom

- Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T és mtsai:** Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. Phase III trial of the EORTC GITCCG. *Ann Surg* 1999; **230**: 776–784.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H és mtsai, European Study Group for Pancreatic Cancer:** A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *New Engl J Med* 2004; **350**: 1200–1210.
- Iacobuzio-Donahue CA, Fu B és mtsai:** DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1806–1813.
- Ben-Josef E, Schipper M, Francis IR és mtsai:** A phase I/II trial of intensity modulated radiation (IMRT) dose escalation with concurrent fixed-dose rate gemcitabine (FDR-G) in patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **84**: 1166–1171.
- Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA és mtsai:** Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; **68**: 801–808.
- Regine WF, Winter KA, Abrams R és mtsai:** Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 2011; **18**: 1319–1326.
- Liao WC, Chien KL, Lin YL és mtsai:** Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; **14**: 1095–1103.
- Rutter CE, Park HS, Corso CD és mtsai:** Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2015; **121**: 4141–4149.
- Yegya-Raman N, Shah MM, Grandhi és mtsai:** Adjuvant therapeutic strategies for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Pancreat Cancer*. 2018 Aug; 1. doi: 10.21037/apc.2018.07.05.
- Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater és mtsai:** Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013; **14**: 317–326.
- Patel, M, Hoffe, S, Malafa és mtsai:** Neoadjuvant GTX chemotherapy and IMRT-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2011; **104**: 155–161
- Shaib, WL, Hawk, N, Cassidy és mtsai:** A phase 1 study of stereotactic body radiation therapy dose escalation for borderline resectable pancreatic cancer after modified FOLFIRINOX (NCT01446458). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; **96**: 296–303.
- Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG és mtsai:** Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2018; **105**: 946–958.
- Murphy JE, Wo JY, Ryan DP és mtsai:** Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; **4**: 963–969.
- Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V és mtsai:** How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol* 2019; **26**: 109–117.
- Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M és mtsai:** Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **81**: e615–ee22.
- Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C és mtsai:** Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **81**: 181–188.
- Su T-S, Liang P, Lu H-Z és mtsai:** Stereotactic body radiotherapy using CyberKnife for locally advanced unresectable and metastatic pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 8156–8162.
- Zhong J, Patel K, Switchenko J és mtsai:** Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. *Cancer* 2017; **123**: 3486–3493.
- Alfieri S, Morganti AG, Di Giorgio A és mtsai:** Improved survival and local control after intraoperative radiation therapy and postoperative radiotherapy: a multivariate analysis of 46 patients undergoing surgery for pancreatic head cancer. *Arch Surg* 2001; **136**: 343–347.
- Ogawa K, Karasawa K, Ito Y és mtsai:** Intraoperative radiotherapy for resected pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 210 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; **77**: 734–742.
- Pilar A, Gupta M, Ghosh Laskar S és mtsai:** Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. *Ecancermedicallscience* 2017; **11**: 750.
- Zerbi A, Fossati V, Parolini D és mtsai:** Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 1994; **73**: 2930–2935.
- Sebestyén Z, Kovács P, Gulybán Á és mtsai:** Conkiss: conformal kidneys sparing 3D noncoplanar radiotherapy treatment for pancreatic cancer as an alternative to IMRT. *Med Dosim* 2011; **36**: 35–40. doi: 10.1016/j.meddos.2009.11.001.
- Lee RY, Nichols RC, Huh SN és mtsai:** Proton therapy may allow for comprehensive elective nodal coverage for patients receiving neoadjuvant radiotherapy for localized pancreatic head cancers. *J Gastrointest Oncol* 2013; **4**: 374–379.
- Ding X, Dionisi F, Tang S és mtsai:** A comprehensive dosimetric study of pancreatic cancer treatment using three-dimensional conformal radiation therapy (3DCRT), intensity-modula-

- ted radiation therapy (IMRT), volumetric-modulated radiation therapy (VMAT), and passive-scattering and modulated-scanning proton therapy (PT) *Med Dosim* 2014; **39**: 139–145.
27. **Takatori K, Terashima K, Yoshida R és mtsai:** Upper gastrointestinal complications associated with gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for inoperable pancreatic cancer. *J Gastroenterol.* 2014; **49**: 1074–1080.
28. **Nichols RS, Morris CG és mtsai:** Proton Therapy and Concomitant Capecitabine for Non-Metastatic Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma. *Int J Particle Ther* 2014; **1**: 692–701.
29. **Nichols RC, George TJ, Zaiden RA és mtsai:** Proton therapy with concomitant capecitabine for pancreatic and ampullary cancers is associated with a low incidence of gastrointestinal toxicity. *Acta Oncol.* 2013; **52**: 498–505.
30. **Kawashiro S, Yamada S, Okamoto M és mtsai:** Multi-institutional Study of Carbon-ion Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study 1403 Pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; **101**: 1212-1221.

Levelezési cím: Dr. Hideghéty Katalin
Szegei Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika
6720 Szeged, Korányi Fásor 12.
e-mail: katalin.hideghety@gmail.com

AUTOIMMUN HEPATITIS – 2019

Dr. Pár Gabriella

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS: Az autoimmun hepatitis progresszív, immunmediált krónikus májbetegség. Jellemző vonásai a hypergammaglobulinaemia, a magas IgG- és transzaminázszint, az autoantitestek jelenléte és az interface hepatitis. A betegség genetikailag fogékony egyéneknél fejlődik ki, külső tényezők által indukált, a májantigének elleni T-sejtes autoimmun reakció következtében. Az alapvető patomechanizmus a károsodott immunregulációs funkció és a saját antigénnel szembeni tolerancia elvesztése. A standard kezelést a kortikoszteroiddal kombinált azathioprinre kell alapozni, de vannak alternatív immunosuppresszív terápiás lehetőségek is az azathioprinre nem reagáló betegek számára, kezelésük specializált centrumokban javasolt. Végállapotú májbetegség vagy fulmináns májelégtelenség esetén májtranszplantáció jöhet szóba. Az autoimmun hepatitis jelentős hatással van az egészséggel kapcsolatos életminőségre, ennek figyelembevétele és kezelése is alapvető fontosságú.

Kulcsszavak: autoimmun hepatitis, patogenezis, diagnózis, terápia

Pár G: AUTOIMMUNE HEPATITIS – 2019

SUMMARY: Autoimmune hepatitis is a progressive immune-mediated chronic liver disease. Its main diagnostic features include hypergammaglobulinaemia and increased IgG as well as transaminase levels, presence of autoantibodies and interface hepatitis. The disease develops in genetically predisposed individuals, when exogenous agents induce T cell-mediated autoimmune reaction against liver antigens. Pivotal pathomechanism is an impaired regulatory function with loss of tolerance to autoantigens. Standard treatment consists of initial doses of corticosteroid and then combination therapy with azathioprine. There are alternative immunosuppressive treatment modalities for those who do not respond to azathioprine, and who should be treated in specialized centers. Liver transplantation is an option for those who progress to end-stage liver disease or have fulminant hepatic failure. Autoimmune hepatitis has considerable impact on health-related quality of life, its evaluation and treatment are of basic importance.

Keywords: autoimmune hepatitis, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Magy Belorv Arch 2019; 72: 235–244.

Fél évszázaddal ezelőtt az autoimmun hepatitis (AIH) volt az első olyan májbetegség, amelyben kontrollált klinikai vizsgálatok igazolták a kortikoszteroidkezelés hatékonyságát.¹ Mégis, a kórkép ma is kihívást jelent mind a diagnózis, mind a kezelés tekintetében: egyrészt mert ritka, másrészt mert heterogén betegségecsoportról van szó. A ritka kórképek esetén a gyógyszeripar nem érdekelt a terápiás eszközök fejlesztésében, mert korlátozott a piaci igény. A betegség változatos életkorokban, csecsemőktől idősekig előfordul, továbbá jelentkezhet akár szubklinikai lefolyással, akár akut fulmináns hepatitis és májelégtelenség vagy „cryptogen cirrhosis” képében spontán remissziókkal, relapsusokkal. Gyakran kísérheti cholestasisos, gyógyszeres, alkoholos, metabolikus vagy vírusos eredetű májbetegség is. Az Európai Májkutató Társaság (EASL) 2015-ben ismertette az AIH-ra vonatkozó klinikai irányelveit,² majd az utóbbi két évben több összefoglaló közlemény is megjelent a betegség patogenezisét, diagnosztikáját és kezelését illető előrehaladásról.^{3–6}

Előfordulás

Az AIH incidenciája alacsony, 1,5–3,0/100 000 lakos/év, prevalenciája földrajzi régióként eltérő, 15–42,9/100 000/lakos.^{2,4} Az utóbbi két évtizedben mind az incidencia, mind a prevalencia növekedett. Dániában közel megkétszereződött az előfordulása (1,37-ről 2,13/100 000/lakosra),⁷ míg Finnországban az 1995-ös 0,8/100 000/lakos/év incidenciára 2015-re 10,5/100 000 lakos/évre nőtt.⁴ Skandináviában az AIH gyakoribbá válásával párhuzamosan a gyulladásozós bélbetegségek (IBD) frekvenciája is emelkedett.⁸ Felvetődött, hogy mindez a bélflóra gyermekkori megváltozásával, a „hiigiénés hipotézissel” lenne kapcsolatos, ami az immunreguláció zavarához, az allergiás és autoimmun betegségek kialakulásához vezet.⁴

Kockázati tényezők

Az AIH előfordulásában és klinikai megnyilvánulásában etnikumonként és földrajzi régióként is változatos-

ság észlelhető: pl. Alaszkában vagy az észak-amerikai bennszülöttekben gyakoribb és súlyosabb a betegség, mint a fehér amerikaiakban. Hasonlóképp mexikói meszticekben és hispánokban is gyakoribb az agyszív lefolyás és a cirrhosis. Ezek a különbségek eltérő genetikai predispozícióval, eltérő kiváltó tényezőkkel vagy az egészségügyi ellátással, illetve késői diagnózissal lehetnek kapcsolatosak.⁴

Az AIH, mint a legtöbb autoimmun kórkép, az esetek 75–80%-ában nők betegsége, de ez azt jelenti, hogy 20–25%-ban férfiakban is jelentkezhet! A betegség bármely életkorban előfordul: az első csúcs kisgyermekekben (1–14 éves korban) észlelhető, ez a 2-es típusú AIH-re (AIH-2) jellemző, a második csúcs 40 év körül van (4–6. évtizedben), de a kórkép az esetek 20%-ában 60–65 év felettiekben is manifesztálódik.^{2, 4, 6}

Patogenezis

Az AIH komplex betegség: különböző populációkban különböző genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatásának következménye.

Genetika

HLA-D gének

A korai „kandidátusgén-vizsgálatok” már több évtizede igazolták, hogy a fő hisztokompatibilitási komplexet (MHC) kódoló humán leukocytaantigén (HLA) régió polimorfizmusai szerepet játszanak az AIH-re való fogékonyságban, az autoreaktív T-sejtek szelekciójában és az autoantigének prezentációjában.^{3, 5, 9} Mind ezt később a „teljes genomtársulás tanulmányok” (genome-wide association studies, GWAS) megerősítették.¹⁰ Az is kiderült, hogy a különböző HLA genotípusok változnak etnikai csoportokként és földrajzi régiókként. Európában és Észak-Amerikában az 1-es típusú AIH-re (AIH-1) a HLA-DR3 (HLA-DRB1*0301, rs2187668), HLA-DR4 (HLA DRB1*0401) és a HLA-DR13 (HLA-DRB1*1301) genotípusok hajlamosítanak.^{3-6, 10}

A HLA-DR3-at hordozók fiatalabbak, betegségük inkább heveny kezdettel, magasabb immunglobulin-szinttel és több kísérő autoimmun kórképpel jár. A HLA-DR4 genotípus főleg idősebbekben fordul elő, alacsonyabb IgG-szinttel és kevesebb autoimmun társbetegséggel.^{3-6, 10} Észak-Európában a gyermekkori AIH is HLA-DR3-mal társul, de a HLA-DRB4 védőhatású Brazíliában, Egyiptomban, Dél-Amerikában.⁴ A HLA-DR13 gyermekkori AIH-re és elhúzódó hepatitis A-vírus (HAV-) fertőzésre is hajlamosít.¹¹ Az AIH-2 HLA-DRB1*07 genotípussal és HLA-DR7-negatív egyénekben HLA-DR3-mal társul.¹²

D-vitamin-receptor (VDR) génpolimorfizmusok

AIH-ben a D-vitamin-receptor (VDR) polimorfizmusai nem HLA-asszociált genetikai tényezőt képviselnek.¹³

A D-vitamin (kalciferol) hatása nemcsak az ásványianyagcserét, de az immunmodulációt, a gyulladást és a sejtdifferenciálódást is érinti: csökkenti az MHC II expressziót, fokozza a regulátor T-sejt (T_{reg}) funkciót, növeli a citotoxikus T-lymphocyt antigén-4 (CTLA-4), az interleukin- (IL-) 10 és a FOXP3 gének expresszióját, csökkenti a toll-like receptorok (TLR-2, -4 és -9) kifejeződését.

D-vitamin-hiányban károsodik ez a gyulladáselemes, protektív hatás, aminek fokozott NF κ B-aktivitás, IL-1 β -, IL-6-termelés, az említett TLR-ek megnőtt expresszója, a hepatocyták apoptosisa, steatosis, gyulladás és fibrosis lesz a következménye. A kalciferolhiány gyakori diabetesben, metabolikus szindrómában és AIH-ben is.¹⁴

D-vitamin-receptorok (VDR) a sinusoidalis endothelsejtekben, a Kupffer-, a stellatum- és a T-sejtekben, a biliaris sejtekben, az adipocytákban is találhatóak. A VDR gén (12q13.1) négy egy nukleotidot érintő polimorfizmusa (SNP) [Apa1 = rs7975232(A>C); Bsm1 = rs154441(A>G); Tak1 = rs781236(C>T) és Fok1 = rs10735810 (C>T)] a VDR-protein-funkció károsodásával jár (mintha csak D-vitamin-hiány állna fenn). Ez csökkent T_{reg} -funkcióhoz, autoimmunitásra való hajlamhoz vezet. Ezeket a génvariánsokat AIH-ben is kimutatták mint a fogékonyság tényezőit.¹³

CTLA-4 gén

A citotoxikus T-lymphocyt antigén-4 (CTLA-4) a T-sejtek egyik „immune checkpoint” molekulája, amely a célsejteken levő B7/1-2 ligandokkal kapcsolódva gátolja a T-sejt-aktivációt. A CTLA-4 gén (2q.33) A49G polimorfizmusa, a „loss of function” variáns GG genotípus a negatív reguláció kiesésével, fokozott adaptív immunválasszal és autoimmunitással jár, míg az A allél védőhatású. AIH-ben, 1-es típusú diabetesben, primer biliaris cholangitisben (PBC) és thyreoiditisben is észlelték az A49G variáns előfordulását.^{5, 15, 16}

SH2B3 gén

Az adaptor proteinek családjába tartozó Src homology2 adaptor protein3 (SH2B3) a T-sejt receptor negatív mediátora: szerepet játszik több jelátviteli folyamatban, a TNF és más citokinek szabályozásában.¹⁷ Az SH2B3-at kódoló gén (12q24) rs3184504* A mutánsa esetén kiesik a negatív szabályozó hatás, ami fokozott immunreakcióra hajlamosít. Ez a kockázati allél (hasonlóképp a CTLA-4-variánshoz) nemcsak AIH-ben, hanem PBC-ben, primer sclerotizáló cholangitisben (PSC), 1-es típusú diabetesben és hypothyreosisban is gyakori.^{5, 18}

Környezeti tényezők és molekuláris mimikri

Az AIH kórszarmazásában a környezeti tényezők szerepe is meghatározó. Genetikailag hajlamos egyének-

ben a májsejteken kifejeződő autoantigének ellen immunválaszt válthatnak ki exogén *patogének*, *xenobiotikumok* olyan epitópjai, amelyek strukturális hasonlóságot (*molekuláris mimikri*) mutatnak a saját proteinekkel. Ha a T-sejtes immunválasz önfenntartóvá válik az autoantigénnel szemben, ez immunmediált sejtkárosodáshoz vezethet. Mindez leggyakrabban a vírusfertőzésekkel és a gyógyszeres eredetű májbetegségekkel kapcsolatban tapasztalható. AIH-t megelőzően sokszor szubklinikus lefolyású vírusinfekció zajlik, változó az időtartam a fertőzés és az AIH diagnózisa között.

A *vírusokat* illetően ismert, hogy AIH-2 esetén a mikroszomális citokrom enzim P450 CYP2D6 aminosav-szekvenciája homológiát mutat a hepatitis C-vírus (HCV) és a herpesvírus család tagjai (EBV, CMV, HSV) által kódolt proteinekkel, így az ilyen vírusfertőzések autoimmun reakcióval járhatnak.¹⁹ Epidemiológiai kapcsolatot igazoltak a HCV-fertőzés és az AIH-2 között; az AIH-2 esetek 50%-ában anti-HCV volt kimutatható.²⁰ AIH jelentkezését észlelték hepatitis A-vírus (HAV) fertőzés, HAV- és influenzavakcináció és kanyaró után is.²⁻⁴ Újabban felnőtt AIH-es betegekben magas (43%) hepatitis E-vírus fertőzésre utaló *anti-HEV*-előfordulást, AIH-es gyermekben pedig az *anti-HAV* és a *parvovirus B12* elleni antitest előfordulási gyakoriságának jelentős megnövekedését közölték.²¹ Azaz a gyermekkori és felnöttkori AIH különbözik a megelőző vírusinfekciókat illetően. Bár az oki összefüggés nem bizonyított, az említett hepatotrop vírusok szerepet játszhatnak az AIH patogenezisében.

A *gyógyszerindukált* autoimmun reakció egyik példája a *dihidralazin*: metabolitja a CYP1A2 enzimhez kapcsolódva neoantigént képez, ami immunválaszt, autoantitesteket és hepatitist okoz.^{2, 22}

Az autoantigének által kiváltott autoimmun válasz molekuláris mimikri révén más *homológ autoantigének* ellen is irányulhat („*epitop spreading*”),²³ így jöhet létre AIH-ben az anatómiailag távoli szövetekben autoimmun gyulladás, pl. az endokrin pancreasban (1-es típusú diabetes) vagy a mellékvesében (Addison-kór).⁴

Az immunválasz aktivációja és a sajáttal szembeni tolerancia elvesztése

Az autoimmun betegséghez vezető folyamatban az első lépés az antigénepitópok bemutatása az el nem kötelezett („naív”) $CD4^+$ T-helper (T_H0) sejteknek. Az antigénprezentáló sejtek (APC) (dendritikus-, Kupffer- és B-sejtek, és a májban a sinusoidalis endothelsejtek is) feldolgozzák és bemutatják az antigént a T-sejt receptoroknak (TCR), a májban nemcsak a $CD4^+$, hanem a $CD8^+$ citotoxikus T-sejteknek is. Az 1. ábra az AIH-ben szereplő immunaktiváció fő lépéseit szemlélteti.

A *follicularis helper T-* (T_{FH}^+) sejtek speciális $CD4^+$ T-sejtek, aktiválják a *B-sejteket*, amelyek immunglobulin-képző plazmasejtté differenciálódnak. A T_{FH}^+ -sejtek aktivációját magas IL-21-szinttel AIH-ben is leírták.^{4, 24}

A *gamma/delta* (γ/δ) sejtek dominálnak a májszövetben, IFN γ - és granzimképzéssel fejtenek ki effektorfunkciót.^{4, 25}

Az AIH kifejlődésében a *regulátoros T-sejt* (T_{reg}^-) funkció gyengülése és a *sajáttal szembeni tolerancia elvesztése* központi patogenetikai tényező. (Autoreaktív T-sejtek egészséges szervezetben is jelen vannak, de a „toleranciamechanizmusok”, a regulátoros T-sejtek korlátozzák hatásukat.^{3, 5} A $T_{reg}^- CD4^+$ T-sejtek a T_H0 sejtekből képződnek TGF β jelenlétében, *aktivitásuk az IL-2 jelenlététől függ*. Szabályozó molekulákat expresszálnak, mint *IL-12RA* (*CD25*), *CTLA-4*, *CD62 ligand* és *FOXP3*, amelyek a T-sejt-válasz negatív regulátorai. A T_{reg}^- -sejtek egyrészt közvetlen kapcsolatba lépnek a célsejtekkel, másrészt immunreguláló citokinekkel, IL-10-et és TGF β -t szekretálnak és fejtik ki a *szuppresszív hatást* a természetes és az adaptív immunválaszra, az autoreaktív T-sejtek proliferációjára, aktivitására. AIH-ben ezek a gátló működések károsodnak.^{3, 5} Kimutatták, hogy a $CD39^+$ T_{reg}^- -sejtek ektonukleotidáz expresszálnak, amely az exogén nukleotidok hidrolízise révén az immun-suppresszív hatású adozin képzéséhez vezet, ami gátolja a $CD4^+$ T-sejtek IL-17-szekrécióját. AIH-ben ezek a regulációs hatások csökkentek, ezen túlmenően még jelentős a T_{reg}^- -sejtek effektorsejteké történő konverziója is, ami tovább fokozza az immunválaszt.²⁶

Gyermekkori AIH-ben is alacsonynak találták a működőképes T_{reg}^- -sejtek számát, fordított arányban a betegség aktivitásával,²⁷ és a szolubilis májantigén elleni antitest (*anti-SLA*) és a máj-vese mikroszomális antigén elleni antitest-1 (*anti-LKM-1*) titerrel is.²⁸

A T_{reg}^- -funkció helyreállítása terápiás célpont lehet AIH-ben. *Kis dózisu IL-2* adása felvetődött már autoimmun betegségben (pl. 1-es típusú diabetesben), de AIH-ben is történt előzetes klinikai vizsgálat.²⁹

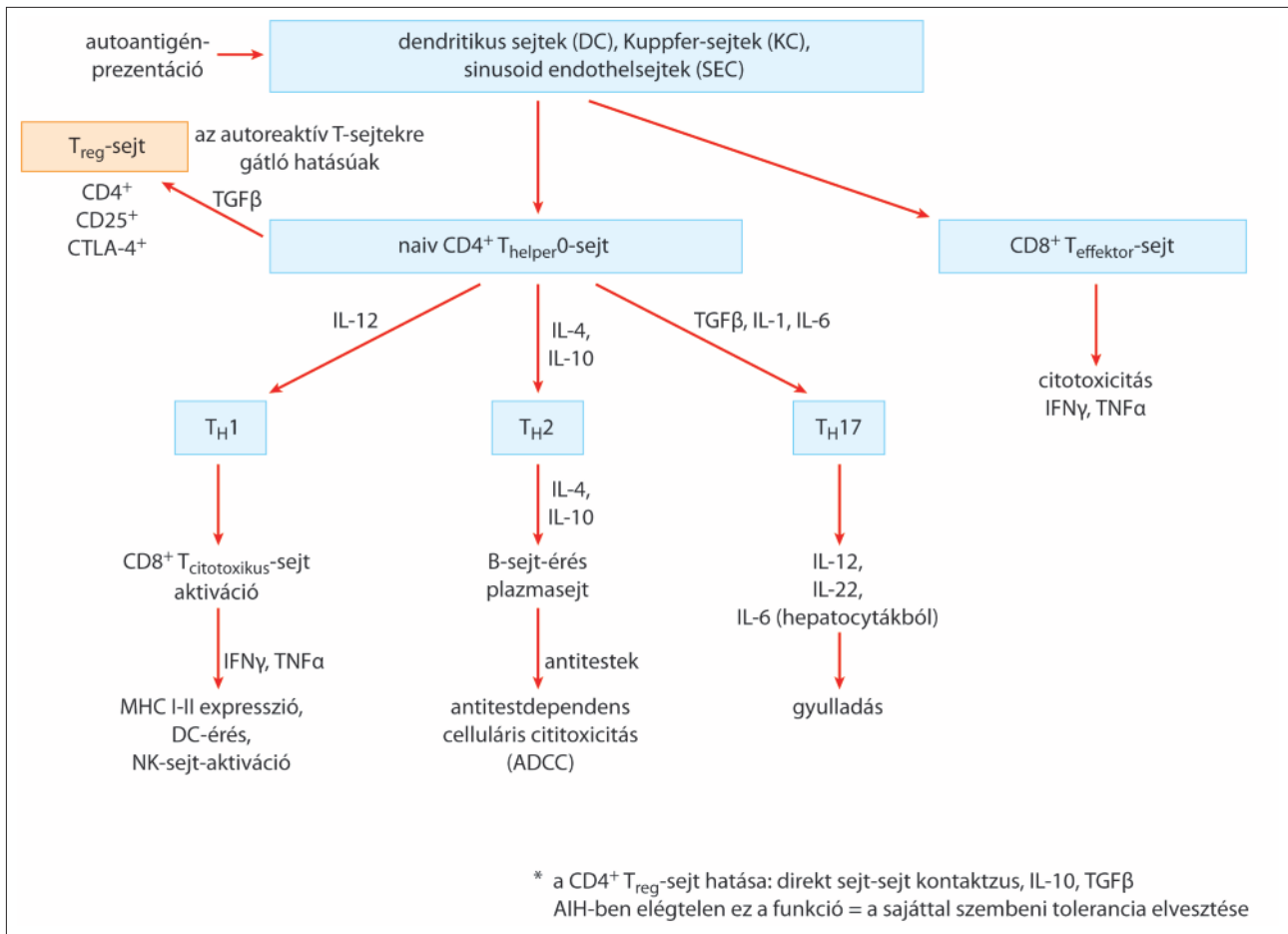
Klinikai kép

Bár az AIH dominálón a fiatal nők májbetegsége, előfordulásával mégis mindkét nemben és bármely életkorban számolni kell, továbbá figyelembe kell venni, hogy klinikai megnyilvánulása a tünetmentes állapottól az akut vagy fulmináns hepatitisen, illetve a krónikus hepatitisen át a cirrhosisig terjed.

Az AIH-nek egyetlen jele lehet a gyengeség, fáradékonyság, szorongás vagy depresszió, amit transzaminázemelkedés kísér.²⁻⁴

Acut hepatitis szindróma esetén (25–30%) vagy a már zajló krónikus folyamat fellángolásáról, vagy az AIH első jelentkezéséről van szó. Az utóbbi esetben gyakran szabályos az immunglobulin- (IgG-) szint, negatívak az autoantitest-próbák, és nincs cirrhosis – mindez az AIH korai stádiumára utal. (Később pozitívá válhatnak az autoimmun szerológiai leletek).

Az ún. „*primer krónikus*” *hepatitis* (66%) formájában megjelenő AIH-re nem specifikus tünetek, arthralgia, amenorrhoea, anorexia, emelkedett transzaminá-



1. ábra. Az AIH keletkezésében szereplő celluláris és humorális tényezők^{4,5}

Az antigénprezentáló sejtek által feldolgozott antigént a *T*-sejtek receptorai érzékelik: a CD4⁺ T_H0 sejtek az antigén és a kostimulációs szignálok hatására aktiválódnak és differenciálódnak: IL-12 jelenlétében T_H1 helper sejtekké, IL-4 hatására T_H2, TGF β , IL-1 β és IL-6 hatására pedig a gyulladásban kulcsszerepet játszó T_H17 sejtekké.

A T_H1 sejtek IL-2-t és IFN γ -t termelnek, aktiválják a CD8⁺ effektor citotoxikus T-sejteket (CTL), amelyek az MHC I-antigén komplex felismerését követően IFN γ -, TNF-termelés és direkt citotoxicitás révén hatnak. Az IFN γ aktiválja a dendritikus sejteket (DC) és a természetes ölü (natural killer, NK) sejteket, ezáltal is fokozódik a szövetkárosító hatás.

A T_H2 sejtek IL-4, IL-10, IL-13 citokineket szekretálnak, amelyek segítik a B-lymphocyták érését, az antitestképző plazmasejtek kialakulását, megteremtve az antitestdependens celluláris citotoxicitás (ADCC) és komplementaktiváció alapját.

A T_H17 sejtek IL-17, IL-22 és TNF citokineket képeznek, és a hepatocytákat IL-6-szekrécióna stimulálják, ami tovább fokozza a T_H17 sejt aktivációt

zok (GOT, GPT) és bilirubin, magas gamma-globulin és IgG-szint, autoantitest-pozitivitás és társuló autoimmun kórképek jellemzők. (Az ilyen esetek fele tünetmentes). A diagnózis idején a felnőttek 33%-ának (a gyermekek 50%-ának) már cirrhosisa van.²⁻⁴

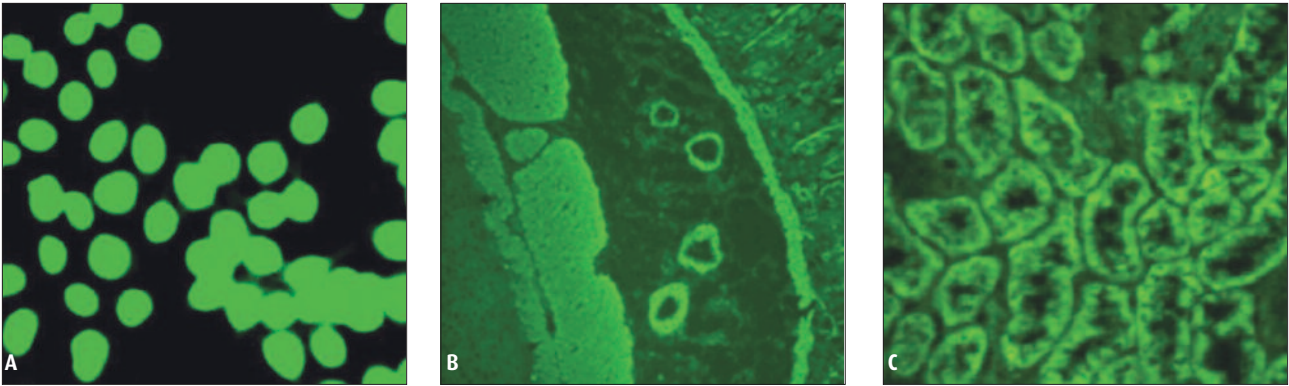
Az AIH heterogén kórkép: életkor szerint megkülönböztetik a felnőttkori és a gyermekkori AIH-t, az autoantitest-profil alapján pedig az AIH 1–3 altípusokat.

Az AIH szerológiai altípusai

Az 1-es típusú AIH (AIH-1) felel meg az eredetileg leírt „fiatal nők hyperglobulinaemiával járó májbetegségé-

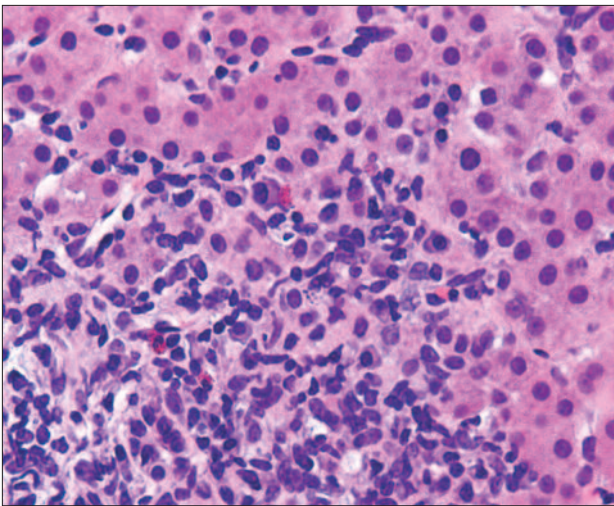
nek”, amit „plazmasejtes hepatitisnek” és „lupoid hepatitisnek” is neveztek.¹⁻⁵ AIH-1 képviseli az AIH esetek 75–90%-át, amelyre a májgyulladásra utaló GOT-, GPT- és IgG-emelkedés, antinukleáris (ANA-) és/vagy simaizom (SMA) elleni antitest pozitivitás, hisztológiailag „interface hepatitis,” portalis és periportalis lymphocytás/plazmasejtes (CD4⁺ és CD8⁺ T-sejtes) infiltráció, centrális zóna necrosis és perivenulitis, hepatocytarozetta-képződés és fibrosis jellemző (2. és 3. ábra).

Fontos megnyilvánulás az esetek 30%-ában észlelhető számos kísérő autoimmun kórkép, mint Hashimoto-thyreoiditis, hypothyreosis, Coombs-pozitív haemolyticus anaemia, rheumatoid arthritis, szisztémás lupus



2. ábra. AIH-re jellemző autoantitestek

(A) Antinukleáris antitest (ANA). (B) Simaizom elleni antitest (SMA). (C) Máj-vese mikroszomális antitest-1 (LKM-1)



3. ábra. AIH hisztológiai képe

Lymphocytás/plazmasejtes infiltráció, „interface hepatitis”

erythematosus (SLE), coeliakia, 1-es típusú diabetes, gyulladásos bélbetegség (IBD).²⁻⁴

A 2-es típusú AIH (AIH-2) gyermekekben (legtöbbször 1-14 éves korban) fordul elő (az AIH-ek 10%-a). Az ANA és az SMA gyakran negatív, a kórképet a máj-vese mikroszóma-1 (LKM-1) és májcytosol-1 (LC-1) antitest pozitivitás jellemzi. (Az LKM-1 antitest célantigénje a már említett CYP2D6).^{2-4, 19} Az AIH-2 agresszív lefolyású, mint a felnőttkori AIH-1, gyorsabb a cirrhosisba történő progresszió. Jellemző (40%) az autoimmun betegségek családi halmozódása, ilyen arányban fordul elő részleges IgA-hiány is, továbbá 20%-ban kísérő extrahepaticus autoimmun betegség (IBD, haemolyticus anaemia, thyreoiditis, vitiligo, coeliakia, diabetes és glomerulonephritis).

Autoszomális recesszív kórkép az *autoimmun polyendocrinopathia-candidiasis-ectodermalis dystrophia szindróma* (Addison-kórral, hypoparathyreosissal, gonáddiszfunkcióval jár, az esetek 10–20%-ában AIH-2-vel is társul).^{2-4, 30}

A 3-as típusú AIH (AIH-3) klinikailag az AIH-1 kórformához hasonló (5–10%), de súlyosabb lefolyású, és gyakori a relapsus. Sokszor élethosszig tartó immunszuppresszív kezelést igényel. Jellemző az *anti-SLA*-pozitivitás (30%), esetenként *anti-Ro52 antitest* is kimutatható.^{2, 4, 31}

AIH „overlap szindrómák” vagy „variáns formák”

Egy betegben két autoimmun májbetegség feltételei egyidejűleg vagy egymást követően az AIH esetek 10%-ában észlelhetők.

„PBC/AIH variáns”: cholestasisos májbetegség, antimitokondriális antitest (AMA-) pozitív *primer biliaris cholangitis* (PBC) AIH-re is jellemző klinikai és szerológiai leletekkel. Gyanús, ha a PBC ursodeoxycholsavra (UDCA) nem reagál. Immunszuppresszív terápiát igényel.^{2-4, 6, 32}

„PSC/AIH variáns”: gyermekben mint „autoimmun sclerotizáló cholangitis” fordul elő. A kolangiográfia (MRCP) *primer sclerotizáló cholangitisre* (PSC-re) utaló epeúti károsodást mutat. A kórképet gyakran (45%-ban) kíséri gyulladásos bélbetegség. Diagnózis: MRCP, biopszia, neutrophil granulocytá cytoplasma elleni antitest (pANCA) kimutatás.^{2-4, 6, 33}

IgG4-asszociált AIH/cholangitis

Klinikailag AIH-nek és PSC-nek felel meg, gyakori 40 év körüli férfiakban, de nem társul IBD-vel. Jellemző a magas szérum-IgG4-szint, és a májban, epeutakban IgG4-plazmasejt-infiltráció. Autoimmun pancreatitis-szel és más fibrotizáló folyamatokkal, sclerotizáló sialoadenitisszel, retroperitonealis fibrosissal társulhat.^{2-4, 6, 34}

Gyógyszer okozta AIH

Az AIH esetek 10%-ában gyógyszerek által kiváltott kórformáról van szó genetikailag hajlamos egyéneknél (AIH-DILI). Az immunallergiás esetekben láz, kiütés, eosinophilia jellemző. Az AIH-DILI gyógyszer-

megvonásra vagy kortikoszteroidra remisszióba jut, nem következik be kiújulás.^{2, 4, 35}

Az 1. táblázat az AIH-t okozó gyógyszereket mutatja.

1. táblázat. AIH-t indukáló gyógyszerek	
Gyógyszer	Megjegyzés
Nitrofurantoin	Húgyúti fertőzések kezelésére gyakran használt antibiotikum
Minocyclin	Tetracyclinszármazék
Hidralazin	Értágító hatású antihipertenzív szer CYP 1A2/LKM antitestes hepatitist okoz
Methylodopa	Graviditásban alkalmazott antihipertenzív szer Coombs-pozitív haemolysist is okoz
Interferon	HBV, HCV antivirális kezelésére autoantitestekkel - thyroiditist is okoz
Infliximab	TNF- α elleni monoklonális antitest hatékony immunszuppresszív szer AIH kezelésére is alternatíva?
Halothan	Neoantigénképzést, autoantitesteket és ismételt alkalmazásakor hepatitist okoz
Ipilimumab	CTLA-4-gátló („immune checkpoint” inhibitor)
Nivolumab	PD-1-gátló immunaktivitást fokozó hatás

Transzplantációt követő „de novo AIH”

Egyéb májbetegség miatt májtranszplantáción átesett recipiensekben 2–7%-ban keletkező AIH-szerű kórkép, „poszttranszplantációs immunhepatitis.” A transzplantált hepatocyták elleni immunválasz *nem igazi autoimmun* betegség.³⁶

Diagnózis

Az AIH diagnózisa a jellemző klinikai kép, az emelkedett transzamináz- (GOT-, GPT-), gammaglobulin- és IgG-szint, valamint az autoantitestek kimutatásán alapul. Az AIH-1 esetében már említettek szerint gyakori az extrahepaticus autoimmun kórképek társulása. A biokémiai aktivitást (nekroinflammációt) jelző GOT-, GPT-érték fluktuálhat a kórlefolyás alatt, spontán remisszió idején normális lehet. Magas IgG-szint 85%-ban fordul elő. Az autoantitestek közül önmagában sem az ANA (43%), sem az SMA (41%) nem betegség-specifikus, azonban a két antitest együttes előfordulása már 74%-os pontosságú és 97%-os pozitív prediktív értékű. Az AIH-3-ra jellemző említett *anti-SLA* az egyedüli májspecifikus antitest, 98%-os érzékenységgel és specificitással.^{2-4, 6}

A májbiopszia, a már részletezett hisztológiai kép (portalis-periportalis mononukleáris lymphocytás/plazmasejtes infiltráció, CD4⁺, CD8⁺ T-sejtek, macrophagok, eosinophil granulocyták jelenléte, áttört határlemez, hídképződés, hepatocytarozetta-képződés, emperipolesis (azaz intakt CD8⁺-sejtek a hepatocyták cytoplasmájában) kulcsszerepet játszik a diagnózisban, differenciáldiagnózisban (alkoholos májbetegség, NASH, Wilson-kór elkülönítésében), a fibrosis és a terápiás hatás (tartós remisszió) megítélésében, valamint az overlap szindróma igazolásában egyaránt. A fibrosis követésére remisszióban nem invazív eljárások is alkalmasak (pl. tranziens elasztográfia), gyulladásos aktivitás esetén azonban a tranziens elasztográfia a máj-fibrosis mértékének megítélésére nem alkalmas.^{2, 4}

Diagnosztikus kritériumok

Az AIH kórismezéséhez a nemzetközi hepatológiai fórumok 1999-ben egy feltételrendszert hagytak jóvá (1. táblázat),³⁷ aminek egyszerűsített változata 2008 óta elfogadott (2. táblázat). Ez utóbbi csak négy paramétert használ (szérum-IgG-szint, autoantitest-titer, májbiopszia lelete és a vírushepatitisek kizárása) és típusos esetben jól alkalmazható, bizonytalan vagy „valószínű” eredménye esetén azonban a részletes pontrendszert javasolják figyelembe venni.⁴

2. táblázat. Az AIH differenciáldiagnosztikája

Más autoimmun májbetegségek
Primer biliaris cholangitis (PBC)
Primer sclerotizáló cholangitis (PSC)
IgG-4-társult cholangitis
Krónikus vírushepatitisek
HBV, HCV, HEV, EBV, CMV okozta
HIV okozta cholangitis
Alkoholos hepatitis
Gyógyszerek okozta hepatitis (DILI)
Nem alkoholos steatohepatitis (NASH)
Granulomás hepatitis
Wilson-kór
Haemochromatosis
Coeliakia

Differenciáldiagnózis

Az AIH ritka kórkép, de a népességben gyakori *egyéb májbetegségekkel*, pl. alkoholos hepatitiszsel, nem alkoholos zsírmájjal (NAFLD) vagy *krónikus vírushepatitisekkel együtt is előfordulhat*. Ilyenkor a klinikai kép, az autoantitestek (anti-SLA!) és a hisztológia ad támpontot (3. és 4. táblázat).^{2-4, 6}

3. táblázat. Az AIH revideált diagnosztikus kritériumai³⁷

ALP/GOT hányados:	< 1,5	+2
	1,5-3	0
	>3	-2
γ-globulin vagy IgG	>2× norm.	+3
	1-1,5× norm.	+1
	<1,0× norm.	0
ANA, SMA, anti-LKM	>1 : 80	+3
	1 : 80	+2
	1 : 40	+1
	< 1 : 40	0
AMA	pozitív	-4
	negatív	0
Vírusszerológia	pozitív	-3
	negatív	+3
Gyógyszeres eredet	igen	-4
	nem	+1
Alkohol	<25 g/nap	+2
	>60 g/nap	-2
Kísérő immunbetegség	igen	+2
	nincs	0
Hisztológia	Interface hepatitis (IH)	+3
	Plazmasejt	+1
	Nincs IH, plazmasejt	-5
	Epeúti laesio	-3
	Egyéb elváltozás	-3
Immunszuppresszióra	válasz	+2
	relapsus	+3
Értékelés:		
Kezelés előtt: >15 = definitív, 10-15 = valószínű diagnózis		
Kezelés után: >17 = definitív, 12-17 = valószínű diagnózis		

Kezelés

AIH-ben a terápia célja a tartós remisszió elérése. A kezelés javallata a szabályos normál érték háromszorosát meghaladó GOT, GPT, a szabályos normál érték kétszerese feletti gamma-globulin-szint, hisztológiában a bridging-necrosis, az „interface hepatitis” (HAI: 4/18) és a fibrosis. A kezelés alapja a kortikoszteroid (prednisolon) és a purinantagonista azathioprin (AZA) kombinációja (4. ábra).^{2-4, 6}

A prednisolon kezdő adagja 0,5–1,0 mg/tskg (50–70 mg/nap). Az erre bekövetkező transzaminázcsökkenés (2 hét alatt 25%) megerősíti az AIH diagnózisát. Ezután a szteroid adagjának fokozatos csökkentése

4. táblázat. Az AIH egyszerűsített diagnosztikus kritériumai³⁸

Autoantitestek		
ANA- vagy SMA-titer	>1 : 40	+1 pont
	>1 : 80	+2
anti-KLM	≥1 : 40	+2
anti-SLA	pozitív	+2
Immunglobulinok		
IgG	>normális	+1
γ-globulin	>1,1× norm.	+2
Hisztológia		
Kompatibilis AIH-val		+1
Típusos AIH-re		+2
Vírushepatitis-marker	nincs	+2
	van	0
Értékelés:		
≥7 = definitív AIH, ≥6 = valószínű AIH		

javasolt, a 2. hónap végére napi 5–10 mg-ra. (Nem reagáló vagy súlyos akut AIH esetén iv. 100 mg/nap prednisolon jön szóba 7 napig).^{2, 4}

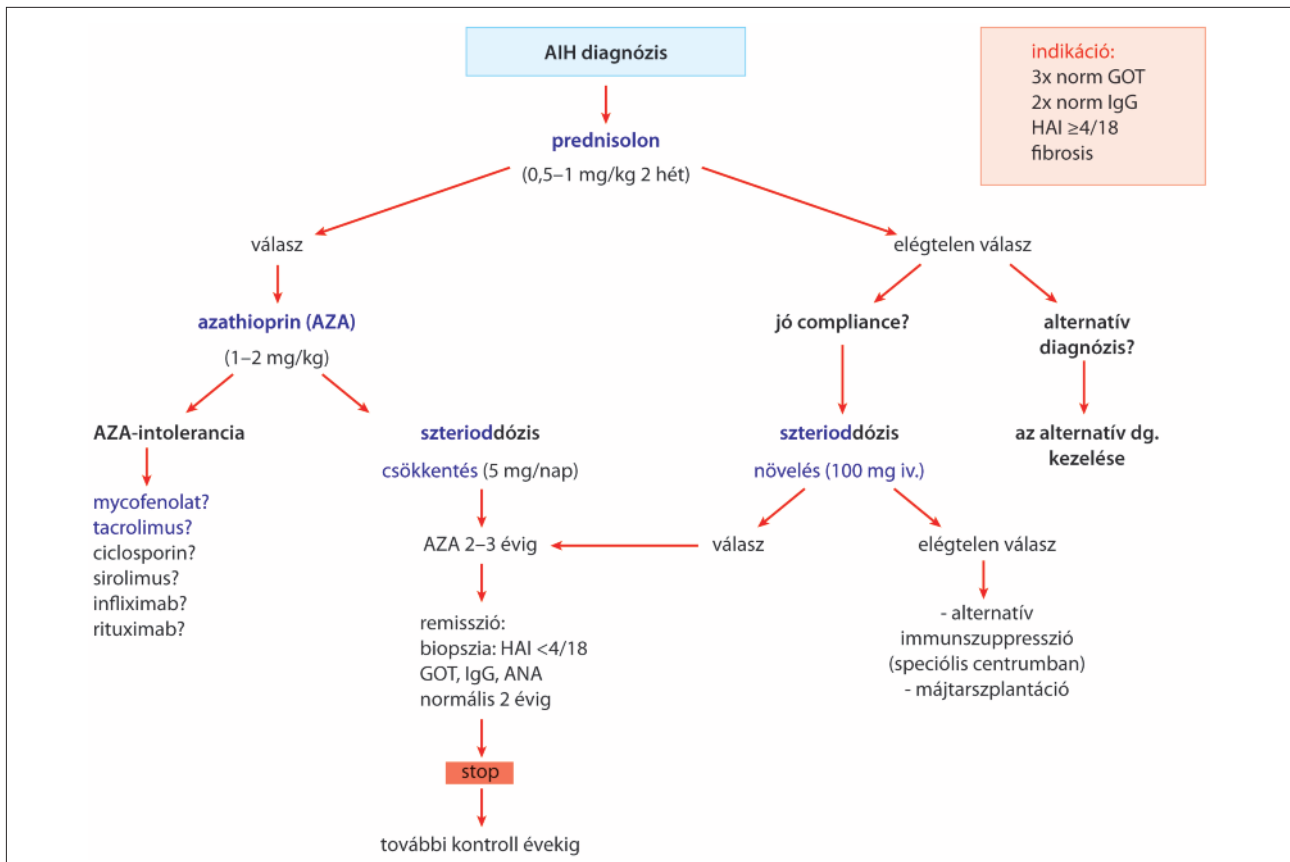
Az azathioprin (AZA) bevezetésére a 3. héttől kerülhet sor (ha a bilirubin <100 mmol/l), fokozatosan emelve a dózist napi 1-2 mg/kg-ra (2. ábra).

Nyolc hét után a fent említett kombinációval általában 80%-ban remisszió érhető el, és egy év után a betegek felében elegendő (AZA mellett) a napi 5–10 mg fenntartó prednisolon kezelés.⁴

Prednisolonintolerancia vagy -mellékhatások miatt az AIH-ben szenvedő betegek egy részében a májban metabolizálódó budesonid adására lehet szükség.³⁹ A budesonid adagja 3 × 3 mg/nap (= 1 mg/kg prednisolon). A budesonidnak kevesebb a szteroidokra jellemző mellékhatása, de – a hepaticus first pass miatt – csak minimális az extrahepaticus manifesztációkra (pl. arthralgia) és az IgG-szintre kifejtett kedvező hatása. Cirrhosisban ellenjavallt, növeli a vena portae trombózis kockázatát.^{2, 4} Budesoniddal kezelt AIH-s betegek 25%-a egy év után ismét prednisolont kapott.³⁹

A kortikoszteroidterápiát 2 év alatt 80%-ban kísérik szövődmények (osteoporosis, diabetes és pszichés zavarok). Ez különösen akkor fordul elő, ha nem 5–10 mg, hanem tartósan 20 mg a napi dózis. A jövő útja a szteroidmentes immunszuppresszióra való törekvés AIH-ben.^{2, 4}

Az AZA-kezelés 25%-ban jár mellékhatással (cholestasis, csontvelő-toxicitás) vagy intoleranciával, ezért az AIH-es betegek 5%-ában szükségessé válik alternatív immunszuppresszióra áttérni. E célból az AZA metabolitja, az eredetileg első immunszuppresszív szerként felfedezett (!) 6-mercaptopurin (6-MP) is adható (adagja az AZA 50%-a). Egyéb lehetőségek: ciclosporin (2–3 mg/kg), tacrolimus (0,2 mg/kg), cyclophosphamid (1,5 mg/kg), methotrexat (7,5 mg/hét), anti-



4. ábra. A kezelés algoritmusai AIH-ben

CD20 *rituximab* (1000 mg/2 hét), anti-TNF *infliximab* (5 mg/kg a 2. és 6. héten, majd 4–8 hetente). *Mycofenolat mofetilre* (2 × 1000 mg/nap) az AIH-es esetek 43-83%-ában észleltek megfelelő választ, adása AZA hatástalansága esetén nem javasolt, csak AZA-intolerancia esetén.^{2,4,6}

Fontos az immunszuppresszív kezelés alatt a fel-lángolás monitorozása, szükség szerint dóziséme-lés, esetleg rövid időre (7 nap) iv. 100 mg/nap prednisolon lehet indokolt.

Nem reagálókban kérdés: helyes volt-e a diagnózis, megfelelő volt-e a gyógyszerválasztás és -adagolás, a legfontosabb pedig eldönteni: megfelelő-e a compli-ance (a 6-thioguanin-meghatározás lehetőség az adhe-rencia ellenőrzésére).^{2,4,6}

Az immunszuppresszív kezelésnek legalább 3 évig kell tartani és fokozatos elhagyását csak 2 év teljes remisszió után lehet megkísérelni.^{2,4} (A normális felső határ 50%-a alatti GOT-, GPT-érték, a <12 g/l IgG-szint, az autoantitestek alacsony (1 : 10) titerre és ismételt máj-biopszia során nyert mintában a gyulladásos aktivitás hiánya alapján lehet számítani teljes remisszióra.⁴⁰

Az AIH hosszan tartó kezelése alatt a progresszió megítélésében a *fibrosis* követése alapvető, ehhez az ismételt májbiopsziák és a nem invazív fibrosismarke-rek és elasztográfiák nyújtanak támpontot.^{2-4,6}

Az AIH-es betegek egy része sikeresen kezelhető, jó életkilátásokkal és megfelelő életminőséggel. A morbiditást és halálozást azonban befolyásolja a késői diagnózis, a gyógyszermellékhatások és a rossz adhe-rencia (compliance). Az AIH-es betegek 20%-a gyógyítható meg teljesen.^{2,4}

AIH-cirrrosisos betegeket a hepatocellularis carci-noma (HCC) korai felismerése érdekében félévente hasi ultrahangvizsgálattal kell ellenőrizni.

Májtranszplantáció

A betegek 10–20%-ában megfelelő kezelés ellenére is progresszió következik be és *cirrrosis* alakul ki, ami *májtranszplantációt* tesz szükségessé, akár csak a *ful-mináns akut májelégtelenség*. Transzplantáció után 20-30% az AIH visszatérésének gyakorisága, az 5 éves túlélés 75–80%.^{2,4}

A sajátos állapotok kezelése

AIH variáns formák. AIH/PBC, AIH/PSC: a már emlí-tett „overlap szindrómák”, cholestasisis kórképek, amelyek az immunszuppresszió mellett ursodeoxichol-savkezelést is igényelnek.^{32,33}

Vírushepatitisek és AIH. Minden AIH-es beteg szü-

rése javasolt HAV-, HBV- és HCV-fertőzésre, és vakcináció ajánlott HAV és HBV ellen, az influenza elleni oltás pedig évente javasolt.^{2,4,6}

AIH-es betegekben is előfordulhat HBV- vagy HCV-fertőzés. Ha ez a diagnózis idején ismert, antivirális terápia javasolt az immunszuppressziót megelőzően.

A HBsAg-pozitív egyének HBV-DNS vizsgálata, majd a HBV-DNS-pozitívak HBV elleni nukleot(z)idanalóg- (NA-) kezelése szükséges az immunszuppresszió befejezése után még 12 hónapig.

A HCV-RNS-pozitív betegek ma a direkt ható antivirális (DAA) szerekekkel 2–3 hónap alatt 97%-ban vírusmentessé tehetők, ez javasolt AIH-ben az immunszuppresszív kezelés megkezdése előtt.^{2,4,6}

Nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) és steatohepatitis (NASH). A leggyakoribb krónikus májbetegségben egyidejűleg jelentkezik AIH is, így AIH-es betegek 30%-ában észleltek NAFLD-t. Ilyen esetben alacsony kortikoszteroid dózissra kell törekedni, az AZA nem kontraindikált.^{2,4}

Graviditás és AIH. Megfelelően kontrollált AIH-ben nem ellenjavallt sem a graviditás, sem az anyatejes táplálás. A fenntartó AZA- és kis dózisu szteroidkezelés folytatható a várandósság alatt is. Ritkán (21%) az első trimeszterben, gyakrabban (53%) post partum fordul elő *fellángolás*, amikor dóziszemelésre van szükség. Ha a graviditás alatt nem folyt immunszuppresszív terápia, a szülés várható időpontja előtt két héttel annak elkezdése javasolt a fellángolás megelőzésére. AZA adható, a mycopenolaton azonban kontraindikált.^{2,4}

A jövő terápiás lehetőségei

Az immunválaszt, a T-sejt-regulációt, a gyulladást és a citokineket befolyásoló kezelésmódok közül néhányat már folytattak klinikai vizsgálatok AIH-ben, pl. a TNF α elleni *infliximab*bal, a B-sejt-marker CD20 elleni *rituximab*bal és a CTLA-4-et gátló rekombináns immunglobulinnal. Más készítményeket eddig elsősorban NASH-betegekben vizsgáltak, mint a kemokinreceptor- (CCR2/CCR5) antagonistá *cenicrivirocot*, a lysyl oxidase-like protein-2 elleni *simtuzumabot*, az angiotenzin II inhibitor *candesartant*, ez utóbbiakkal a fibrosis gátlását célozták.⁴ Kísérletes AIH-ben a T_{reg} -sejt/IL-12 kombináció, valamint T_{reg} -sejtek *adaptív transzfere*, szervspecifikus T-sejt-populációval T_H0 sejtek stimulálása és autantigén-specifikus memória T-sejtek indukciója ígéretes, ami tartós immunszuppresszív állapothoz vezethetne visszatérő AIH-ben.⁴¹

AIH és életminőség

Az utolsó évtizedben került előtérbe a májbetegség hatása az egészséggel kapcsolatos életminőségre (health-related quality of life, HRQOL). AIH-ben az enyhe depresszív szindrómák kétszeres, a súlyos szorongásos kórképek négyszeres gyakorisággal fordultak elő az

általános népességhez képest.⁴² Ebben számos tényező játszhat szerepet, így maga a betegség, a kezelés és mellékhatásai (pl. a prednisolon okozta depresszió), de nem utolsósorban a betegség kimenetelét illető aggodás is. A pszichológiai stressz fokozza a proinflammatorikus citokinek képzését, a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengelyen keresztül aktiválja a szimpatikus idegrendszert. Mindez immundiszregulációhoz, a relapsusok kockázatának megnövekedéséhez vezethet. Fontos ezért a betegek *pszichológiai megerősítése*, az életminőség értékelése. Azt is tekintetbe véve, hogy az AIH ritka kórkép, hatékony terápiája elsősorban a nagy betegforgalmú *speciális centrumokban* valósítható meg sikerrel.²⁻⁶

Irodalom

1. **Cook GC, Mulligan R, Sherlock S:** Controlled trial of corticosteroid therapy in chronic active hepatitis. *Q J Med* 1971; **40**: 159-185.
2. **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; **63**: 971-1004.
3. **Czaja AJ:** Review article: next-generation transformative advances in the pathogenesis and management of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **46**: 920-937.
4. **Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ és mtsai:** Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; **4**: 18017.
5. **Webb GJ, Hirschfield GM, Krawitt, EL és mtsa:** Cellular and molecular mechanisms of autoimmune hepatitis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2018; **13**: 247-292.
6. **Mieli-Vergani, G, Vergani D, Baumann U és mtsai:** Diagnosis and management of paediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; **66**: 345-360.
7. **Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P:** Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014; **60**: 612-617.
8. **Lophaven SN, Lynge E, Burisch J:** The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980-2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **45**: 961-972.
9. **Czaja AJ, Donaldson PT:** Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis. *Immunol Rev* 2000; **74**: 250-259.
10. **Webb GJ, Hirschfield GM:** Using GWAS to identify genetic predisposition in hepatic autoimmunity. *J Autoimmun* 2016; **66**: 25-39.
11. **Fainboim L, Cañero Velasco MC, Marcos CY:** Protracted, but not acute hepatitis A virus infection is strongly associated with HLA-DRB*1301, a marker for pediatric autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2001; **33**: 1512-1517.
12. **Liston A, Lesage S, Gray DHD és mtsa:** Genetic lesions in T-cell tolerance and thresholds for autoimmunity. *Immunol Rev* 2005; **204**: 87-101.
13. **Triantos C, Aggeletopoulou I, Kalafateli M és mtsai:** Prognostic significance of vitamin D receptor (VDR) polymorphisms in liver cirrhosis. *Scientific Reports* 2018; **8**: 14065. DOI:10.1038/s41598-018-32482-3.

14. **Efe C, Kav T, Aydin C és mtsai:** Low serum vitamin D levels are associated with severe histological features and poor response to therapy in patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2014; **59**: 3035–3042.
15. **Umemura T, Ota M, Yoshizawa K és mtsai:** Association of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms with type 1 autoimmune hepatitis in Japanese. *Hepatology* 2008; **38**: 689–95.
16. **Chaouali M, Carvalho A, Tezeghdenti A és mtsai:** Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis in the Tunisian population. *Genes & Diseases* 2018; **5**: 256–262.
17. **de Boer YS, van Gerven NMF, Zwiers A és mtsai:** Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group; LifeLines Cohort Study; Study of Health in Pomerania: Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1. *Gastroenterology* 2014; **147**: 443–452.
18. **Umemura T, Joshita S, Hamano H és mtsai:** Association of autoimmune hepatitis with SRC homology 2 adaptor protein 3 gene polymorphisms in Japanese patients. *J Human Gen* 2017; **62**: 963–967.
19. **Vento S, Cainelli F, Renzini C és mtsai:** Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet* 1997; **350**: 1298–1299.
20. **Lunel F, Abuaf N, Frangeul L és mtsai:** Liver/kidney microsome antibody type 1 and hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1992; **16**: 630–636.
21. **Traubert R, Diestelhorst J, Junge N és mtsai:** Increased seroprevalence of HAV and parvovirus B19 in children and HEV in adults at diagnosis of autoimmune hepatitis. *Scientific Reports* 2018; **8**: 17452 doi: 10.1038/s41598-018-35882-7.
22. **Bourdi M, Larrey D, Nataf J és mtsai:** Anti-liver endoplasmic reticulum autoantibodies are directed against human cytochrome P-450IA2. A specific marker of dihydralazine-induced hepatitis. *J Clin Invest* 1990; **85**: 1967–1973.
23. **Hinterman E, Holdener M, Bayer M és mtsai:** Epitope spreading of the anti CYP2D6 antibody response in patients with autoimmune hepatitis and in the CYP2D6 mouse model. *J Autoimmun* 2011; **37**: 242–253.
24. **Ma CS, Deenick EK:** Human T follicular helper (T_{fh}) cells and disease. *Immunol Cell Biol* 2013; **92**: 64–71.
25. **Wen L, Peakman M, Mieli-Vergani G és mtsai:** Elevation of activated gamma delta T cell receptor bearing T lymphocytes in patients with autoimmune chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1992; **89**: 78–82.
26. **Grant CR, Liberal R, Holder BS és mtsai:** Dysfunctional CD39(POS) regulatory T cells and aberrant control of T helper type 17 cells in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2014; **59**: 1007–1015.
27. **Diestelhorst J, Junge N, Schlue J és mtsai:** Pediatric autoimmune hepatitis shows a disproportionate decline of regulatory T cells in the liver and of IL 2 in the blood of patients undergoing therapy. *PLoS ONE* 2017; **12**: e0181107.
28. **Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP és mtsai:** Impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol* 2004; **41**: 31–37.
29. **Lim TY, Martinez-Llordella M, Kodela E és mtsai:** Low-dose interleukin-2 for refractory autoimmune hepatitis. *Hepatology* 20018; **68**: 1649–1652.
30. **Obermayer-Straub P, Perheentup J, Brau, S és mtsai:** Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001; **121**: 668–677.
31. **Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A és mtsai:** Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987; **1**: 292–294.
32. **Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM és mtsai; International Autoimmune Hepatitis Group:** Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; **54**: 374–385.
33. **Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga és mtsai:** Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol* 2014; **33**: 202–209.
34. **Umemura T, Zen Y, Hamano H és mtsai:** Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; **46**: 48–55.
35. **Weiler-Normann C, Schramm C:** Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; **55**: 747–749.
36. **Kerkar N, Yanni G:** ‘De novo’ and ‘recurrent’ autoimmune hepatitis after liver transplantation: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2016; **66**: 17–24.
37. **Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB és mtsai:** International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; **31**: 929–938.
38. **Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ és mtsai; International Autoimmune Hepatitis Group:** Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; **48**: 169–176.
39. **Peiseler M, Liebscher T, Sebode M és mtsai:** Efficacy and limitations of budesonide as a second-line treatment for patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; **16**: 260–267.
40. **Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C és mtsai:** Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; **62**: 642–646.
41. **Lapierre P, Béland K, Yang R és mtsai:** Adoptive transfer of ex vivo expanded regulatory T cells in an autoimmune hepatitis murine model restores peripheral tolerance. *Hepatology* 2013; **57**: 217–227.
42. **Schramm C, Wahl I, Weiler-Normann C és mtsai:** Health-related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2014; **60**: 618–624.

Levelezési cím: Dr. Pár Gabriella
 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 7624 Pécs Ifjúság u. 13.
 par.gabriella@pte.hu

XXI. Budapest Diabetes Szimpózium

2020. február 8. szombat 09.00–13.30 óra

Semmelweis Egyetem NET díszterem,
Budapest, VIII., Nagyvárad tér 4.

A diabetológia aktuális kérdései

Szervezők:

Prof. Dr. Halmos Tamás, Prof. Dr. Jermendy György

09.00–09.30 Érkezés, helyszíni regisztráció (ingyenes)

Az előadások tartama 20 perc + 5 perc diskusszió

Üléseelnök: Dr. Jermendy György

09.30–09.55

Dr. Halmos Tamás: A növekedési hormon és az inzulinszerű növekedési faktorok (GH/IGF tengely) szerepe a klinikumban

09.55–10.20

Dr. Gerő László: B₁₂-vitamin-hiány diabetesben: okok, következmények, terápiás lehetőségek

10.20–10.45

Dr. Karádi István: Újabb lehetőségek a diabeteses betegek antilipidaemiás kezelésében

10.45–11.10

Dr. Kempler Péter: Az autonóm neuropathia és a hypertonia összefüggései

11.10–11.40 Szünet

Üléseelnök: Dr. Halmos Tamás

11.40–12.05

Dr. Jermendy György: Az antihyperglykaemiás kezelés hatékonyságának tartama

12.05–12.30

Dr. Winkler Gábor: GLP-1-receptor-agonisták a klinikumban: indokolt-e ma prandialis és nem prandialis hatású készítményekről beszélni?

12.30–12.55

Dr. Wittmann István: SGLT-2-gátlók a primer és szekunder prevencióban

12.55–13.20

Dr. Hidvégi Tibor: Társadalmi-környezeti hatások és a diabetes

Zárszó

Wörwag Pharma PhD kutatási díj átadása

13.30 Állófogadás

A rendezvény akkreditált, a részvétel az orvostovábbképzés keretén belül 8 kreditpont értékű.

AZ ENDOSZKÓPOS RETROGRÁD KOLANGIOPANKREATOGRÁFIÁT KÖVETŐ PANCREATITIS MEGELŐZÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

Dr. Pécsi Dániel^{1, 2}, Dr. Vincze Áron²

(1) Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet
(2) Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A napjainkban már csak terápiás indikációval végzett endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP) vizsgálatok komplex és nehéz beavatkozások, jelentős kockázatokkal járnak. Kiemelt fontosságú a lehetséges szövődmények minimálisra csökkentése. Az ERCP-t követő hasnyálmirigy-gyulladás (PEP) megelőzése vonatkozásában az utóbbi években jelentős előrelépés történt, ezek legfőbb pontjait foglalják össze a szerzők a közleményben. A PEP esélyének csökkentése többtényezős. A megfelelő javallattal végzett ERCP során a betegfüggő és beavatkozásfüggő rizikótényezők értékelése és a kockázat/haszon mérlegelése az első lépés. Ezt követi a megfelelő kanülálási technika, nehéz epeúti elérés esetén az emelt szintű kanülálási módszerek korai alkalmazása. Közvetlenül a vizsgálat előtt vagy után indometacinum vagy diclofenac kúp minden betegnek adandó, ha kontraindikáció nem áll fenn. A vizsgálatot követő nagy volumenű folyadékpótlás Ringer-laktát infúzióval is hatékony és egyszerűen alkalmazható módszer a legtöbb esetben. Pancreas-vezetődrótos kanülálási módszerek alkalmazása a PEP kockázatát tovább növeli, ezért ezekben az esetekben kis kaliberű pancreassztentek használata is javasolt.

Kulcsszavak: ERCP, ERCP-t követő hasnyálmirigy-gyulladás, nehéz epeúti kanülálás, nem szteroid gyulladáscsökkentők, kanülálási technikák, profilaktikus pancreassztent

Pécsi D, Vincze Á: PREVENTION OF POST-ERCP PANCREATITIS

SUMMARY: Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) performed nowadays mainly for therapeutic reasons is a complex and difficult intervention carrying significant risks. It is very important to minimize the possible adverse events, and the prophylactic strategies of post-ERCP pancreatitis (PEP) improved significantly in the last few years which is reviewed here. The prophylaxis of PEP is multifactorial. The first steps are the proper indication of ERCP, the evaluation of patient and procedure related risk factors and weighing the risks and benefits of the procedure. The next step is choosing the proper cannulation technique and the early application of advanced biliary cannulation methods in cases of difficult biliary access. Application of indomethacin or diclofenac suppository immediately before or after the procedure is recommended in every case if there is no contraindication. Large volume fluid replacement with lactated Ringer is also effective and easily applicable method in most of the cases. Pancreatic guidewire cannulations techniques are further increasing the risk of PEP, therefore small caliber pancreatic stent insertion is also advised in these cases.

Keywords: ERCP, post ERCP pancreatitis, difficult biliary cannulation, non-steroid anti-inflammatory drugs, cannulation techniques, prophylactic pancreas stent

Magy Belorv Arch 2019; 72: 246–251.

Az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP) számos pancreatobiliaris betegség ellátásának alapeljárássá válásával és mindennapos gyakorlatba épülésével a beavatkozást művelők köre is jelentősen bővült. Számos előnye mellett (pl. gyors, minimálisan invazív, költséghatékony) azonban az ERCP potenciálisan súlyos szövődményeivel is számolnunk kell, és azok megelőzéséről, kockázatuk csökkentéséről gondoskodnunk kell. Az egyik leggyakoribb, akár életet veszélyeztető szövődmény a poszt-ERCP-s pancreati-

tis (PEP), a sphincterotomiát követő vérzés és perforáció mellett. Ebben az összefoglalóban a PEP meghatározását, előfordulását, kialakulásának mechanizmusait, megelőzésének lehetőségeit tárgyaljuk.

A PEP meghatározása

A PEP első, nemzetközileg is elismert meghatározását Peter B. Cotton vezetésével 1991-ben egy konszenzus-konferencián alkották meg.¹ Amennyiben az ERCP-t

követően újkeletű vagy súlyosbodó hasi fájdalom mellett a hasnyálmirigyenzim a normál érték felső határának háromszorosát meghaladja és a tervezett kórházi kezelés két nappal meghosszabbodik, akkor kimondhatjuk a PEP diagnózisát. Ebben a meghatározásban több szubjektív összetevőt is találunk. A rosszabbodó hasi fájdalom a beteg részéről sokszor nehezen jellemezhető, annak megítélése nehezen objektivizálható, a betegtől és a kezelőorvostól függő tényező. A kórházi kezelés meghosszabbodása is sok tényezőtől függ, a beteg általános állapota, társbetegségei, a helyi kórházi protokollok, a kezelőorvos határozottsága is nagyban befolyásolhatja. A szérumberek közül alapvetően az amiláz mérését javasolják, de a szérumlipázszint esetleges magasabb szenzitivitása és specificitása miatt szintén használható. Az ERCP-t követően kialakuló vagy rosszabbodó hasi fájdalom esetén hasi képalkotó diagnosztika is indokolt, először hasi ultrahangvizsgálat és natív hasi röntgenvizsgálat javasolt. A nem egyértelmű (amiláz- vagy lipázszint nem haladja meg a háromszoros értéket), illetve perforációt is felvető esetekben javasolt a kontrasztanyagot hasi CT elvégzése. Ezek alapján a hagyományos, az Atlanta-klasszifikációban meghatározott „kettő a háromból” hasnyálmirigy-gyulladás diagnózis is felállítható.²

A PEP súlyosságának értékelése

Az 1991-es konszenzuskritériumok alapján csak a kórházi kezelés hossza határozza meg a PEP súlyosságát.¹ Ez a gyakorlatban könnyen használható besorolás igen szubjektív, kezelőorvos-, kórház-, egészségügyi rendszer függő. Az újabb, PEP-re is használható módosított Atlanta-klasszifikáció a szervi elégtelenség fennállásának idejét és a lokális szövődmények kialakulását veszi figyelembe (1. táblázat).² A két beosztás jelentősen eltér egymástól, a Cotton-kritériumok használata esetén a kórházi bennfekvés hossza túlbecsülheti a PEP súlyosságát.³

A PEP előfordulása

A PEP incidenciájában nagy eltéréseket figyelhetünk meg a különböző közlemények alapján. Egy 108 randomizált, kontrollált vizsgálatot összegző szisztematikus irodalomáttekintés alapján a PEP incidenciája 9,7%-ra tehető. A nagy kockázatú csoportban 14,1% volt az előfordulás, szemben az átlagos kockázatú csoport 8,8%-os arányával. Földrajzi különbségeket is találtak, Észak-Amerikában jelentették a leggyakoribb PEP-előfordulást (12,4%), ez az Oddi-sphincter-dyskinesises betegek kiemelkedően nagy arányával magyarázható (38% az átlagos 15%-kal szemben).⁴ A PEP-incidencia 2000 utáni növekedése is megfigyelhető (10% vs. 7,7% 2000 előtt). Ennek hátterében a diagnosztikus ERCP-k korábbi jelentős száma állhat, manapság a beavatkozást csak terápiás céllal végezzük, amely jelentősen emeli a PEP kockázatát (pl. sphincterotomia végzése a legtöbb esetben) (1. ábra). A súlyos lefolyású PEP és a PEP-ből származó halálozás szerencsére nem gyakori. Ezen összefoglaló alapján az összes PEP 7%-a súlyos (1. ábra). A földrajzi eltérések ebben az alcsoportban kisebbek, ázsiai közlemények érdekes módon halálozást nem is jelentettek. A nagy kockázatú csoportban gyakoribb a súlyos lefolyás, azonban a mortalitásban nem találtak különbséget az átlagos kockázatúakhoz képest.⁴

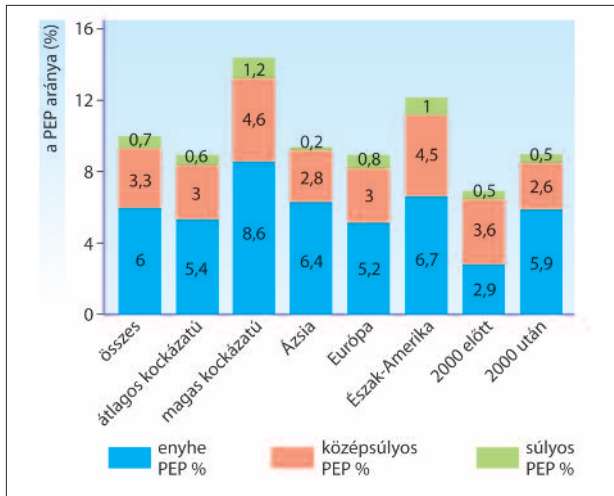
A PEP kialakulásának kóreltani háttere

A PEP kialakulásának hátterében számos tényező áll. A papilla és a pancreasvezeték mechanikai, termikus, kémiai, hidrosztatikus sérülése mellett allergiás és fertőzéses okokat is feltételeznek mint kezdeti tényezőt. A megnövekedett intraductalis nyomás, illetve a kialakuló acinuskárosodás az egyéb okból kialakuló pancreatitisekhez hasonlóan, a hasnyálmirigy-enzimek intracelluláris aktiválódása és gyulladásos citokinek felszabadulása révén vezet a betegség kibontakozásához.⁵

1. táblázat. ERCP-t követő pancreatitis súlyosságának megállapítására használatos kritériumok

	Enyhe	Középsúlyos	Súlyos
Cotton-kritériumok	Kórházi kezelést igényel vagy A kórházi kezelést 2-3 nappal megnyújtja	4-10 napos kórházi kezelés	>10 napos kórházi kezelés vagy Szövődmény kialakulása vagy Beavatkozás szükségessége
Módosított Atlanta-kritériumok	Nincs szervi elégtelenség vagy Nincs szövődmény	Átmeneti (<48 óra) szervi elégtelenség vagy Helyi vagy szisztémás szövődmény, tartós szervi elégtelenség nélkül	Tartós (>48 óra) egy- vagy többszervi elégtelenség vagy SIRS

SIRS: szisztémás immunválasz szindróma



1. ábra. Az ERCP-t követő pancreatitis incidenciája randomizált klinikai vizsgálatokban Kochar BJ és mtsai közleménye alapján összesítve, illetve kockázat szerinti, földrajzi és időbeli megoszlások figyelembevételével (azon 56 vizsgálat alapján, ahol a súlyosságot is közölték)

A PEP kockázati tényezői

Klinikai vizsgálatok számos kockázati tényezőt azonosítottak a PEP-pel kapcsolatban, amelyek közül számos betegfüggő, de több jelentős, beavatkozásfüggő tényezőt is találtak. A rizikóbecslés fontossága a PEP megelőzésének lehetőségei miatt kiemelt. Két összefoglaló közlemény és metaanalízis alapján betegfüggő tényezők közül az Oddi-sphincter-dyskinesis, korábbi PEP, női nem jelentősége kiemelendő, míg a beavatkozásfüggő tényezők közül a nehéz kanülálás, előmetszéses sphincterotomia és a nem profilaktikus pancreasztent behelyezése befolyásolja leginkább a PEP-rizikót (2. táblázat).^{6,7}

A PEP-kockázat csökkentésének lehetőségei

Betegválasztás és PEP-rizikó-becslés

A megfelelő betegválasztás, a megfelelő javallattal végzett ERCP az első és legfontosabb mérlegelendő tényező a PEP megelőzésében. Csak megfelelő terápiás indikációval, a kockázat-haszon becslésével szabad a beavatkozást elvégeznünk. Az Amerikai Endoszkópos Társaság (ASGE) által meghatározott indikációs körök áttekintése ebben segítséget nyújthat.⁸

A fentebb felsorolt kockázati tényezők alapján megbecsülhetjük a beavatkozást követően kialakuló PEP esélyét. Ennek alapján hozhatjuk meg a megfelelő döntést a megelőző beavatkozások alkalmazásáról.⁹ Nagy PEP-kockázat esetén kiemelten fontos a hatékony megelőző módszerek alkalmazása, akár több módszer kombinált használata is. Az egyes módszerek hatékonyságának összehasonlításáról, illetve a kombinált alkalmazásról kevés adattal rendelkezünk még.

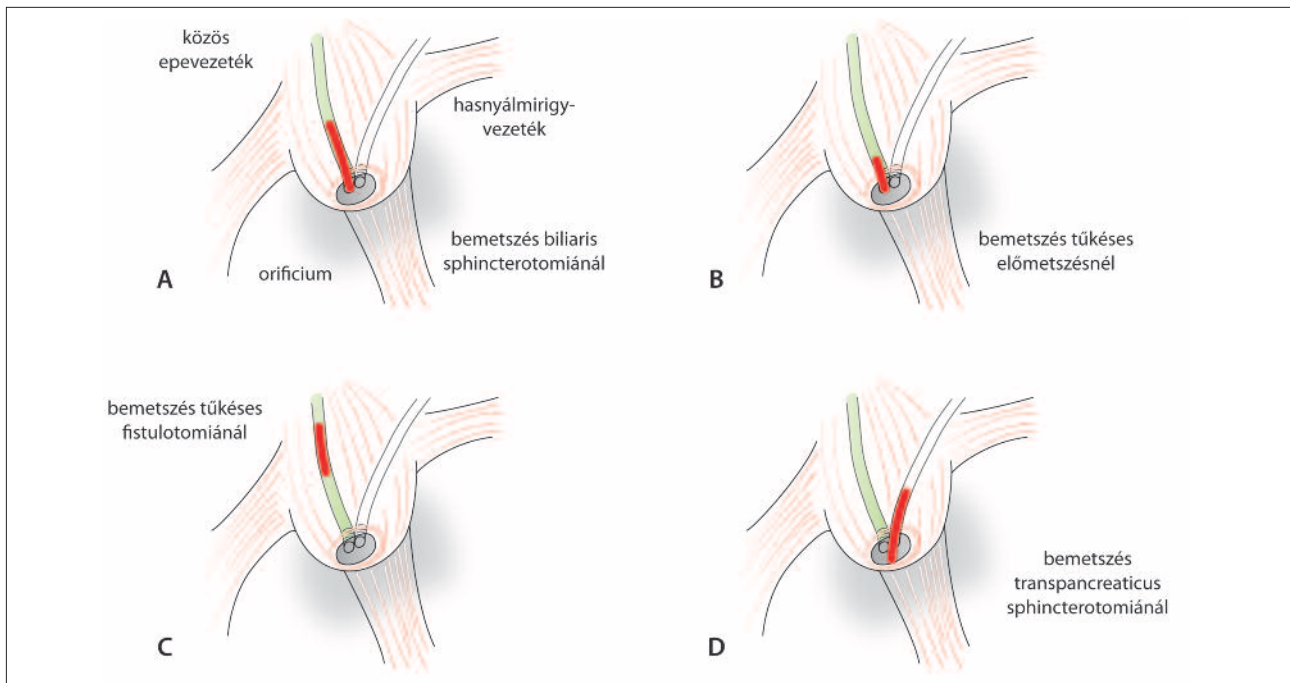
Kanülálási technikák

Az Európai Endoszkópos Társaság (ESGE) által javasolt kanülálási technikák alkalmazásával a PEP kialakulásának esélyét csökkenteni tudjuk. Elsőként választandó módszerként a vezetődrót-asszisztált kanülálást javasolják, így a pancreasvezeték töltése elkerülhető.¹⁰ A kontrasztasszisztált technikával szemben csökkenti a PEP arányát [esélyhányados (OR) = 0,5; 95%-os megbízhatósági határok (CI): 0,32–0,82], növeli a sikeres epeúti elérést (OR = 1,07; 95% CI: 1,00–1,15) és csökkenti az előmetszések arányát [relatív rizikó (RR) = 0,75; 95% CI 0,60–0,95].¹¹ A nehéz epeúti kanülálás esetén alkalmazandó technikák algoritmusát az ESGE erre vonatkozó irányelve egyértelműen összefoglalja. Nehéz epeúti kanülálásról beszélünk a papillával több mint öt kontaktus, 5 percnél hosszabb kanülálási idő vagy egynél több akaratlan pancreasvezeték-kanülálás

2. táblázat. Az ERCP-t követő pancreatitis betegfüggő és beavatkozásfüggő tényezői

	Betegfüggő tényezők	Beavatkozásfüggő tényezők
Jól bizonyított tényezők	Oddi-sphincter-dyskinesis Női nem Korábbi pancreatitis	Nehéz kanülálás Vezetődrót a pancreasvezetékben >1 Pancreas töltése Ampullectomia
Valószínűsíthető tényezők	Korábbi PEP Normális bilirubin Fiatal kor Nem tágult epevezeték Krónikus pancreatitis hiánya Billroth II IPMN	Pancreaticus sphincterotomia Precut sphincterotomia Intakt biliaris sphincter ballontágítása (rövid idejű) El nem távolított epeúti kő Intraductalis UH SEMS

PEP: ERCP-t követő pancreatitis; IPMN: intraductalis papillaris mucinosus neoplasia; UH: ultrahang; SEMS: öntáguló fémsztent



2. ábra. Nehéz epeúti kanülálás esetén használható előmetszések összehasonlítása

(A) Az epevezeték szelektív kanülálása esetén alkalmazott hagyományos biliaris sphincterotomia. (B) Tükéses előmetszés az orificiumból kiindulva, ha vezetődrt vagy papillotom nem juttatható az epevezetékbe. Az előmetszés hatására az epevezeték megnyílik és szelektíven kanülálhatóvá válik. (C) Fistulotomia = tükéses előmetszés az orificiumtól távol, a papilla felső részén, az epevezeték várható lefutása mentén, ha vezetődrt vagy papillotom nem juttatható az epevezetékbe és a papillaris traktus jól azonosítható. (D) A vezetődrt pancreasvezetékbe jutása esetén az erre felfűzött papillotommal transpancreaticus sphincterotomia végezhető. A vágást az epevezeték várható lefutása felé (11-12 óra) irányítva az epevezeték megnyílik és szelektíven kanülálhatóvá válik

vagy -töltés esetén.¹⁰ Egyre több bizonyíték van az emelt szintű kanülálási technikák korai alkalmazásának előnye mellett (pl. a korai előmetszés az erőltetett hagyományos technikával szemben a PEP arányát csökkenti; OR = 0,57, 95% CI: 0,36–0,92), míg az epeúti kanülálás sikeressége, a vérzés és a perforáció aránya nem változik).^{10,12} Amennyiben a tükéses előmetszések közül választanunk kell, az eddig rendelkezésre álló kevés adat alapján a tükéses fistulotomia jobb választásnak tűnik a hagyományos, orificiumból induló előmetszéshez képest a kisebb PEP-rizikó miatt (2. ábra).¹³ A kettős vezetődrtos technika (pancreasvezetékbe jutott vezetődrt benntartása mellett 2. vezetődrtal az epevezeték elérése) alkalmazása egy randomizált kontrollált vizsgálatokat (RCT) elemző metaanalízis alapján növeli a PEP előfordulását az egyéb technikához képest (OR = 1,98; 95% CI: 1,14–3,42). A vizsgálatok többségében azonban profilaktikus pancreasztentet (PPS) nem használtak és egyéb gyógyszeres profilaxisról sincsen adatunk.¹² A kettős vezetődrtos technika jó alternatívájának tűnik a transpancreaticus sphincterotomia (TPS), amely szintén a nem szándékos pancreasvezeték-kanüláláskor jön szóba (2. ábra). Egy friss, japán RCT vizsgálatban TPS során nagyobb arányú (94%-os) epeúti kanülálás volt elérhető, mint kettős vezetődrtos technikával (59%), de a PEP aránya mindkét csoportban

csak 2,9% volt PPS behelyezése mellett.¹⁴ Munkacsoportunk metaanalízisei is megerősítették, hogy TPS során nagyobb arányú epeúti kanülálás érhető el, mint kettős vezetődrtos vagy tükéses előmetszés során, hasonló arányú PEP mellett.^{15,16}

Gyógyszeres megelőzés

Gyógyszeres módszerek közül a nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kúpok alkalmazása bizonyult egyértelműen hatékonynak a PEP megelőzésében [17 RCT, 10 kettős vak RCT metaanalízise alapján (OR = 0,60, 95% CI: 0,46–0,78)].¹⁷ Indometacinum vagy diclofenac kúp adását javasolja az ESGE minden olyan esetben, amikor kontraindikáció nem áll fenn.¹⁸ A vizsgálat előtt vagy után adott kúp hasonlóan hatékonyak tűnik, bár direkt összehasonlító vizsgálati adat még nem áll rendelkezésre. Emiatt kezdeményeztünk egy randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot az indometacinum kúp vizsgálat előtti és vizsgálat utáni időzítésének összehasonlítására.¹⁹

A középsúlyos és súlyos esetek arányát is csökkenti NSAID adása, és hatékonyan bizonyult az átlagos és nagy kockázatú betegekben egyaránt. Érdekes és eddig magyarázat nélküli, hogy csak a rectalis adagolás bizonyult hatékonynak.

A másik bizonyítottan hatékony módszer a nagy volumenű (kb. 3,5 liter) parenterális folyadékpótlás. Ringer-laktát infúzió adásáról van a legtöbb jó minőségű adatunk (7 RCT, 3 teljes közlemény metaanalízise alapján a PEP előfordulását csökkenteni tudja a kisebb térfogatú pótlással szemben (OR = 0,47; 95% CI: 0,30–0,72).²⁰ Egy RCT adatai alapján az agresszív Ringer-laktát infúzió adása jobbnak bizonyult fiziológiás sóoldat és standard Ringer-laktát agresszív adásához képest.²¹

Szomatostatin is hatékony lehet, a PEP-arányt csökkenti az ERCP-t követő 12–24 órás folyamatos adagolás mellett (OR = 0,68; 95% CI: 0,47–0,98). A rövidebb ideig tartó vagy bolus adagolás azonban nem hatékony. A metaanalízis alapján csak nagy kockázatúakban csökkenti a PEP arányát.²² Ajánlott adagolása 0,25 mg injekció bolusban 1 órával az ERCP előtt, majd 0,25 mg/óra legalább 10 órán át.²² Magyar randomizált klinikai vizsgálat is foglalkozott a szomatostatinanalóg hatékonyságával a PEP megelőzésben, 0,1 mg octreotid az ERCP előtt és 45 perccel az ERCP után csak a hyperamilaemia arányát csökkentette, de a PEP arányát nem változtatta meg.²³

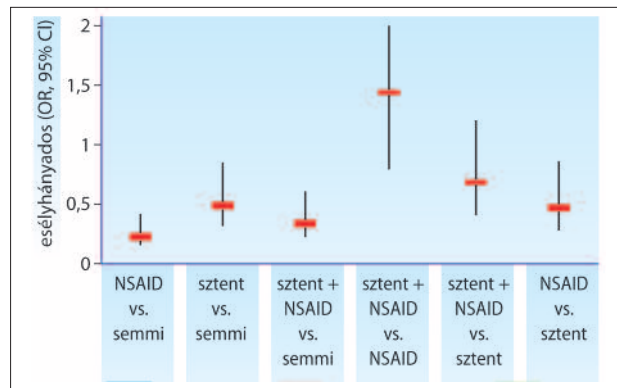
Profilaktikus pancreasztent

Nagy kockázatú betegekben, többszörös pancreaska-nulálás, pancreasvezetékbe helyezett vezetődrót-asz-szisztált kanulálás esetén vagy a pancreasvezeték töltése esetén, illetve emelt szintű kanulálási technikák alkalmazásakor a pancreasztent behelyezése bizonyítottan csökkenti a PEP kialakulásának esélyét (15 RCT metaanalízise alapján, OR = 0,36; 95%CI: 0,25–0,51).²⁴ A kis kaliberű, rövid sztentek (3–5 Fr, 2–8 cm) az enyhe és a súlyos PEP megelőzésében is hatékonyak voltak.¹⁸ A sztent behelyezése azonban jártasságot igényel, minden ilyen helyzetben a kockázat-haszon elvét kell mérlegelni, az erőltetett pancreasvezeték-kanulálást mindenképp el kell kerülni.²⁵

Több módszer együttes alkalmazása

A NSAID kúp és a pancreasztent kombinációját egy network metaanalízis hasonlította össze. A rectalis NSAID jobbnak tűnik az önmagában alkalmazott PPS-hez képest, de a PPS és NSAID kombinációja sem önmagában a NSAID-hoz, sem az önmagában a PPS-hez képest nem hatékonyabb (3. ábra).²⁶ Egy megjelenés alatt álló, 414 nagy kockázatú beteget randomizáló tanulmány is hasonló eredményre jutott: a PPS és a gyógyszeres kombináció nem hatékonyabb a farmakológiai profilaxisánál (100 mg indometacinum kúp és 5 mg isosorbid dinitrat nyelv alá adva 5 perccel a vizsgálat előtt).²⁷

Több vizsgálat is folyamatban van az ERCP körüli és alatti módszerek kombinációjával kapcsolatban a PEP csökkentésére, például az indometacinum kúp és kúp/PPS kombinációjának összehasonlítása,²⁸ illetve a NSAID kúpot kapó betegek különböző volumenű hidrálási protokolljának összehasonlítása.²⁹



3. ábra. ERCP-t követő pancreatitis megelőzése kombinált módszerek használatával Akbar A és mtsai network metaanalízise alapján

Következtetések

Összefoglalva, a napjainkban már csak terápiás javallattal végzett ERCP-vizsgálatok komplex, nehéz beavatkozások, jelentős kockázatokkal járnak. Kiemelt fontosságú a lehetséges szövődmények minimálisra csökkentése. A PEP megelőzése érdekében az utóbbi években jelentős előrelépés történt, ezek legfőbb pontjait foglaltuk össze közleményünkben. Az ERCP-t követő hasnyálmirigy-gyulladás esélyének csökkentése többtényezős. A megfelelő indikációval végzett ERCP során a betegfüggő és beavatkozásfüggő rizikótényezők értékelése és a kockázat/haszon mérlegelése az első lépés. Ezt követi a PEP szempontjából legkisebb kockázatú vezetődrótos kanulálási technika, nehéz epeúti elérés esetén az emelt szintű kanulálási módszerek korai alkalmazása. Közvetlenül a vizsgálat előtt vagy után indometacinum vagy diclofenac kúp minden betegnek adandó, ha kontraindikáció nem áll fenn. A vizsgálatot követő nagy volumenű folyadékpótlás Ringer-laktát infúzióval is hatékony és egyszerűen alkalmazható módszer a legtöbb esetben. Az egyéb gyógyszeres profilaxis hatékonyságára vonatkozóan még kevesebb adat áll rendelkezésünkre, ezért szemben az előzőekkel, ezek még általános használatra nem ajánlhatók. A pancreas-vezetődrótos kanulálási módszerek alkalmazása a PEP rizikóját tovább növeli, ezért ezekben az esetekben PPS használata is javasolt. Nem ismert még, hogy a módszerek kombinációja képes-e tovább csökkenteni a PEP kialakulását, a folyamatban lévő klinikai vizsgálatokból kapunk erre a közeljövőben választ.

Irodalom

1. Cotton PB, Lehman G, Vennes J és mtsai: Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; **37**: 383-393.
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C és mtsai: Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification

- and definitions by international consensus. *Gut* 2013; **62**: 102-111.
3. **Faghih M, Sinha A, Moran RA és mtsai:** Length of stay overestimates severity of post-ERCP pancreatitis: Is it time to revise the consensus definition? *Endosc Int Open* 2018; **6**: e838-e843.
 4. **Kochar B, Akshintala VS, Afghani E és mtsai:** Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015; **81**: 143-149 e149.
 5. **Tryliskyy Y, Bryce GJ:** Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification. *Adv Clin Exp Med* 2018; **27**: 149-154.
 6. **Chen JJ, Wang XM, Liu XQ és mtsai:** Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *Eur J Med Res*. 2014; **19**: 26.
 7. **Ding X, Zhang F, Wang Y:** Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon* 2015; **13**: 218-229.
 8. **Adler DG, Lieb JG, Cohen J és mtsai:** Quality indicators for ERCP. *Gastrointest Endosc* 2015; **81**: 54-66.
 9. **Elmunzer BJ:** Prevention of ERCP-induced pancreatitis. *Pancrapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base* 2015. doi: 10.3998/panc.2015.19
 10. **Testoni PA, Mariani A, Aabakken L és mtsai:** Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016; **48**: 657-683.
 11. **Tse F, Yuan Y, Moayyedi P és mtsai:** Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2013; **45**: 605-618.
 12. **Tang Z, Yang Y, Yang Z és mtsai:** Early precut sphincterotomy does not increase the risk of adverse events for patients with difficult biliary access: A systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Medicine* 2018; **97**: e12213.
 13. **Mavrogiannis C, Liatsos C, Romanos A és mtsai:** Needle-knife fistulotomy versus needle-knife precut papillotomy for the treatment of common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 1999; **50**: 334-339.
 14. **Sugiyama H, Tsuyuguchi T, Sakai Y és mtsai:** Transpancreatic precut papillotomy versus double-guidewire technique in difficult biliary cannulation: prospective randomized study. *Endoscopy* 2018; **50**: 33-39.
 15. **Pecsi D, Farkas N, Hegyi P és mtsai:** Transpancreatic sphincterotomy has a higher cannulation success rate than needle-knife precut papillotomy – a meta-analysis. *Endoscopy* 2017; **49**: 874-887.
 16. **Pecsi D, Farkas N, Hegyi P és mtsai:** Transpancreatic Sphincterotomy Is Effective and Safe in Expert Hands on the Short Term. *Dig Dis Sci* 2019; **64**: 2429-2444.
 17. **Patai A, Solymosi N, Mohacsi L és mtsai:** Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2017; **85**: 1144-1156. e1141.
 18. **Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ és mtsai:** Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – updated June 2014. *Endoscopy* 2014; **46**: 799-815.
 19. **Pécsi D, Czakó L, Altorjay I és mtsai:** Timing of indomethacin suppositories for the prevention of post-ERCP pancreatitis – from the pathomechanism to the optimal therapy. Protocol of a randomized, double-blind, two-armed, non-inferiority study (PEPPER). *Pancreatol* 2019; **19**: S167-S168.
 20. **Zhang ZF, Duan ZJ, Wang LX és mtsai:** Aggressive Hydration With Lactated Ringer Solution in Prevention of Postendoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol* 2017; **51**: e17-e26.
 21. **Park CH, Paik WH, Park ET és mtsai:** Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Endoscopy* 2018; **50**: 378-385.
 22. **Wang G, Xiao G, Xu L és mtsai:** Effect of somatostatin on prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and hyperamylasemia: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol* 2018; **18**: 370-378.
 23. **Tulassay Z, Dobronte Z, Pronai L és mtsai:** Octreotide in the prevention of pancreatic injury associated with endoscopic cholangiopancreatography. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; **12**: 1109-1112
 24. **Fan JH, Qian JB, Wang YM és mtsai:** Updated meta-analysis of pancreatic stent placement in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 7577-7583.
 25. **Freeman ML:** Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**: 1354-1365.
 26. **Akbar A, Abu Dayyeh BK, Baron TH és mtsai:** Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; **11**: 778-783.
 27. **Sotoudehmanesh R, Ali-Asgari A, Khatibian M és mtsai:** Pharmacological prophylaxis versus pancreatic duct stenting plus pharmacological prophylaxis for prevention of post-ERCP pancreatitis in high risk patients: a randomized trial. *Endoscopy* 2019.
 28. **Elmunzer BJ, Serrano J, Chak A, Edmundowicz SA és mtsai:** Rectal indomethacin alone versus indomethacin and prophylactic pancreatic stent placement for preventing pancreatitis after ERCP: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; **17**: 120.
 29. **Smeets X, da Costa DW, Fockens P és mtsai:** Fluid hydration to prevent post-ERCP pancreatitis in average- to high-risk patients receiving prophylactic rectal NSAIDs (FLUYT trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; **19**: 207.

Levelezési cím: dr. Vincze Áron

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

A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN VÉGZETT GYÓGYSZERVIZSGÁLATOK ELLENTMONDÁSAI

Dr. Taller András

Uzsoki utcai Kórház, II. Belgyógyászati Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: *A gyulladásos bélbetegségek kezelési lehetőségei az elmúlt évtizedekben sokat változtak. Az új készítmények megjelenése a gyógyszervizsgálatok során új végpontok meghatározását is szükségessé tette. A kialakult heterogenitás nehezíti az értékelést, az eredmények értelmezését. Ezért is lesz elvárás a betegektől érkező visszajelzések, a patient-reported outcome (PRO) figyelembevétele, azonban e téren is sokféleség tapasztalható. Több PRO is használatban van, de egyik sem validált az előírásoknak megfelelően. A diszkordancia megszüntetésére folyamatban van egy minden vizsgálatba kötelezően beépítendő végpont-kombináció, egy meggyezésen alapuló minimum elvárás, az ún. core outcome set kidolgozása.*

Kulcsszavak: *colitis ulcerosa, Crohn-betegség, klinikai gyógyszervizsgálatok, placebohatás, betegség önértékelése, core outcome set*

Taller A: HETEROGENEITY IN CLINICAL PHARMACOLOGICAL STUDIES OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY: *Treatment options of inflammatory bowel disease changed a lot in the last decades. Endpoints in clinical trials are changing mainly because of the introduction of new drug classes. The heterogeneity in definition hampers assessment and interpretation of results. Therefore, patient-reported outcome measures (PROMs) are recommended by FDA and are used increasingly. But different PROMs are in use and none meet all the FDA recommended criteria. To eliminate the discordance a core set of outcomes, endpoints requirements is under development and it would be expected in all clinical trials for standardizing efficacy and safety evaluation.*

Keywords: *ulcerative colitis, Crohn's disease, clinical pharmacological study, placebo effect, patient-reported outcome measurements, core outcome set*

Magy Belorv Arch 2019; 72: 252–257.

Az elmúlt évtizedekben, az új készítmények megjelenésének köszönhetően, a gyulladásos bélbetegségek (IBD) kezelési lehetőségei sokat változtak. Már nem kell megelégednünk a tünetek csökkentésével, hanem a napi betegellátás során is célul tűzhetjük ki a gyulladást jelző endoszkópos, radiológiai, szövettani és biomarker-eltérések normalizálását.^{1, 2} Az új molekulák, az új támadáspontokon ható készítmények megjelenése azonban új mellékhatások lehetőségével jár. A klinikai vizsgálatok szempontjából ennél is fontosabb, hogy új végpontokat kell meghatározni és új követési rendszert szükséges kialakítani. Ez eltérő végpontok megfogalmazásához vezethet és nehezíti a vizsgálatokat összehasonlíthatóságát. A helyes klinikai gyakorlat (GCP, good clinical practice) szerint folyó gyógyszervizsgálatoknak azonban mindig megbízható és objektív adatokat kell szolgáltatni, amelyekre a bizonyítékon alapuló gyógyítás során hivatkozni lehet és kell.

Gond az is, hogy a teljes gyógyulás (deep remission) is nehezen meghatározható, hisz számos diszkre-

pancia ismert a klinikum, a képalkotó, a szövettani, a laboratóriumi diagnosztika és a betegektől kapott visszajelzés (PRO, patient-reported outcome) vonatkozásában. Az életminőség-romlásának megfigyelt mértéke nem egyenesen arányos a betegség kiterjedtségével, a klinikai stádiummal, és a betegek által említett tünetek sem korrelálnak az endoszkópos aktivitással. A klinikailag gyógyult colitis ulcerosások (CU) 20%-ában észlelhető endoszkópos aktivitás.^{3, 4} A Crohn-betegek (CD) esetén még rosszabb a helyzet, 50%-uk endoszkóposan nem negatív.⁵ Az endoszkóposan, sőt mikroszkóposan gyógyultak harmada pedig klinikailag panaszos.⁶

Ellentmondások forrása lehet a placebohatás, az eltérően meghatározott végpontok, az aktivitás mérésére használt sokféle index, de az életminőségi kérdőívek problematikája is. Egyes vizsgálatokban inkább csak azt rögzítik, amit az orvos akar, amit fontosnak tart, másokban igyekeznek figyelembe venni a betegek saját visszajelzéseit, azt, ami a betegnek is fontos.

Egyre több adat utal arra, hogy a betegség aktivitását mérő indexek sem pontosak, sokszor nem is megbízhatóak, ráadásul nagyon sokfélélt használnak. A PRO is sokféle és többségük nem is validált.

A placebohatás kérdésköre

CD-ben 18–32%-os placebohatással kell számolni. A 67 indukciós és 40 fenntartó kezelés metaanalízise szerint a placebohatás leginkább a vizsgálat felépítésétől, illetve a vizsgált hatóanyagtól függ. Remissziós vizsgálatokban alacsonyabb a placebohatás, ha súlyosabb állapotú (>300 CDAI, Crohn's Disease Activity Index) betegek kerülnek beválasztásra, ha régebb óta (>7 év) fennálló betegséggel, több centrumban zajló, kevés vízzel járó, rövid ideig tartó vizsgálatról van szó, ahol megengedett az immunszuppresszív terápia is. Ezzel szemben azokban a vizsgálatokban, amelyekben nem a teljes remissziót, hanem az annál szerényebb, de objektív paraméterekkel mérhető és előzetesen pontosan meghatározott mértékű javulást, választ vizsgálják, az ún. response vizsgálatokban kevésbé súlyos állapotú (<200 CDAI) betegek bevonása, hosszan tartó és több vízzel járó vizsgálat vezethet alacsonyabb placebohatáshoz. A placebo response sajnos növekvő: míg 1997-ben 8% volt, addig a 2008-as vizsgálatokban már 28%, és ez a biológiai kezelések esetén magasabb.

CU esetén hasonló a helyzet. A klinikai végpontokat illetően alacsonyabb placebohatással lehet számolni, ha súlyosabb állapotú betegek kerülnek bevonásra egy rövid ideig tartó és kevés vízzel járó vizsgálatba. Jairath 2016-ban közölt metaanalízise szerint 48 indukciós és 10 fenntartó vizsgálat áttekintésében 10, illetve 19%-os remissziós és 33, illetve 22%-os response placebohatást tapasztalt.⁸

De a placebohatás akkor is jelentős, ha nem a klinikai, hanem az endoszkópos és a szövettani kimenetelt vizsgálják. Az előzetesen meghatározott mértékű endoszkóposan észlelhető, illetve a szövettani vizsgálat során tapasztalható javulás a placebo csoportban is bekövetkezhet, amit az irodalomban röviden endoszkópos, illetve szövettani placebo remisszióknak/response-nak neveznek. Ez 56 indukciós és 8 fenntartó kezelés, zömmel biológiai terápiát alkalmazó nemzetközi multicentrikus vizsgálat metaanalízise alapján jelenthető ki.⁶ Indukciós vizsgálatok esetén az endoszkópos remisszió 23%, a hisztológiai pedig 14%. Fenntartó kezelés esetén pedig 20%, ill. 11%. Az endoszkópos placebohatást csökkenteni lehet, ha minél nagyobb az elvárt változás, ha központi endoszkópos kiértékelés történik, ha nem biológiai kezelés, hanem kis molekulák hatását vizsgálják, és ha nem injekciós, hanem per os gyógyszerről van szó. A szövettani placebohatás alacsonyabb, ha kevésbé aktív betegséget vizsgálunk, ha nem volt belépő endoszkópia, illetve ha per os készítményt használtunk.

Az elmúlt 10 év közleményeit áttekintve, a CD-hez hasonlóan, UC esetén is növekvő placebohatás figyel-

hető meg. És ez igaz nemcsak a klinikai, hanem az endoszkópos és a hisztológiai végpontokra is. Az indukciós vizsgálatokban 2006-ban 23%, ma pedig 28%-os endoszkópos placebo remisszió és 35, illetve 44%-os placebo response mérhető. A 2012 előtti indukciós vizsgálatokban a hisztológiai placebo remisszió 6% volt, ma ez 14–15%. Az indukciós vizsgálatok klinikai placebo remissziója 10-ről 33%-ra és fenntartó kezelés esetén 19-ről 22%-ra nőtt. Hosszabb vizsgálat esetén a klinikai placebohatás nő, az endoszkópos azonban csökken.

A lehetséges okok közül kiemelendő a központi endoszkópos és szövettani kiértékelések és az egységesen meghatározott szempontok, végpontok hiánya. Központi kiértékelés esetén igazoltan alacsonyabb a placebohatás. A hisztológiai végpontok standardizálása esetén itt is be lehetne vezetni a központi kiértékelést. Természetesen számos neurobiológiai tényezőnek, a vizsgálat felépítési hibáinak (igazolt gyulladás nélküli bevonás, biopsziák helyének és számának pontos elő nem írása) is szerepe lehet ebben. Intravénásan adott hatóanyag esetén az endoszkópos és a szövettani placebohatás is több.

A végpontok kérdésköre. A vizsgálatok kiértékelésének és összehasonlíthatóságának nehézségei

A nem egységesen meghatározott klinikai, endoszkópos és hisztológiai végpontok miatt a vizsgálatok összehasonlíthatósága kérdéses lehet.

Hogy valóban létezik heterogenitás, arra 2018-ban megjelent közlemények hívják fel a figyelmet.^{6,9} CD-ben 81 indukciós, 44 fenntartó és 7 posztoperatív preventív vizsgálat adatait tekintették át. A klinikai végpontot 38 féleképpen határozták meg. Homogenitás a többi szempontot illetően sem volt. Az endoszkópos, a hisztológiai, a biomarker, a PRO és a biztonságosság vonatkozásában is eltérőek voltak a végpontok. Endoszkópos kimenetel az indukciós vizsgálatok negyedében (25,9%), a fenntartók 13,5, a posztoperatív preventív vizsgálatok 71,4, a hisztológiai kimenetel 11,1, 2,3, ill. 14,3, a biomarkerekben észlelhető változás pedig 81,4, 68,2, ill. 42,9, PRO 51,9, 30,9, ill. 14,3 százalékában szerepelt. Szöveti biomarkereket 3,6%-ban alkalmaztak. A CU-t illetően Ma és mtsai 68 indukciós és 15 fenntartó vizsgálat elemzése során 50 eltérő módon meghatározott klinikai végpontot talált.⁹ Az endoszkópos változásokat az indukciós vizsgálatok 83,3, a fenntartók 80, a szövettani és a biomarkereket 26,3, ill. 13,3 és a PRO-t 29,4, ill. 33,3 százalékban regisztrálták. A klinikai mellett vizsgált egyéb végpontok meghatározásában itt is heterogenitás tapasztalható. CD-ben és CU-ban leggyakrabban vizsgált paramétereket, indexeket az 1. táblázat mutatja.

A CDAI alapján nem lehet megkülönböztetni a funkcionális és a gyulladással járó bélbetegségeket, nincs összhangban az endoszkópos képpel és nem is felel

1. táblázat. Leggyakrabban használt indexek, módszerek

Végpontok	CD	CU
Klinikai végpont	Crohn's Disease Activity Index (CDAI) Harvey-Bradshaw Index (HBI) Dutch or Van Hees Activity Index Present Score Severity Activity Index (SAI) Treatment Global Score International Organisation of IBD Score (IOIBD Score) Physician Global Assessment Visual Analog Scale (VAS) Fistula Drainage Assessment	Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) Mayo Clinic Score (MCS) Sutherland Disease Activity Index Modified Mayo Clinic Disease Activity Index Physician Global Assessment Ulcerative Colitis Scoring System Rachmilewitz Clinical Activity Index Modified Truelove and Witt Criteria Ulcerative Colitis Clinical Score
Endoszkópos végpont CD: (25,9-13,6-71,4%)* CU: (83,3-80,0%)†	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) Simple Endoscopic Score (SES-CD) Rutgeerts' Score egyedi meghatározások	Ulcerative Colitis Disease Activity Index (mucosal appearance subscore) Mayo Clinic Score (endoscopic appearance subscore) Modified UCDAI endoscopy subscore for mucosal friability Sutherland Disease Activity Index (mucosal appearance subscore) Baron Score és Modified Baron Score UC Endoscopic Index of Severity (UCEIS)
Hisztológiai kimenetel CD: (11,1-2,3-14,3%)* CU: (26,3-13,3%)†	Global Histological Activity Score (GHAS) modification of GHAS Separate Colonic and Ileal Global Histologic Disease Activity Scores (CGHAS, IGHAS)	Geboes Score Riley Score, modified Riley Score Saverymuttu Criteria Histological Disease Activity Index Histologic Activity Score Total Histopathological Score Robarts Histopathology Index
Biomarker, szerológia CD: (81,5-68,2-42,9%)* CU: (26,3-13,3%)†	CRP, vvt-süllyedés, vérkép, albumin Székletkalprotektin (FCP) plazmaozomukoid széklet- α 1-antitripszin szérumcitokinek szöveti biomarkerek gyógyszer farmakokinetika	CRP, vvt-süllyedés, vérkép, albumin Székletkalprotektin (FCP) Székletlaktoferrin szérumcitokinek vagy -immunglobulinok szérumkortizol anti-drug antitest gyógyszer farmakokinetika
PRO CD: (51,9-30,9-14,3%)* CU: (29,4-33,3%)†	IBD Questionnaire (IBDQ) SF-36 Questionnaire (36-Item Short Form Survey) EQ-5D Score PRO2 (hasi fájdalom, székletgyakoriság) PRO3 (hasi fájdalom, székletgyakoriság, általános közérzet)	IBD Questionnaire (IBDQ) IBD Patient-Reported Treatment Impact (IBD-PRTI) survey SF-36 Questionnaire (36-Item Short Form Survey) EuroQol Questionnaire PRO-2 (rectalis vérzés, székletgyakoriság) ClinPRO (mucosal healing, rectalis vérzés, székletgyakoriság)

*gyakoriság: indukciós - fenntartó - posztoperatív preventiós vizsgálat során CD, †gyakoriság: indukciós - fenntartó vizsgálat során CU)

meg a modern indexkidolgozási, validálási eljárásoknak, ezért nem fogadja el a klinikai vizsgálatok elsődleges végpontjaként sem az FDA, sem az európai hatóság (European Medicines Agency).⁵ Társvégpontként ma a validált PRO és a betegségben bekövetkező objektív javulás rögzítését javasolják.

Míg CU-ban az endoszkópos kimenetel meghatározásához elegendő lehet a szigmoidoszkópia, a CD endoszkópos gyógyulásának megállapítása sokszor kérdéses. Az ileo-kolonoszkópia nem is mindig kivitelezhető. Alábecsült az aktivitás, ha nem teljes a vizsgálat. Nehéz osztályozni a heges, merev és a gyulladósos

oedema, duzzanat okozta striktúrákat. Sok a vizsgálok közötti és az egy vizsgálon belüli eltérés is. Vuitton és mtsai ezért az endoszkópos válasz megítélésére a SES-CD vagy a CDEIS >50%-os csökkenését, a remisszió megállapítására A0-2 SES-CD, posztoperatív állapotokra pedig az i0-i1 Rutgeerts' score-t ajánlják.^{9,10}

A transmuralis elváltozások és az extraluminális manifesztáció megítélésére jelenleg a legalkalmasabbnak az MR (MR-enterográfia és kismedencei MR) bizonyul. Számos score-t használnak (MR index of Activity Score, London Score, Nancy Score, ME Enterography Global Score stb.), de egységes álláspont nincs.^{11,12} Gond az is, hogy ezen indexek validáltsága nem megfelelő és nincs egyértelmű meghatározás a remissziót el nem érő mértékű válasz értékelésére.

A szövettani score-ok nem validáltak és a mintavételek körül is sok a kérdés.¹³ Nincs meghatározva, hogy CD esetén mikor, honnan és hány mintavétel történjen. Megoldási lehetőségnek leginkább a Lémann-index ígérkezik.¹⁴

A biomarkerek nagy előnye, hogy ezek nem mérterhelők, nem invazivak. A CRP rutinszerűen része a vizsgálatoknak, annak ellenére, hogy nem jó marker, hisz az esetek egyharmadában nincs változás response esetén. Leginkább kombinációban használhatók, egyetlen „aranyhal” nincs. A szöveti gyógyulást jól jelzi, ha <150 CDAI-hoz <250 µg/g székletkalprotektin és <5 mg/l CRP társul.¹⁵

A betegség önértékelése (PRO)

Ha az elérendő céltől függően változnak a végpontok, ha az indexek, pl. a CDAI, a funkcionális és a gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségek elkülönítését, a várható endoszkópos eltérések előrejelzését sem teszik lehetővé, akkor az állapotváltozás mérhető végpontjaira és a betegetől jövő információra kellene talán jobban odafigyelni. Már van olyan PRO, az ICHOM (International Consortium for Health Outcomes Measurement), amellyel jól mérhető az állapot, de ez bonyolult és klinikai vizsgálathoz nehezen vagy nem alkalmazható.¹⁶

Az életminőség romlása és a betegség kiterjedtsége, súlyossága, stádiuma közötti összefüggés nem lineáris. A betegség aktivitásának és a megélt életminőségnek a megítéléséhez figyelembe kell venni a betegetől jövő, egészségi állapotukra vonatkozó saját nyilatkozataikat is. Ezt nevezzük PRO-nak. A PRO egy eszköz a betegség testi és lelki változásainak követésére. Ha jó a PRO, az elősegíti a betegséggel kapcsolatos döntéseket, lehetővé teszi az önmonitorozást, a folyamatos követést (continuous clinical monitoring, CCR) és hasznos része az értékalapú ellátásnak, az ún. value based medicine-nek. A vizitek közti távoli monitorozás és a folyamatos klinikai válasz mérése miatt a PRO-val szembeni elvárások: 1. Szenzitivitás, amely ha kell, korai vizitet indukál. 2. Rövid és egyszerű, hogy kevésbé terhelje meg a beteget. 3. Járjon kevés adminisztrációval. 4. Legyen az elektronikus rekordba könnyen beil-

leszhető. A mobiltelefonos alkalmazás jó, mert ismétlődő használatról lesz szó és a beteg számára mindig könnyen elérhető. A mindennapi gyakorlatban is előnyös, mert feljogosítja a beteget a proaktív részvételre a kezelésében. A kezelést a hierarchikus felől a kooperatív felé mozdítja, ami által javul a minőség és az ellátás értéke, populációs szinten pedig standardizálja a kezelési elvárásokat. A jó PRO-nak azt kell mutatnia, ami fontos a betegnek, de szakmailag a teljesség igényét kielégítőnek, megfelelőnek, átfogónak, érthetőnek, olvashatónak-olvasmányosnak, érdeklődést felkeltőnek kell lenni, és egyértelműen megválaszolhatónak. A beteg számára nehezen objektivizálható például a jó közérzet (general well-being), a széklet állaga, az extraintestinalis manifesztáció, a fájdalomra vonatkozó 10 vagy akár csak 4 pontos VAS (vizuális analóg skála), mégis sok PRO-nak része.

Bár a betegek által említett tünetekből az endoszkópos aktivitásra következtetni nem lehet, a klinikai gyógyszervizsgálatokban ma előírás a PRO alkalmazása. Fontos, hogy társvégpont csak validált PRO lehet. Az FDA már 2009-ben leírta, hogy ilyen használni kell, és megadta, hogy a PRO-nak milyen feltételeknek kell megfelelnie. Holland szerzők 2018-as publikált közleményükben 20 PRO-ot vizsgáltak, figyelve, hogy az FDA kritériumoknak azok megfelelnek-e, használhatók-e a betegség aktivitásának meghatározására és hogy mennyire egyszerű a használatuk (2. táblázat).¹⁷ Volt csak CU-ban [self-measured SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index) az aktív betegségre, self-measured SCCAI a remisszió megítélésére, Patient-SCCAI, 6-point Mayo score, 6-point Mayo score and patients' assessment of disease activity, PGA (patients global assessment), patients-based PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index), PRO2 (rectalis vérzés, székletgyakorosság)], csak CD-ben [Survey-index CDAI, Patient-HBI (Harvey Bradshaw Index), PRO2 and PRO3 (híg székletek száma, hasi fájdalom, általános közérzet)], illetve CU és CD-ben egyaránt használható PRO [Manitoba IBDI (MIBDI), NRS (Numeric Rating Scale), mHI (mobile Health Index), IBD-10, Patient-reported HBI and SCCAI, Self-administered SCCAI and HBI].

Előírás (FDA) szerint a kérdések kidolgozásába a betegek bevonása szükséges (content validity, tartalmi érvényesség), de ez csak 2 PRO esetben történt meg. A klinikusok által alkalmazott indexek és a betegek visszajelzése közti korrelációt (construct validity, fogalmi érvényesség) mindössze 7 PRO esetén vizsgálták. Az IBD-aktivitás meghatározásának arany standardja továbbra is az endoszkópia. Csak 6 PROM esetén történt meg az ilyen irányú validálás (criterion validity, ismérv szerinti érvényesség), és nem túl biztató eredménnyel: gyenge vagy közepes összefüggés mutatkozott az endoszkópia során észlelt eltérésekkel. UC esetén közepes, CD esetén alacsony pontossága volt kimutatható. CU esetén leginkább a rectalis vérzés mutatott összefüggést az endoszkópos képpel, a szék-

2. táblázat. PRO-k és validáltságuk mértéke

Amire alkalmazható	PRO	Amit validáltak
CU	Self-measured Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI aktív betegségre)	Fogalmi érvényesség Érzékenység
	Self-measured SCCAI (remisszió megítélésére)	Fogalmi érvényesség Érzékenység
	6-point Mayo score and patients' assessment of disease activity	Ismérv szerinti érvényesség
	Patient Global assessment (PGA)	Ismérv szerinti érvényesség
	Patient-based Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)	Fogalmi érvényesség
	Patient-SCCAI	Tartalmi érvényesség
	6-point Mayo score	Ismérv szerinti érvényesség
	PRO2 derived from the Mayo score	Ismérv szerinti érvényesség
CD	Survey-index CDAI	Megbízhatóság Érzékenység
	Patient-Harvey Bradshaw Index (P-HBI)	Tartalmi érvényesség Fogalmi érvényesség
	PRO2 derived from CDAI	Fogalmi érvényesség Ismérv szerinti érvényesség
	PRO3 derived from CDAI	Fogalmi érvényesség Ismérv szerinti érvényesség Érzékenység
CU és CD	Manitoba IBD Index (MIBDI)	Fogalmi érvényesség Ismérv szerinti érvényesség Megbízhatóság
	Numeric Rating Scale (NRS)	Érzékenység
	Mobile Health Index (mHI)	Ismérv szerinti érvényesség Megbízhatóság Érzékenység
	IBD-10	Fogalmi érvényesség
	Patient Reported HBI and SCCAI	Fogalmi érvényesség
	Self-administered SCCAI and HBI	Fogalmi érvényesség

letgyakorúság már kevésbé. A tesztelés-újratesztelés típusú érzékenységet (reliability, megbízhatóság) három PRO vonatkozásában validálták: az aktivitás megítélésére, illetve az inaktív-aktív állapot elkülönítésére az MIBDI 1 hét, a survey-index CDAI 2–6 hét, az mHI-UC és az mHI-CD pedig 22 óra múlva megismételve bizonyult megfelelőnek. Hogy mennyire jó a változás kimutatására (responsiveness, érzékenység), azt 5 PRO esetén vizsgálták, és megfelelőnek, használhatónak találták.

A jelenleg használatos PRO-k nagy részéről sajnos azt sem tudni, hogy az endoszkópos képpel korrelálnak-e, ezért kérdéses hogy a gyulladás megítélésére, mérésére alkalmazhatók-e. Az mHI-CU és mHI-CD pedig akár túlérzékeny is lehet.

Összegezve elmondható, hogy nincs olyan PRO, amely minden FDA-szempontra megfelelő és validált lenne, és nincs olyan PRO, amely a CD aktivitásának mérésére jó lenne.

Új irányok

Az IBD-kezelés célja a klinikai és az endoszkópos remisszió elérése, illetve a progresszió megfékezése. Ma a gyulladás csökkenését jelző objektív paraméterek használata cél.^{1,2} Az új kezelési lehetőségek azonban új végpontok meghatározását tették szükségessé. Ez a vizsgálatok heterogenitásához vezetett, nehezítve az összehasonlíthatóságot. Egyszerre több végpont kitűzése és azok elérése, az ún. treat-to-target (T2T) javasolt.¹ A T2T lehetővé teszi a terápia szoros kontrollját, és ha kell, a korai beavatkozást. Ez azért szükséges, mert az eddigi taktikákkal nem sikerült a progressziót megfékezni, továbbá a tünetek és az aktivitást jelző objektív, mérhető paraméterek között ellentmondás van. Az elmúlt évtizedekben tapasztalható elmozdulás a társvégpontok megfogalmazását illetően, de a klinikai végpontok mellett még sokszor hiányoznak az egyéb objektív végpontok.⁹

Az ellentmondásokat, a heterogenitást minden vizsgálatban kötelező minimumelvárásokkal lehetne meg-

szüntetni. Vannak próbálkozások ennek a problémának az áthidalására, de egyelőre tökéletes módszer nincs. Abszolút objektív lehetőség egy biomarker-kombináció megalkotása lehetne. A Monitr-teszt, amely a szoktónál kevesebb endoszkópiát tesz szükségessé, 13 biomarker alapján ítéli meg a mikroszkópos gyógyulást.¹⁸ A szerzők monitorozásra használhatónak ítélik.

Másik és megvalósíthatóbbnak látszó lehetőség egy olyan társvégpont-kombináció, egy standardizált módszer megalkotása, amely minden klinikai vizsgálatnak része mint közös minimumelvárás. A PRO egyre inkább központi szerepet kap (és az FDA mint társvégpontot el is várja) a terápiás válasz megítélésében, ezért elengedhetetlennek látszik egy megfelelően validált és használható eljárás bevezetése. Ilyen módszereket dolgozott ki a STRIDE és a COS (Core Outcome Set).^{1, 2, 19} A STRIDE-ban a cél a hasi fájdalom megszűnése, a széklet rendeződése, a fekélyek eltűnése. A kezelés megkezdését követően 6–9 hónapon belül kötelező az endoszkópia, illetve 3 havonta PRO, amíg a tünetek meg nem szűnnek, aztán pedig 6–12 havonta.

A COS a betegek, a klinikusok, a kutatók, a gyógyszercegek, a biztosítók és a klinikai vizsgálatot szervezők igényeinek összehangolása alapján törekszik minden vizsgálatban közös elvárások, végpontok meghatározására. Ennek kidolgozása folyamatban van. Bevezetését követően várhatóan csökken, talán meg is szűnik a jelenleg meglévő heterogenitás, és a vizsgálatok összehasonlíthatók, a metaanalízisek pedig az eddigiéknél pontosabbak és megbízhatóbbak lesznek.

Irodalom

1. **Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L:** Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017; **152**: 351–361.
2. **Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE és mtsai:** Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015; **110**: 1324–1338.
3. **Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg B és mtsai:** Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2012; **18**: 1634–1640.
4. **Jharap B, Sandborn WJ, Reinisch W és mtsai:** Randomised clinical study: discrepancies between patient-reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; **42**: 1082–1092.
5. **Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF és mtsai:** Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014; **63**: 88–95.
6. **Ma C, Guizzetti L, Panaccione R és mtsai:** Systematic review with meta-analysis: endoscopic and histologic placebo rates in induction and maintenance trials of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; **47**: 1578–1596.
7. **Jairath V, Zou G, Parker CE és mtsai:** Systematic review with meta-analysis: placebo rates in induction and maintenance trials of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **45**: 1021–1042.
8. **Jairath V, Zou G, Parker CE és mtsai:** Systematic review and meta-analysis: placebo rates in induction and maintenance trials of ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2016; **10**: 607–618.
9. **Ma C, Panaccione R, Fedorak RN és mtsai:** Heterogeneity in definitions of endpoints for clinical trials of ulcerative colitis: A systematic review for development of a core outcome set. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; **16**: 637–647.
10. **Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ és mtsai:** IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut* 2016; **65**: 1447–1455.
11. **Al-Bawardy B, Hansel SL, Fidler JL és mtsai:** Endoscopic and radiographic assessment of Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; **46**: 493–513.
12. **Panés J, Bouzas R, Chaparro M és mtsai:** Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **34**: 125–145.
13. **Novak G, Parker CE, Pai RK és mtsai:** Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jul 21; **7**: CD012351. doi: 10.1002/14651858.CD012351.pub2.
14. **Pariente B, Mary JY, Danese S és mtsai:** Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015; **148**: 52–63.
15. **Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P és mtsai:** Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; **390**: 2779–2789.
16. **Kim AH, Roberts C, Feagan BG és mtsai:** Developing a standard set of patient-centred outcomes for inflammatory bowel disease—an international, cross-disciplinary consensus. *J Crohns Colitis* 2018; **12**: 408–418.
17. **de Jong MJ, Huibregtse R, Masclee AAM, és mtsai:** Patient-reported outcome measures for use in clinical trials and clinical practice in inflammatory bowel diseases: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; **16**: 648–663.
18. **Sandborn WJ, Abreu MT, Dubinsky MC:** A noninvasive method to assess mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2018; **14 (5 Suppl 2)**: 1–12.
19. **Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM és mtsai:** Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials* 2012; **13**: 132. doi: 10.1186/1745-6215-13-132.

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

AZ „ÉTELALLERGIÁK” FONTOSABB GASZTROENTEROLÓGIAI VONATKOZÁSAI

Dr. Veres Gábor

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Intézet-Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: Napjainkban több, tudományosan nem kellően alátámasztott diétával találkozhatunk. Közülük az egyik legfontosabb a gluténmentes diéta, amely valóban javasolt coeliakiában és búzaallergiában, továbbá csökkentheti a nem coeliakiás gluténszenzitivitásban (NCGS) szenvedők tüneteit. Újabb ismeret, hogy utóbbi kórképben valójában nem a glutén, hanem döntően a fruktán (inulin) okozza a panaszokat. A FODMAP diéta elsősorban irritábilis bél szindrómában javasolható. A kardiovaszkuláris kockázat csökkentése céljából inkább a mediterrán diéta és a DASH diéta (dietary approach to stop hypertension) jön szóba. Az olyan, tanulmányokkal kevésbé alátámasztott diéták, mint a vércsoportdiéta, valamint a paleolit étrend alkalmazása nem megalapozott. Ugyanakkor a legtöbb diétának vannak hátrányai, amelyek ismerete szükséges. Indokolt esetben dietetikus felügyeletével javasolt az egyes diéták alkalmazása a hiányállapotok megelőzése céljából.

Kulcsszavak: coeliakia, gluténszenzitivitás, laktóztolerancia, FODMAP, paleolit étrend, DASH diéta

Veres G: SOME IMPORTANT GASTROINTESTINAL ASPECTS OF „FOOD ALLERGY”

SUMMARY: Nowadays, there are several types of diets administering without strong scientific evidence. Nevertheless, in celiac disease and wheat allergy the gluten-free diet is mandatory and may alleviate the symptoms in patients with non-coeliac gluten sensitivity (NCGS). It should be noted that not gluten but fructan (inulin) trigger the gastrointestinal symptoms in patients with NCGS. Meanwhile, low FODMAP diet is mostly beneficial for irritable bowel syndrome. To decrease the risk for cardiovascular disease DASH diet („dietary approach to stop hypertension”) or Mediterranean diet should be recommended. There are several diets (paleolith diet, blood type diet) without any scientific evidence, therefore, those should not be recommended. In addition, most of the diets have some disadvantages that have to be acknowledged and considered. Furthermore, regular consultation with dietician is necessary to avoid malnutrition and maintain adherence.

Keywords: Celiac disease, Gluten sensitivity, Lactose intolerance, FODMAP, Paleolith diet, DASH diet

Magy Belorv Arch 2019; 72: 258–262.

A közlemény röviden összefoglalja azokat a diétával gyógyítható kórképeket, ill. diétákat, amelyek a mindennapokban egyre gyakrabban fordulnak elő. Központban a nem coeliakiás gluténszenzitivitás (NCGS) áll.¹ Ennek a kórképnek jobb megértéséhez tisztázni kell a coeliakiával és a búzaallergiával kapcsolatos viszonyát, valamint ezeknek a betegségeknek a sajátosságait. Ezzel a témakörrel azért kell foglalkozni, mert a lakosság jelentős része fölösleges diétát tart. Az USA egyes tagállamaiban a népességnek akár 20%-a is gluténmentes diétát követ, úgy, hogy a megfelelő vizsgálatok nem történtek meg.²

Coeliakia sajátosságai

A coeliakia („lisztérzékenység”) a búza, árpa és rozs glutén fehérjefrakciója által kiváltott autoimmun folyamat, amelynek célpontja a 2-es típusú szöveti transzglutamináz (TG) enzim, amely a vékonybélben és szá-

mos más szervben fordul elő. A 3-as típusú TG jellemzi a kórkép kültakarót érintő formáját (Duhring-kór), amelyet magyar kutatók írtak le (Sárdi és mtsai) 2002-ben. A betegség szinte kizárólag HLA-DQ2, illetve DQ8 adottságú személyekben keletkezik. A coeliakia előfordulása a magyar népességben 1–1,5% körüli, de a diagnosztizált esetek száma ennél kisebb. A betegek kétharmada nő, jellemző a családi előfordulás. A HLA-DQ2-, illetve DQ8-hordozó egyéneknek jelentős része nem betegszik meg coeliakiában, ennek oka nem pontosan tisztázott. *Patomechanizmusának lényege*, hogy a veleszületett immunrendszer és a gliadinspecifikus T-lymphocyták aktivációjának hatására TG-ellenes antitestek termelődnek. A TG egyik fontos szerepe, hogy neutrális glutaminból negatív töltésű glutamátot generál. Ennek következtében a T-sejtek antigénkötő „zsebébe” már be tud kötődni a TG által átalakított glutén és beindul az adaptív T-sejtes immunválasz.³

Klinikai kép és diagnosztika

A jól ismert *gyomor-bél rendszeri tünetek* mellett kiemelten fontosak a bélrendszeren kívüli megnyilvánulások, amelyeket az 1. táblázat foglal össze. Az extraintestinalis tünetek kialakulásának patomechanizmusát magyarázhatja az, hogy az autoantitestek in vivo kötődnek a szöveti TG-hez a vékonybélben és más szervekben is (pl. máj, ízület, izom).

Bár ritkán fordul elő, meg kell említeni a coeliakiás krízist, amely hasi katasztrófa tüneteivel indul és akut életveszélyt jelent. Általában még nem kórismézett egyénben alakul ki (80–90%), a maradék részt a nem jól diétázó betegek alkotják.⁴

A diagnosztika legfontosabb eleme az IgA-típusú TG és az endomíziumellenes antitest (EMA), közel 100%-os megbízhatósággal (94–98%). Fontos ismeret, hogy a szérum-IgA-koncentrációnak legalább 0,2 g/l-nek kell lenni ahhoz, hogy az antitestek jelezzék a coeliakiát. Éppen ezért mindig ellenőrizni kell ennek szintjét is. Az egyéb antitestek nem megbízhatóak (antigliadin, antiretukulin stb.), ezek pozitívására ne alapozzuk a diagnózist.

1. táblázat. A coeliakia bélrendszeren kívüli megnyilvánulásai

- Dermatitis herpetiformis (Dühring-kór)
- Izolált vashiány
- Myopathia
- Hepatitis
- Osteopenia, osteoporosis
- Arthritis
- Myocarditis
- Női meddőség
- Migrén
- Epilepszia

Három alaphiba a coeliakiával kapcsolatban

A coeliakiával kapcsolatos legfontosabb félreértések, egyben hibák: *gluténmentes diétát* kezdeményeznek a betegek anélkül, hogy a coeliakia igazolható lenne. A gluténmentes diétát leginkább hasfájás, hasmenés, székrekedés (irritábilis bél szindróma: IBS) miatt kezdik, és az esetek egy részében valóban hatékony (mechanizmus, hátrányai: lásd alább). A másik hiba, ha csupán felső endoszkópiás úton vett duodenumminta *szövetteni vizsgálatával* kórismézzük a kórképet. Kiváló szerológia vizsgálatok (EMA, tTG-IgA) állnak rendelkezésre, ezek megbízhatósága jobb, mint a szövettané. A szövettani vizsgálatok legnagyobb hibalehetősége, hogy a biopsziás minta orientálása, valamint beágyazása sokszor nem tökéletes, így teljesen egészséges egyében egy rossz metszési síknak köszönhetően látszólagos boholyatrophia igazolható, s máris ott a hibás diagnózis. A harmadik hiba, ha perdöntőnek te-

kintjük a *HLA-DQ2*, ill. *HLA-DQ8* allélvizsgálatot, amely a lakosság kb. 30–40%-ában jelen lehet. Vagyis a vizsgálat pozitívítása nem utal egyértelműen coeliakiára, csak a negatív eredménynek van a betegséget kizáró értéke.⁵

Laktóztolerancia

Az élelmiszerekre történő adverz reakció gyakori jelenség a mindennapok gyakorlatában, közöttük az egyik legjobban ismert forma a laktóztolerancia. A betegek vékonybelének epithelialis kefeszegélyében nem, vagy nem elegendő mennyiségben termelődik a *laktáz-florizin-hidroláz* (röviden: laktáz) enzim. Az elfogyasztott laktózt (béta-galaktozil-1,4-glükóz) ez az enzim hasítja galaktózra és glükózra, amelyek felszívódnak a vékonybélből. Ha az enzimatis reakció elmarad, a bélben maradó tejcukrot a bélbaktériumok elbontják, és a keletkező erjedési termékek (rövid szénláncú zsírsavak: ecetsav, vajsav, propionsav, széndioxid, hidrogén) okozzák a bélrendszeri panaszokat.

Három formája ismert, a leggyakoribb a *felnőtt-típusú laktóztolerancia*, amelynek hátterében genetikai polimorfizmus áll (LCT-13910C>T). Ez a leggyakoribb örökletes humán enzimdefektus.⁶ Elnevezése félrevezető, mert már 3–5 éves kortól kialakulhat. A világ népességének több mint a felénél kimutatható a szoptatási időszak után a laktáz aktivitásának lassú csökkenése. Azokban az országokban, ahol nem a szarvasmarhatartás és a tejfogyasztás dominál, a lakosság jelentős része laktóztoleráns. Így Japánban, a Távol-Kelet számos országában, az eszkimóknál a kórkép közel 90%-os gyakorisággal van jelen. Hazánkban a lakosságnak kb. harmada nem tudja a tejcukrot elégséges mértékben lebontani.⁷

A második forma a *primer autoszomális recesszív* öröklésmentet mutató laktóztolerancia rendkívül ritka, évente néhány eset fordul elő Európában. A harmadikban, a *szekunder formában* a kiváltó okot kell keresni, leggyakrabban a coeliakiát, bélrendszeri fertőzést, postenteritis szindrómát, tejallergiát és Crohn-betegséget (2. táblázat). A diagnózis megállapítására a laktóz-H₂-kilégzési teszt javasolt. Terápiás megoldásként laktóztmentes étrend, illetve a laktáz enzim pótlása ajánlott.⁸

2. táblázat. Másodlagos laktóztoleranciát okozó kórképek

- Coeliakia
- Postenteritis szindróma
- Fertőzőes enteritis (pl. Giardia, enteropatogén *E. coli*)
- Vékonybél proximális részét érintő Crohn-betegség
- Ételallergia, eosinophil enteropathia
- Immunhiányos kórképek
- Rövidbél-szindróma, postgastrectomiás állapot
- Sugárzás vagy gyógyszer okozta enteropathia

Gyakori hiba: a laktóztoleráns nem csupán laktózmentes étrendet fogyaszt, hanem tejtermékmentes is, amely csökkent kalciumbevitellel járhat, következményes osteopeniával.⁹ Újabb ismeret, hogy csak laktózmentes diétát folytatókban is csökkent a napi kalciumbevitel, de ez érdemben nem befolyásolta a csontsűrűséget. Baldan és mtsainak vizsgálata szerint (102 laktóztoleráns és 102 kontroll) az előbbi jelenség arányos volt a laktózmentes diéta időtartamával.¹⁰

FODMAP diéta

A FODMAP diéta (fermentábilis oligo-, di-, monoszaharid és polialkoholok) mellett az IBS hasmenéses formája 70–80%-ban javul. Az a gondolat, hogy az alacsony FODMAP-tartalmú diéta javíthatja az IBS tüneteit, arra a megfigyelésre alapult, hogy ahogyan nőtt a lakosság fruktóz-, ill. édesítőszer-fogyasztása, ezzel együtt az IBS tüneteivel küzdő betegek száma megnégyszereződött az elmúlt két évtizedben. Magas FODMAP-tartalmú ételek például a normál laktóztartalmú tej- és tejtermékek (tehén, kecske, juh), gluténtartalmú gabonafélék, számos zöldség és gyümölcs.¹¹ A FODMAP-ok közé tartozó szénhidrátok többsége nem szívódik fel (kivéve a laktóz, fruktóz és a poliolo), azaz a „FODMAP-malabszorpció” fiziológiás. A tüneteket nem a FODMAP okozza, hanem az egyénnek a FODMAP-ok ozmotikus hatására és a gyors fermentációjára adott reakciója.

A legtöbb vizsgálatban a FODMAP diéta hatásosságát mutatták be IBS-ben. Valódi randomizált, kontrollált vizsgálat azonban csak néhány volt, ezek következetesen igazolták az alacsony FODMAP-tartalmú diéta hatásosságát. A FODMAP diéta mellett elsősorban a puffadás, hasi fájdalom tünetek csökkennek.

FODMAP és fruktán

Mostanáig nem volt világos, hogy a búza melyik komponense (glutén, amidáz/tripszin inhibitorok, fruktán) válthat ki IBS-szerű tüneteket. A búza 80%-át élelmi rostok teszik ki, ennek mintegy 13%-a nem emészthető. Mivel a búzának magas a FODMAP-tartalma, különösen a *fruktán frakciója* (*legjelentősebb képviselőjük: inulin*), korábban is feltételezték már, hogy a fruktán szerepet játszhat az IBS-tünetekben.

A témakörrel kapcsolatos legfontosabb vizsgálatot 2018-ban közzölték. Egy jól megtervezett, kontrollált vizsgálatban NCGS betegeket terheltek gluténnal, fruktánnal vagy placebóval. Érdekes módon a betegek gyomor-bél rendszeri tüneteit sokkal jobban provokálta a fruktán, mint a glutén, vagyis az NCGS elnevezésű „gluténszenzitív” tüneteket elsősorban nem a glutén, hanem a *fruktán okozza*.¹²

A gluténmentes, FODMAP diéták negatív hatásai

A gluténmentes diéta természetesen nem mellőzhető coeliakiában vagy búzaallergiában. Ugyanakkor a glu-

ténmentes étrend hátránya, hogy csökkent rostbevitellel jár, és nem ritka, hogy alacsonyabb a vitaminok (D-, B₁₂-vitamin, folát) és nyomelemek (cink, vas, magnézium, kalcium) bevétele. Emellett megfigyelték, hogy a gluténmentes étrend tartók zsírsavbevétele megnőtt, és nagyobb a magas glikémiás indexű élelmiszerek bevétele is.¹³ Mindezek ismeretében tartós gluténmentes étrend csak azok számára javasolható, akiknek tényleg szükségük van erre.

A FODMAP diéta igen korlátozó, dietetikus nélkül a kiegyensúlyozott táplálékbevitel igen nehezen megvalósítható, ami jelentősen ronthatja az egyén életminőségét is. A csökkent rostbevitel nemcsak a székrekedéses panaszokat ronthatja, de növeli a kardiovaszkuláris betegségek és a vastagbélrák kockázatát. Az alacsony FODMAP-bevitelnek negatív hatása is lehet, pl. a colon epithelsejtjeinek metabolizmusára, a bélflórára. Legnagyobb veszélye, hogy az átmeneti javulás késlelteti más kórképek diagnózisát (pl. csökkent gluténbevitel – coeliakia).¹³

Paleolit étrend

A paleolit diéta a Paleolitikumban élt, vadászó-gyűjtögető ősember táplálkozását követi. Az elvet 1975-ben Walter L. Voegtlin gasztroenterológus fogalmazta meg először. Lényegében a paleolit diéta elméletét az a gondolat adja, hogy az emberi genom az elmúlt 2,5 millió évben nem változott érdemben, és az azóta az étrendünkbe került tápanyagok fogyasztására nem vagyunk alkalmasak. A mai, civilizációs betegségek alapvető oka a számunkra nem megfelelő ételek fogyasztása (pl. gabonák, tejtermékek és finomított élelmiszerek). Azaz az egészséges – paleolit – diéta a civilizációs betegségek megelőzésének eszköze. Valódi előnye, hogy a többszörösen telítetlen zsírsavak (az elsősorban növényi olajokban fellelhető omega-6 és a többnyire halakban található omega-3) aránya jóval kedvezőbb volt őseink étrendjében, mint jelenleg. Míg táplálkozástani kutatások szerint elődeink táplálékában az omega-3 és a szintén fontos omega-6 zsírsavak 1 : 1 arányban voltak jelen, mára, a növényi olajok és állati húsok túlzott fogyasztása miatt, ez az arány 1 : 20-hoz közelít.

Ha áttekintjük a klinikai vizsgálatokat, ahol a paleolit étrend hatását tanulmányozták, akkor elmondható, hogy az egybehangzóan növelte a jóllakottságérzést, amellyel, hogy a testtömeg és derékkörfogat is csökkent. Kedvezően hatott a vérnyomásra és vérszékély szintjére. Megjegyzendő, hogy az eddig megjelent vizsgálatok kis esetszámúak, különféle elrendezésűek, és a résztvevőket csak rövid ideig követték, így a paleolit diéta hatása egyértelműen nem bizonyított. Előnytelen hatásai közül kiemelendő a csökkent kalciumbevitel; egy tanulmányban a napi ajánlott bevitel csupán 50%-áról számoltak be paleolit diéta kapcsán.¹⁴

Atkins-diéta

A testtömeg csökkentésére szolgáló diéták közül kétségkívül az egyik legismertebb az Atkins által kidolgozott, 1972-ben közölt, alacsony szénhidrátbevitelre törekvő diéta. A diéta napi kevesebb, mint 30 gramm szénhidrát bevitelét engedélyezte, gyakorlatilag egyéb megszorítások nélkül. Az így kialakuló ketózis segíti elő a zsírraktár lebontását. A mai szénhidrát-megszorításon alapuló diéták kevésbé szigorúak. A metaanalízisek szerint az alacsony szénhidrát-tartalmú, ketogén diéták rövid távon hatásosabbak a testtömeg csökkenésében, mint más diéták. Ugyanakkor a diéta mellékhatásaként megemelkedhet az LDL-koleszterin-szint, amely kardiovaszkuláris kockázati tényező, ezt a diéta választásánál szem előtt kell tartani.¹⁵

Mediterrán étrend

A kardiovaszkuláris betegségek szempontjából ideális diéta teljes kiőrlésű gabonák, zöldségek, gyümölcsök, hüvelyesek, diófélék, halak, szárnyasok fogyasztását részesíti előnyben, kevés tejtermékkel és növényi olajokkal kiegészítve. Ugyanakkor javasolt a finomított liszt, a hozzáadott cukor, a transz-zsírok, az üdítőitalok, valamint a vörös és feldolgozott húsok kerülése. A hagyományos mediterrán étrend ennek felel meg, amit viszonylag könnyű megvalósítani, és számos tanulmány igazolta is kardiovaszkuláris kockázatot csökkentő hatását. A kardiovaszkuláris betegség rizikófaktorai közül a mediterrán diéta hatása a metabolikus szindróma és magas vérnyomás tekintetében nem egyértelmű, de az obesitas és diabetes kialakulása szempontjából előnyösnek bizonyult. Egy tanulmányban a diabetes kockázata 87%-kal csökkent azok körében, akik tartották a mediterrán étrendet a tízéves követési idő alatt.¹⁶ A mediterrán diéta hatásosságát a neurodegeneratív betegségek megelőzése szempontjából nem sikerült igazolni, ugyanakkor azonban úgy tűnik, hogy a daganatos betegségek kockázata is csökken a mediterrán étrend mellett.

DASH diéta

A DASH diéta (dietary approach to stop hypertension) a mediterrán diétához hasonlóan ízletes, könnyen kivitelezhető, és megfelel a kardiovaszkuláris szempontból optimális diéta követelményeinek. Elsősorban a zöldségek, gyümölcsök, sovány húsok és tejtermékek fogyasztását helyezi előtérbe a sóbevitel megszorításával (1500 mg/nap). Számos tanulmány igazolta hatásosságát nemcsak a vérnyomás kezelésében, de kedvezőnek bizonyult az alacsonyabb vércukor-, trigliceridszintek elérésében, valamint hatásos volt a testtömeg és az inzulinrezisztencia csökkentésére. Előnye, hogy könnyen követhető, egyértelmű adagokat határoz meg, amelyek megkönnyítik a diéta betartását.^{12, 17}

Vércsoport szerinti diéta

A vércsoport és az étrend kapcsolatának elméletét D'Adamo PJ dolgozta ki és írta le 1996-ban megjelent könyvében („Eat Right For Your Type”). A könyvet 61 nyelvre fordították le és több mint 7 millió példány kelt el. D'Adamo elmélete szerint az AB0 vércsoport őseink étrendjét tükrözi, és az egészség kulcsa ennek az étrendnek a követése. Az elmélet szerint a „0”-s vércsoport az ősi vércsoport, tehát az ő étrendjüknek magas állati fehérje tartalmúnak kellene lennie, mint a vadász-gyűjtögető ősöké. Ezzel ellentétben az „A” vércsoportúaknak vegetáriánus étrendet kellene tartaniuk, mert az elmélet szerint ez a vércsoport akkor jelent meg, amikor az emberek letelepedtek és elindult a növénytermesztés. A „B” vércsoportúak akkor étkeznek egészségesen, ha minél több tejterméket fogyasztanak, mivel az ő vércsoportjukat a nomád törzsekkel hozták összefüggésbe. Egy kanadai vizsgálatban 1455 egészséges bevonásával tesztelték a feltételezést, és bár egyes étrendek valóban csökkentették a kardiovaszkuláris rizikót, ez azonban nem mutatott összefüggést a vércsoporttal.¹⁸

Következtetések

A gluténmentes diéta szükségessége egyértelmű coeliakiában és búzaallergiában (más gabonaféle fogyasztása megengedett), továbbá csökkentheti a nem coeliakiás gluténszenzitivitásban (NCGS) szenvedők tüneteit, bár ezekben az egyéneknél valószínűleg nem a glutén, hanem döntően a fruktán (inulin) okozza a panaszokat. A FODMAP diéta jótékony lehet IBD-ben. A kardiovaszkuláris kockázat csökkentése céljából inkább a mediterrán és a DASH diéta alkalmazható. A vércsoportdiéta és a paleolit étrend jótékony hatása nem bizonyított. A legtöbb diétának vannak hátrányai, amelyek ismerete fontos.

Irodalom

1. **Diez-Sampedro A, Olenick M, Maltseva T és mtsai:** Gluten-free diet, Not an appropriate choice without a medical diagnosis. *J Nutr Metab* 2019; **243**: 8934.
2. **Lerner BA, Green PHR, Lebwohl B:** Going against the grains: Gluten-free diets in patients without celiac disease-worthwhile or not? *Dig Dis Sci* 2019; **64**: 1740-1747.
3. **Caio G, Volta U, Sapone A és mtsai:** Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019; **23**: 142.
4. **Poudyal R, Lohani S, Kimmel WB:** A case of celiac disease presenting with celiac crisis: rare and life threatening presentation. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2019; **9**: 22-24.
5. **Cichewicz AB, Mearns ES, Taylor A és mtsai:** Diagnosis and treatment patterns in celiac disease. *Dig Dis Sci* 2019; **64**: 2095-2106.
6. **Muendlein A, Leiberer A, Zach C és mtsai:** Real-time PCR based detection of the lactase non-persistence associated genetic variant LCT-13910C>T directly from whole blood. *Mol Biol Rep* 2019; **46**: 2379-2385.

7. **Szilagyi A, Ishayek N:** Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. *Nutrients*. 2018; **10:** 1994.
8. **Bayless TM, Brown E, Paige DM:** Lactase non-persistence and lactose intolerance. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; **19:** 23.
9. **Hodges JK, Cao S, Cladis DP és mtsai:** Lactose intolerance and bone health: The challenge of ensuring adequate calcium intake. *Nutrients* 2019; **11:** 718-735.
10. **Baldan A, Tagliati S, Saccomandi D és mtsai:** Assessment of lactose-free diet on the phalangeal bone mineral status in Italian adolescents affected by adult-type hypolactasia. *Nutrients* 2018; 10 doi: 10.3390/nu10050558.
11. **Molina-Infantea J, Serrab J, Fernandez-Banarese F és mtsai:** The low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: Lights and shadows *Gastroenterol Hepatol*. 2016; **39:** 55-65.
12. **Skodje GI, Vikas K Minelle IH és mtsai:** Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2018; **154:** 529–539.
13. **Vici G, Belli L, Biondi M és mtsai:** Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clinical Nutrition* 2016; **35:** 1236e124
14. **Pitt CE:** Cutting through the paleo hype: the evidence for the palaeolithic diet. *The Royal Australian College of General Practitioners* 2016; **45:** 1-2.
15. **Koliaki C, Spinos T, Spinou M és mtsai:** Defining the optimal dietary approach for safe, effective and sustainable weight loss in overweight and obese adults. *Healthcare* 2018; **6:** 73.
16. **Serra-Majem L, Román-Viñas B, Sanchez-Villegas A és mtsai:** Benefits of the mediterranean diet: epidemiological and molecular aspects. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019; **67:** 1-55.
17. **Challa HJ, Tadi P, Uppaluri KR:** DASH Diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Updated 2019 In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482514/>
18. **Wang J, García-Bailo B, Nielsen DE és mtsai:** ABO genotype, ‘blood-type’ diet and cardiometabolic risk factors. *PLoS One* 2014; **9:** e84749.

Levelezési cím: Dr. Veres Gábor
 Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
 Gyermekgyógyászati Intézet-Klinika
 4032 Debrecen, Nagyerdei körút 98.
 e-mail: veres.gabor@med.unideb.hu

A HIPERTÓNIA KRONOFARMAKOTERÁPIÁJA

Egyénre szabott kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében

Dr. Szauder Ipoly, Dr. Ujhelyi Gabriella

Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A hipertónia farmakoterápiájában nagy jelentősége van a 24 órás cirkadián ritmus ismeretének. A hipertóniás beteg egyénre szabott kezelésében a vérnyomás cirkadián változásait kell figyelembe venni. Jelentős különbségek vannak a különböző időpontokban adagolt antihipertenzív gyógyszerek kronokinetikájában. Terápiás tartományuk, hatékonyságuk jelentősen függ ezek cirkadián időpontbeli adagolásától. Az ACE-gátlók, ARB-k, doxazosin és aszpirin esti bevétele – a reggeli adagolással szemben – a nappali/éjszakai vérnyomás arány javulását eredményezik, ezért non-dipper hipertóniában ajánlottak. Más vérnyomáscsökkentők, a kalciumcsatorna-blokkolók, a bétareceptor-blokkolók nem hatnak a cirkadián vérnyomásprofilra. A kronoterápia a betegek cirkadián vérnyomásprofiljának figyelembevételével ad lehetőséget a hipertónia individualizált kezelésére, az optimális vérnyomáskontroll elérésére, valamint csökkenti a kardiovaszkuláris betegségek és a szervkárosodások kockázatát.

Kulcsszavak: hipertónia, cirkadián ritmus, kronofarmakoterápia, individualizált kezelés

Szauder I, Ujhelyi G: CHRONOPHARMACOTHERAPY OF HYPERTENSION
Individual treatment according to the circadian blood pressure profile

SUMMARY: The circadian (24 h) rhythm shows great importance of the pharmacotherapy of hypertension. The best tailor the treatment of hypertensive patients according to the circadian BP pattern of each individual. Significant administration-time differences are in the chronokinetics of antihypertensive medication. The therapeutic coverage and efficacy of different antihypertensive drugs are all markedly dependent on the circadian time of drug administration. ACE inhibitors, ARB-s, doxazosin and aspirin administration at bedtime, as opposed to upon wakening, results in an improved diurnal/nocturnal BP ratio – recommended in non-dipper type of hypertension. Other antihypertensive medicines: calcium channel blockers and beta-receptor blockers are non effective at the circadian BP pattern. Chronotherapy provides a means of individualizing the treatment of hypertension according to the circadian BP profile of patients and constitutes a new option to optimize BP control and reduce the risk of cardiovascular disease and of end organ injury.

Keywords: hypertension, circadian rhythm, chronopharmacotherapy, individual treatment

Magy Belorv Arch 2019; 72: 263–271.

Kronofarmakológiai szempontú, személyre szabott antihipertenzív kezelés

A rendelkezésünkre álló bizonyítékok alapján az egyénre szabott gyógyszeres kezelés a legeredményesebb, de ez a hipertónia esetében gyakran nem mutatkozik meg. A betegek többségében a kronofarmakológiai szempontok nélküli, sematikus, napjában egyszer, reggel adott kettős vagy hármas fix kombinációs kezelés történik.

Tekintettel a vérnyomás napszaki ingadozására (diurnális ritmus) a hipertóniás beteg egyénre szabott (individuális) kezelésében a vérnyomás 24 órás cirkadián változásait kellene figyelembe venni. Ez az otthoni méréseket kiegészítve a 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozással (ABPM), a délelőtti vagy délutá-

ni, hajnali vagy éjszakai emelkedett értékek ismeretében lehetséges. Számos tanulmány bizonyítja, hogy jelentős különbségek vannak a különböző időpontokban adagolt antihipertenzív gyógyszerek kronokinetikájában. Terápiás tartományuk, hatékonyságuk jelentősen függ ezek cirkadián időpontbeli adagolásától. Ennek ismeretében lehet hatékonyan kezelni a hipertóniát a megfelelően megválasztott szer megfelelő időpontokban adott megfelelő dózisával. Bár a legtöbb korszerű antihipertenzívum 24 órás hatású, mégis non-dipper hipertóniában, illetve hajnali emelkedéseknél a kétszeri, reggeli és esti adású, megfelelő dózis hatékonyabb a reggeli egyszeri adásnál. Az európai és a magyar irányelvek szerinti jelenlegi ajánlott trend a kettős vagy hármas fix kombinációkra, napi egyszeri, reggeli adásra redukált antihipertenzív kezelés, ugyanakkor nem

hangsúlyozzák a hipertónia cirkadián ritmusának felismerésén alapuló kronofarmakológiai szempontú személyre szabott kezelést.¹⁻¹¹

Az alábbiakban rövid elméleti bevezetés után a kronofarmakoterápia gyakorlati, eredményes alkalmazását ismertetjük.

A hipertónia kronofarmakoterápiájának elvi alapjai

Kronobiológia

A kronobiológia az élőlényekre vonatkozó periodikusan változó tényezők hatását, azok mechanizmusát és azok következményeit vizsgálja. Legjelentősebb a cirkadián ritmus, 24 órás periódusidővel.

A szívfrekvencia és vérnyomás nappal nagyobb, éjjel kisebb mértékű napszaki ingadozása mellett a normális vérnyomás napszaki ingadozása is jól ismert: nappal magasabb, éjjel alacsonyabb, ezt nevezzük diurnális ritmusnak. A különböző kóros eltéréseket a 24 órás cirkadián ritmusban az 1. ábra szemlélteti.^{12, 13}

A vérnyomás és a cirkadián ritmus

A vérnyomás cirkadián változatosságát különböző tényezők befolyásolják.

Állandó (nem változó) tényezők: etnikai, nembeli tényezők.

Változó tényezők

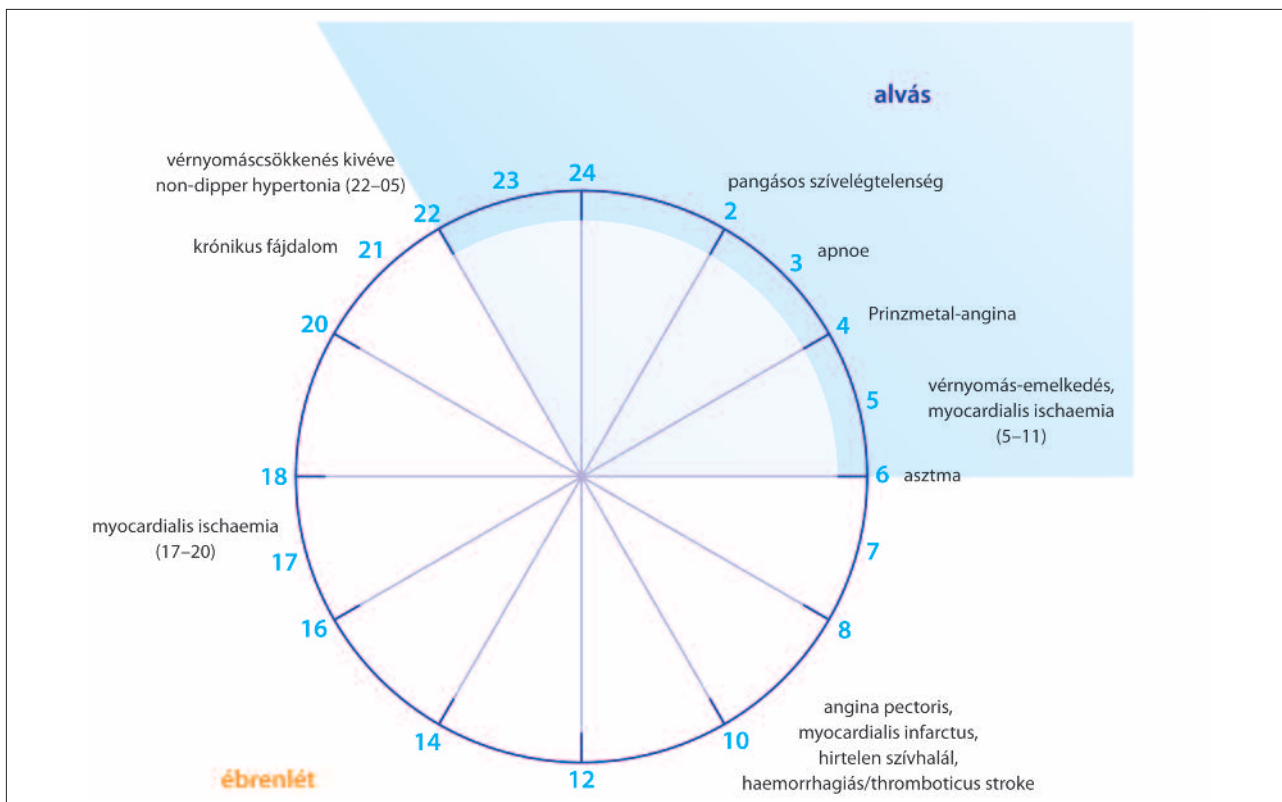
Belső:

Normotenzív és hipertóniás egyéneknél a vérnyomás és a szívfrekvencia ingadozik-változik az alábbi tényezőktől függően:

- mentális és fizikai aktivitás szintje,
- különösen alvásakor és ébredéskor a szimpatikus idegrendszer tónusváltozásai: éjszaka csökken a szimpatikus aktivitás, amely összefügg az alvás közbeni alacsonyabb epinefrin- és norepinefrinkibocsátással; ez ébredéskor, illetve álló testhelyzetben emelkedik,
- vazóaktív hormonok hatásai,
- hemoreológiai tényezők,
- veseműködés.

Külső:

- a biometeorológiai időjárási tényezők. A legismertebb fronthatásokon túl (hőmérséklet, légnyomás, nedvesség) ide tartozik a napfolttevékenység, az ionizáló sugárzás, a Föld-mágnesség változásai,
- a szimpatikus idegrendszerre ható (izgató) szerek mint pl. alkohol, koffein, tein, drogok,

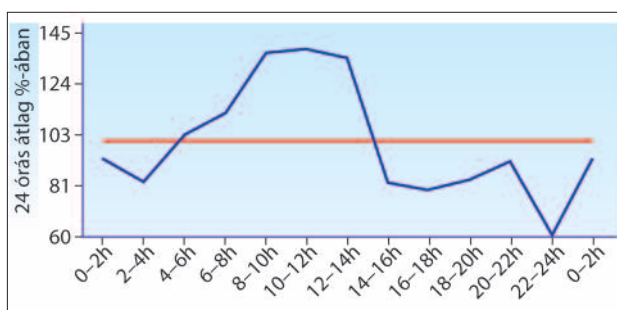


1. ábra. A kardiovaszkuláris események cirkadián ritmusa (Ohdo után, módosítva)

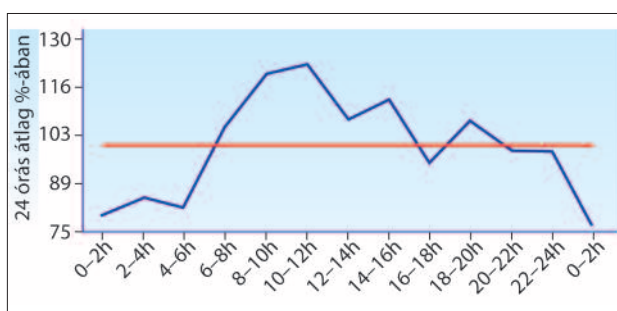
- az ébrenlét-alvás periódusai,
- az étkezés időpontjai^{3, 6, 14, 15}

Hipertónia és cirkadián ritmus

A cirkadián ritmus sajátosságaként a napszaki biológiai ritmusban a szimpatikus aktivitás fokozódásával a vérnyomás emelkedik. Az ébredéskori megnövekedett epinefrin- és norepinefrinkibocsátás a diurnális aktivitással összegeződve a reggeli, kora délelőtti időszakban független előrejelzői a stroke-nak és az akut coronaria szindrómának, és feltételezhetően előidézhetik a szívinfarktust is a nap ezen időszakában. Az utóbbi évtizedekben a 24 órás ambuláns EKG- és vérnyomás-monitorozás (ABPM) használatából ismeretes, hogy a hipertóniás betegekben az akut cardialis történések (angina pectoris, szívizominfartus, hirtelen halál, tüdőembólia) kialakulása, valamint a cirkadián ritmus között szoros kapcsolat áll fenn. Ezt a 2. és 3. ábra szemlélteti.



2. ábra. A heveny szívizominfartus cirkadián ritmusa (Deedwania után)



3. ábra. Az ischaemiás szívbetegség halálózásának cirkadián ritmusa (Deedwania után)

A hipertóniaindukált ischaemia cirkadián variabilitása

Az ischaemiás és a vérzéses stroke előfordulási gyakoriságának reggeli csúcsa ugyanolyan jellemzőket mutat normotenzív és hipertóniás betegekben. Az aortadissectio előfordulási gyakorisága kiemelkedő 24 órás változatosságot mutat, kifejezetten jelentős reggeli csúccsal a hipertóniás és normotenzív betegeknél egyaránt.

A hipertónia non-dipper és dipper típusában (a non-dipper azt jelenti, hogy az éjszakai vérnyomás 10–20%-kal meghaladja a 130/80 Hgmm-es értéket) jelentősége abban áll, hogy a szervkárosodások nagyobb kockázatával társul, így hipertóniában a hipertóniás szívbetegség előidézésével kedvezőtlen morfológiai és funkcionális eltéréseket, ischaemiás szívbetegséget okozhat. Non-dipper típusú hipertóniában a kardiális történések száma háromszorosa a dipper típusúhoz képest. Nagyobb mortalitást észleltek azoknál a non-dipper típusú hipertóniás ischaemiás szívbetegeknél, akik nem kaptak esti vérnyomáscsökkentő gyógyszert. További szövődmények, így agyi vaszkuláris károsodás, stroke, vesekárosodás alakulhat ki.

A vérnyomás és a hipertónia okozta ischaemia tehát igen jelentős cirkadián ritmus függőséget mutat, ezért az antihypertenzív gyógyszeres kezelést a cirkadián ritmusnak megfelelően kell beállítani. Ezt nevezzük krono(farmako)terápiának. A cirkadián ritmus figyelembevétele szükséges a gyógyszer farmakokinetikájában és farmakodinámiájában egyaránt, amely azt jelenti, hogy a szérumszint- és szöveti koncentráció szinkronitást kell, hogy mutasson a hipertónia cirkadián ritmusával, mert ezáltal megelőzhető az ischaemiás szívbetegség, a hipertóniaindukált angina és a coronariabetegség. Ismerve a gyógyszer farmakokinetikáját és farmakodinámiáját, ezt oly módon kell a kronoterápiába illeszteni, hogy a vérnyomás-emelkedés mértékének csökkenése legyen elérhető mind a nappali, mind pedig az éjszakai non-dipping periódusban. A kronoterápiás formuláció során olyan egyedi technológiák alkalmazása szükséges, amelynek révén a dózis részlegesen oldódik ki, illetve szívódik fel a nap folyamán, ami biztosítja a cirkadián ritmusnak megfelelően a vérnyomás csökkentését.^{2, 5, 9, 10, 14, 16–22}

Kronofarmakológia

A kronofarmakokinetika a különféle hatóanyagok felszívódását, megoszlását, metabolizmusát, eliminációját jellemző farmakokinetikai paraméterek változását tanulmányozza fizioológiai körülmények között, a napszaki ingadozásokkal összefüggésben.

A kronofarmakodinámia a hatóanyagok „kívánatos” (azaz elsődleges terápiás célul kitzűzött) hatásait, valamint a nemkívánatos hatásokat (mellékhatásokat) az élettani folyamatok időbeli ingadozásaival való összefüggéseiben elemzi. Egy adott napszakban a fizioológiai paraméterek ingadozása következtében megnövekedett terápiás hatóanyag-koncentráció iránti igényt a terápiás hatóanyag-koncentráció megváltoztatása tudja kielégíteni. Választható módszer a szakaszos hatóanyag-beadás, ezáltal a hatóanyag koncentrációja oszcillációt mutat a vérben, így alkalmas lehet a fizioológiai körülmények utánzására is. Az oszcilláló vagy más néven pulzáló hatóanyag-beadás iránti igény jelentős a kardiológiában és a hipertónia kezelésében is.^{1, 3, 7, 12}

A szokványos antihipertenzív kezelés kronofarmakodinámiája

A szokványos vérnyomáscsökkentőknél a felszívódás időbeli különbségei szerepet játszanak, ezek a gyomor-pH, az epefunkció, epekeringés, gastrointestinalis motilitás, a májenzim-aktivitás, a duodenum vérátáramlásának cirkadián ritmusának változásaiból, valamint a vese és más szervek összetett hatásaiból áll. Ennek ismeretében kidolgozhatók olyan eljárások, amelyek alapján a cirkadián ritmus figyelembevételével a gyógyszer kronofarmakokinetikája olyanná válik, hogy gyógyszermentes időszakok alakulnak ki és ezáltal a gyógyszerhatás megfelelően alkalmazkodik a cirkadián ritmushoz.^{4, 7, 9, 10, 23}

A kalciumcsatorna-blokkolók kronofarmakodinámiája

A dihidropiridinszármazékok (nifedipin, amlodipin, lercanidipin, lacipil, nisoldipin, felodipin) egyenletesen csökkentik a nappali és éjjeli vérnyomást függetlenül a bevétel időpontjától. Tekintettel a dihidropiridin típusú gyógyszerek gyakori mellékhatására, a lábakon kialakult perifériás oedemára, ennek megelőzésére ajánlott az esti bevétel (nem a kronofarmakológia hatása miatt). A benzotiazepinszármazék diltiazem és a fenilalkilamin verapamil – tartós hatóanyag-kibocsátású formulációban – hatása éjszaka kisebb, nappal pedig nagyobb mértékű.^{9, 10, 22, 24–27}

Az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE-) gátlók kronofarmakodinámiája

Számos tanulmány bizonyította az enalapril, perindopril, benazepril, quinapril, ramipril és a trandolapril esetében az esti és reggeli adagolás kapcsán, hogy ha a betegek este vették be ezeket a gyógyszereket, akkor kifejezettebben hatottak az éjszakai vérnyomásra és jobban befolyásolták a cirkadián ritmust is. A ramipril hatásosabban csökkenti a nappali vérnyomást, ha reggel adják, és hatásosabban csökkenti az éjszakai vérnyomást, ha este veszik be. A HOPE Study egy altulmányában 24 órás vérnyomás-monitorozással mutatták ki, hogy jelentős vérnyomáscsökkenés történt a non-dipper típusban, ami azzal magyarázható, hogy a ramipril hatására a szabályos bioritmushoz hasonlóan alakul a diurnális és a nocturnális vérnyomás aránya. Spirapril esetében kimutatták, hogy a bevétel idejétől független hatással rendelkezik.^{9, 10, 22, 28, 29, 30–33, 44}

Az alfa-adrenoceptor-antagonisták kronofarmakodinámiája

Az alfa-adrenoceptor-blokkolók hatékonyan csökkentik a perifériás rezisztenciát kora reggel és a nap más szakában egyaránt. Doxazosinnál megfigyelték, hogy mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomást nappal

és éjjel egyaránt jól csökkenti, de hatásosabb a kora reggeli időszakban.^{9, 10, 22, 34, 35}

A béta-adrenoceptor-antagonisták kronofarmakodinámiája

A béta-receptor-blokkolók nem rendelkeznek különösebb befolyással a cirkadián ritmusra. Ezáltal nem befolyásolják a non-dipper profilt sem. A pindolol egész nap folyamán egyenletes hatású. Az atenololnál nincs összefüggés a bevétel időpontja és a hatás között. A nebivolol, bisoprolol jelentősebb hatású a nappali, mint az éjszakai periódusra, csökkenés mutatkozott a nappali és éjszakai vérnyomás arányában is. Carvedilol és labetalol esti adása kedvező lehet a hajnali vérnyomás-emelkedésre, ezért ezeket célszerű kétszer, reggel és este is adni.^{9, 10, 22, 36, 37, 38, 39}

Az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) kronofarmakodinámiája

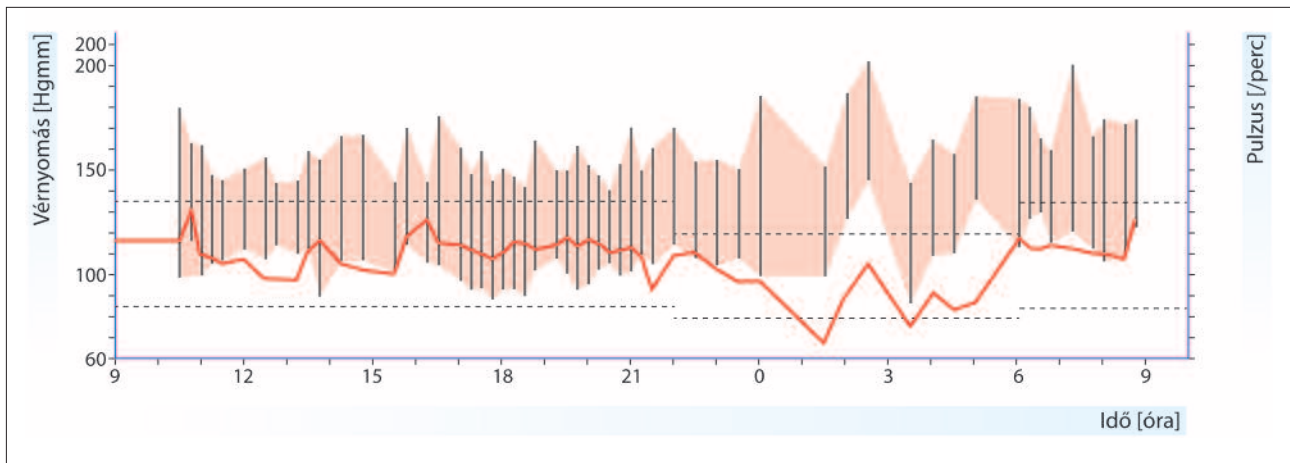
Valsartan és losartan reggeli és esti adása után kedvezőbb hatást észleltek a diurnális/nocturnális vérnyomás arányában, ezért a cirkadián ritmus és a dózis összefüggésének figyelembevételével a dipper státus jelentősen javítható volt a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésével. Idős betegeknél is az éjszakai vérnyomás-emelkedés mérsékelten csökkent, a valsartan és losartan este adott hatása kedvezőbb volt a reggel adottnál. A non-dipper betegek 75%-a dipper státusba került át és csökkent az albuminuria is.

Losartan és perindopril kronofarmakológias hatásáról szóló korábbi tanulmányunk is ezt igazolta: 164 újonnan felismert, kezeletlen, szövődménymentes, ABPM alapján non-dipper típusú elsődleges hipertóniás betegnél (99 nő, 65 ffi, átlagéletkoruk $55,7 \pm 13$ év), hasonlítottuk össze a reggel adott 8 mg perindopril, illetve 100 mg losartan hatását a reggel és este adott 4–4 mg perindopril és 50–50 mg losartan hatásával, 41 fős alcsoportokban. A vérnyomás-átlagértékek, a szisztolés és diasztolés időindexek, a hyperbariás impact mindkét csoportban nem szignifikánsan csökkent. Szignifikánsan növekedett (normalizálódott) a diurnális index értéke – a reggeli és esti adáskor: perindopril: 4 ± 2 -ről 9 ± 2 -re, losartan: 5 ± 2 -ről 8 ± 3 -ra ($p < 0,05$).^{9, 10, 22, 40–42}

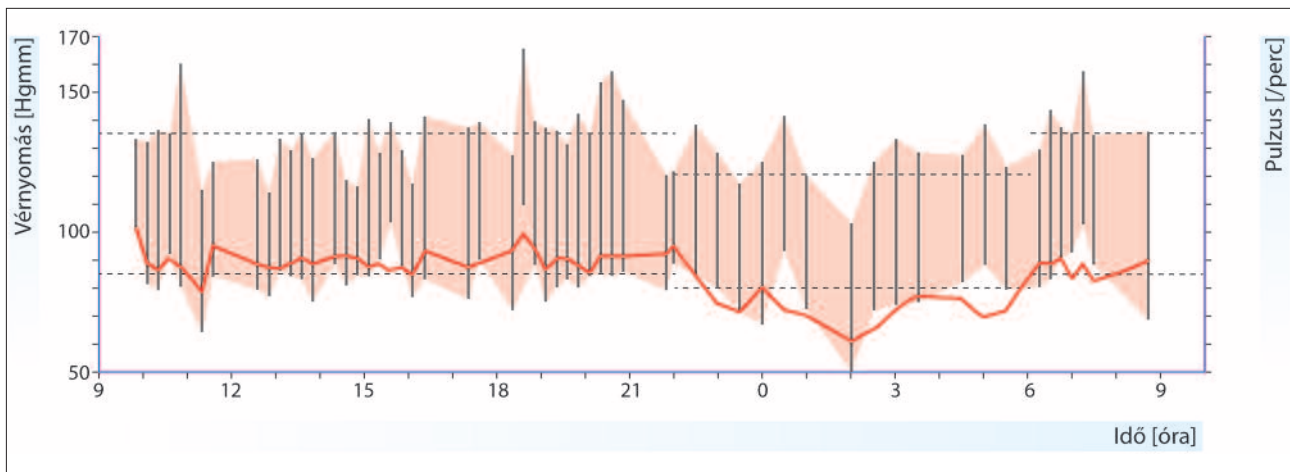
Gyakorlati példákat mutat be a 4., 5., 6., 7., 8. és 9. ábra, melyeken jól látható a kronofarmakológiai szempontú, az esti adaggal kiegészített terápia kedvező hatása.

Aszpirin antihipertenzív kronofarmakodinámiája

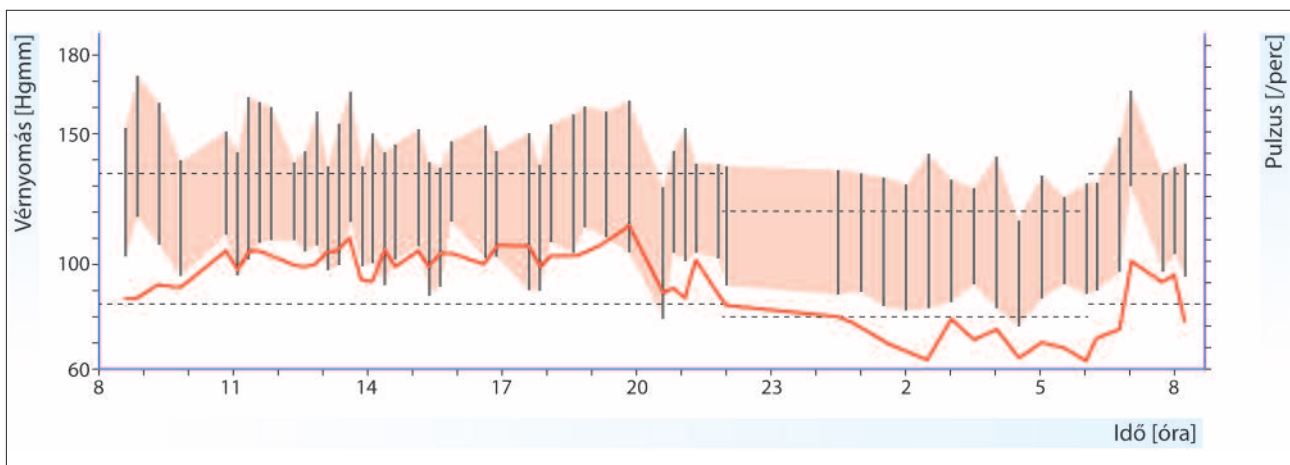
Napi 100 mg aszpirin reggeli adása kismértékű, nem szignifikáns vérnyomás-növekedést okozott, míg lefekvéskor bevéve a vérnyomás szignifikánsan csökkent: a szisztolés vérnyomás 6,8 Hgmm-rel, a diasztolés vérnyomás 4,6 Hgmm-rel. Non-dipper hipertóniá-



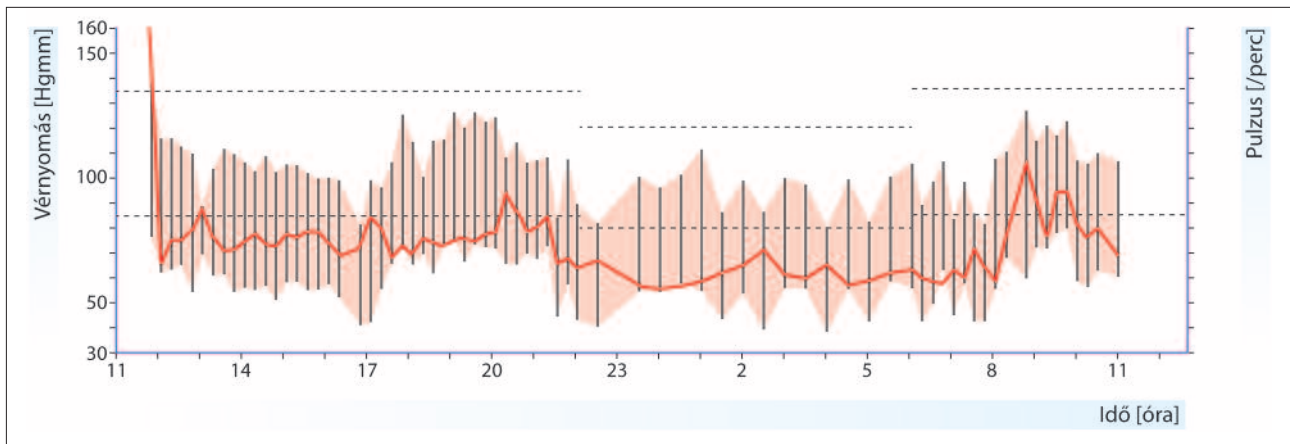
4. ábra. Non-dipper hipertónia ABPM-felvétele.
Gyógyszerelés: reggel 80 mg valsartan, 5 mg amlodipin, 5 mg nebivolol



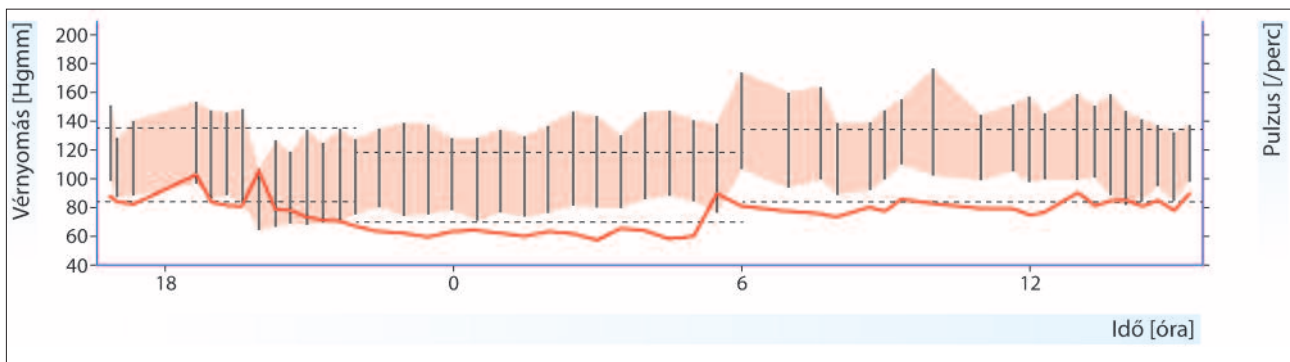
5. ábra. A 4. ábrán látható beteg gyógyszerelésének kronofarmakoterapiás módosítása utáni ABPM-felvétel: reggel 160 mg, este 80 mg valsartan az egyéb terápia változatlanul hagyása mellett



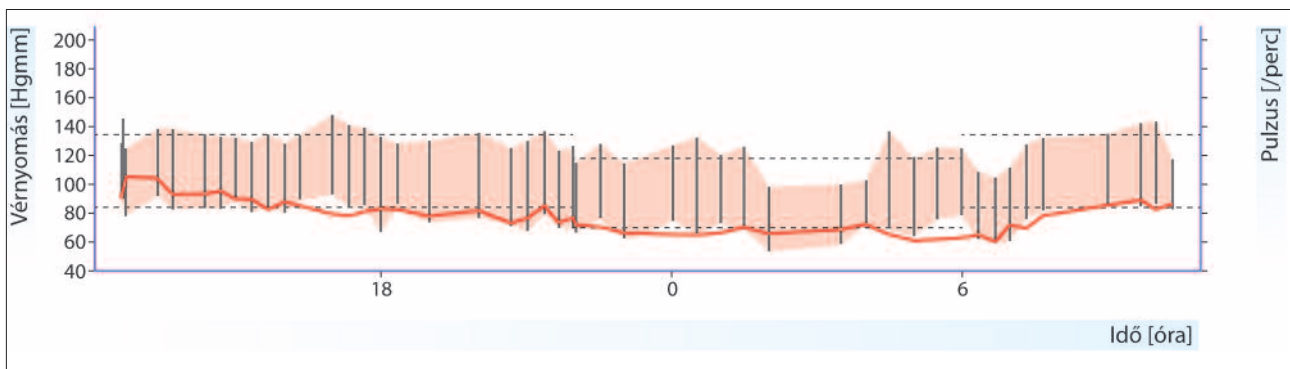
6. ábra. Non-dipper típusú hipertónia ABPM-felvétele.
Gyógyszerelés: reggel 25 mg losartan, reggel és este 2,5 mg bisoprolol



7. ábra. A 6. ábrán látható beteg ABPM-felvétele a kronofarmakoterápiás elvek alapján történő módosítás után: reggel 50 mg losartan és reggel 5 mg bisoprolol, este 50 mg losartan



8. ábra. Non-dipper hipertónia ABPM-felvétele 50 mg losartan és 5 mg amlodipin reggeli adásával



9. ábra. A 8. ábrán látható beteg ABPM-felvétele a kronofarmakoterápiás elvek alapján történő módosítás után: 2 x 50 mg losartan (reggel és este) és 5 mg amlodipin reggel

sokban esti bevételnél az éjszakai szisztolés vérnyomáscsökkenés 11 Hgmm, a diasztolés 7 Hgmm volt. Mindezek alapján, ha ismerjük a magas vérnyomás típusát és aszpirinprofilaxist igényel a beteg, akkor ennek megfelelően este célszerű adagolni.^{9, 10, 22, 43}

A rezisztens hipertónia kronoterápiája

Rezisztensnek tekinthető a hipertónia, amikor életmódváltással együtt, a nem gyógyszeres kezelés elveit is betartva, három együttesen szedett antihipertenzív gyógyszer hatása sem éri el a megfelelő, irányelvek

alapján előírt vérnyomásértéket. A legtöbb magas vérnyomásos beteg, beleértve a rezisztens hipertóniásait is, reggel egyszer veszi be gyógyszereit. Általában 2-3 vagy még több gyógyszert is alkalmaznak egyidejűleg. Több tanulmány kimutatta, amennyiben egyszerre reggel veszik be a gyógyszereket, kedvezőtlenebbül alakul az egész nap folyamán a szisztolés vérnyomásérték, mint ha a három gyógyszer közül kettőt reggel, felébredés után, egyet pedig este vesznek be. Főképpen igaz ez a non-dipper típusú hipertóniásoknál, ahol a gyógyszer bevitelének ilyen megoszlása jelentősen csökkentette a non-dipping jelenséget. Más esetekben szignifikáns vérnyomáscsökkenést észleltek, ha három vérnyomáscsökkentő gyógyszer közül egyet reggel, kettőt este vettek be. Ezen túlmenően rezisztens hipertóniában a gyógyszerbevitel időpontjának meghatározásában figyelembe kell venni a nyugalmi és aktivitási periódusokat is. A 24 órás vérnyomás-monitorozás (ABPM) alkalmazásával a rezisztens hipertóniásoknál is individualizálni, személyre szabottan lehet beállítani a vérnyomáscsökkentő terápiát. A módszer hatékonyságának ellenőrzésére szintén az ABPM ajánlott.^{2, 9, 10, 20, 22, 44, 45}

Gyakorlati tanácsok

Vérnyomás mérése

Otthoni mérések:

- éjszakai felébredéskor, különösen ha panasz (palpitáció, szapora vagy szabálytalan szívverés, nehézlégzés, melegség izzadás van),
- felébredés után reggel rögtön, ez jelezheti a hajnali emelkedést,
- legalább 2 napszakban (reggel és este),
- stresszhelyzetben,
- erősebb fizikai terhelés után, sport előtt és után.

24 órás vérnyomásmonitor, illetve ezzel kombinált EKG-monitor (Cardiotens vagy CardXplore) alkalmazása:

- ha palpitáció vagy ritmuszavar (pl extrasystolia) is van, akkor a kombinált készülék használata javasolt annak felismerésére, hogy a vérnyomás emelkedése váltja-e ki a palpitációt vagy extrasystoliát,
- hipertóniás, anginás típusú mellkasi panaszoknál mindig a kombinált készülék javasolt,
- ismert ischémias szívbetegnél mindig a kombinált készülék javasolt a hipertóniának az ischaemiát – akár silent ischaemiát, akár anginát – indukáló szerepének leleplezésére.

Gyógyszer adagolása

Fontos – gyakran elmaradó – figyelembeveendő

A hipertónia súlyosságának megállapítása mellett (otthoni mérések, illetve ABPM segítségével):

- testsúly,
- foglalkozás,

- életmód (szenvedélybetegségek: dohányzás, alkoholfogyasztás),
- életkor (időskor),
- társbetegségek,
- egyéb gyógyszerek kölcsönhatásai.

Fix vagy nem fix kombináció?

Az európai és a magyar irányelvek kettős vagy hármas fix kombinációk napi egyszeri, reggeli adását ajánlják. Sajnálatosan nem hangsúlyozzák a hipertónia cirkadián ritmusának felismerésén alapuló kronofarmakológiai szempontú, személyre szabott kezelést.^{2, 20} A reklámok pedig egyéni kezelési, individuális lehetőségként (személyre szabhatónak) jelölik meg azt a tényt, hogy többféle hatóanyag-erősségű kombinációból lehet választani. Valójában ezek segítségével sem individualizálható olyan mértékben a kezelés, mint ha külön-külön adnánk ezeket a szereket. Más szóval, nem hangolható olyan finoman a kezelés, mint ha a vérnyomás egyéni cirkadián ritmusának felismerése révén a kronofarmakológiai szempontú kezelést alkalmazzuk, és ezen túlmenően a többi egyéni tényezőt (testsúly, foglalkozás, életmód, életkor stb.) figyelembe vételével alakítjuk ki a megfelelő kombinációt.

Fix kombinációkkal technikailag sem mindig oldható meg az individualizálás, ugyanis kronofarmakológiai szempontból és a mellékhatások tekintetében gyakran csak a fix kombináció egyik összetevőjének és/vagy a fix kombinációban nem elérhető adagú, milligramos nagyságrendű csökkentésére vagy emelésére van szükség. Erre pedig a kettős vagy hármas fix kombinációk felezése vagy kettőzése nem megfelelő. A felezés vagy duplázás káros is lehet: nem hatékony vagy túlkontrollálja a hipertóniát, illetve a mellékhatás fokozódhat. Külön adva ezeket és a dózist emelve, elérhető a megfelelő hatás. Kronofarmakológiai megfontolások alapján pedig nincsen szükség – és nem is előnyös – a fix kombináció esti adagjában kalciumcsatorna-blokkoló vagy diuretikum összetevőre. Ugyanakkor, ha a fix kombináció nem válik be, ez nem jelenti feltétlenül azt, hogy a hatóanyag(ok) kevésbé hatásosak.

A fix kombinációkat a betegek kooperációját, az adherenciát (terápián maradást) eleve kétségbe vonva erőltetik a „nyerjük meg a betegeket a fix kombinációkkal” gyógyszergyárak által sugallt szlogennel. Megfelelő orvos-beteg kapcsolattal, a betegeket partnereknek tekintő megfelelő kommunikációval, ellenőrzésekkel – a betegek oktatásával – lehet megnyerni együttműködésüket. Ezáltal elérhető, hogy reggel egyszerre több gyógyszert vegyenek be, és este se felejtsek el, azaz aktív részesei legyenek a terápiának. Utalunk az egyre elterjedtebb mobiltelefonos applikációkra, melyek a vérnyomás monitorozásán, önellenőrzésén túlmenően a gyógyszerek megfelelő időpontú bevitelére is figyelmeztetnek. Ma már az sem ritkaság, hogy az orvos a vérnyomásértékek ismeretében, akár telemedicinális javaslatai alapján változtatják meg a gyógyszer adagolását.

Irodalom

1. **Baumgart P:** Circadian rhythm of blood pressure: internal and external triggers. *Chronobiol Int* 1991; **8:** 444-450.
2. **Farsang Cs, Járari Z, Ábrahám Gy és mtsai:** A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. 11. módosított kiadás. *Hypertonia és Nephrologia* 2018; **22 (Suppl 5):** S1-S36.
3. **Hermida RC, Ayala DE, Calvo C és mtsai:** Chronotherapy of hypertension: Administration-time dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Adv Drug Rev* 2007; **59:** 923-939.
4. **Huangfu W, DuanP, Gao R:** Administration time-dependent effects of combination therapy on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Int J Clin Exp Med* 2015; **8:** 19156–19161.
5. **Magdás A, Podoleanu C, Tusa AB és mtsai:** Time-Dependent Drug Administration in Hypertension and its Effect on Blood Pressure Variability. *J Interdiscipl Med* 2017; **2:**132-135.
6. **Ohdo S:** Chronopharmacology and chronotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; doi:1016/j.addr.2010.01.006.
7. **Smolensky MH, Peppas NA:** Chronobiology, drug delivery and chronotherapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; **59:** 828-851
8. **Stranges PM, Drew AM, Rafferty P és mtsai:** Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration? *Ann Pharmacother* 2015; **49:** 323-34. doi: 10.1177/1060028014563535. Epub 2014 Dec 16.
9. **Ujhelyi G:** A hypertóniás szívbetegség gyógyszerterapeútája. In Szauder I (szerk.): A hypertóniás szívbetegség monográfiája. *Vox Medica*, Budapest, 2011, 41-53.
10. **Szauder I, Ujhelyi G:** A hypertonia kronoterápiája – individualizált kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében. *Hypertonia és Nephrologia* 2012; **16:** 10-15.
11. **Szauder I:** Kardiológiai hipertónológiai praktikum. *Medicina*, Budapest, 2013, 421-429.
12. **Ritschel WA.:** Handbook of Basic Pharmacokinetics. 2nd edition. Drug Intelligent Publications, Hamilton, USA, 1982.
13. **Smolensky MH:** Aspects of human chronopathology. In: Reinberg A, Smolensky MH (eds): *Biological Rhythms and Medicine*. Springer Verlag, Heidelberg, 1983, 131-209.
14. **Deedwania PC:** Circadian Rhythms of Cardiovascular Disorders. Futura Publishing, Armonk (New York), 1997.
15. **Lemma B:** The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease – from mice and man. *Pharmacol and Ther* 2006; **111:** 629-65.
16. **Cohen MC, Rohle KM, Lavery JE:** Meta analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997; **79:** 1512-1516.
17. **Fox K, Mulcahy D, Keegan J:** Circadian patterns of myocardial ischemia. *Am Heart J* 1989; **118:** 1084-1087.
18. **Muller JE, Stone PH, Turi Z:** Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; **313:** 1315-1322.
19. **Portaluppi F, Lemma B.:** Chronobiology and chronotherapy of ischemic heart disease. *Adv Drug Rev* 2007; **59:** 952-965.
20. **Williams B, Mancia G, Spiering W és mtsai:** 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J* (2018) 00, 1–98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
21. **Wirtwein M, Sobiczewski W, Gruchala M és mtsai:** Chronopharmacotherapy of hypertension is crucial in mortality in patients with coronary heart disease *Eur Heart J* 2014; **35:** (Abstract Supplement) 880.
22. **Willich S, Levy D, Rocco MB:** Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Card* 1987; **60:** 801-806.
23. **Szauder I:** Kardiológiai és hypertónológia gyakoroló orvosoknak. EKG elemző gyakorlatokkal. *Medicina*, Budapest, 2017, 471-478.
24. **Hermida RC, Calvo C, Ayala DE:** Administration time-dependent effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypert* 2005; **18:** 61A.
25. **Kohno I, Iwasaki H, Okutami M:** Administration-time-dependent effects of diltiazem on the 24-hour blood pressure profile of essential hypertension patient. *Chronobiol Int* 1997; **14:** 71-84.
26. **Lemma B, Nold G, Behne S:** Chronopharmacokinetics and cardiovascular effects of nifedipine. *Chronobiol Int* 1991; **8:** 485-494.
27. **White WB, Mehrotra DV, Black TD:** Effects of controlled-onset extended-release verapamil on nocturnal blood pressure (dippers versus nondippers) COER-Verapamil Study Group. *Am J Cardiol* 1997; **80:** 469-474.
28. **Hermida RC, Calvo C, Ayala DE:** Chronotherapy with spirapril in hypertensive patient: changes in the diurnal/nocturnal blood pressure ratio as a function of the circadian time of administration. *J Hypertens*. 2006; **2(Suppl 4):** S 88.
29. **Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR és mtsai:** Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications. *Am J Hypertens* 2011; **24:** 383–391.
30. **Kuroda T, Kario K, Hoshida H:** Effects of bedtime vs. morning administration of the long acting lipophilic angiotensin – converting enzyme inhibitor trandolapril on morning blood pressure in hypertensive patient. *Hypertens Res* 2004; **27:** 2715-20.
31. **Yusuf S, Sleight P, Pogue J:** The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor: ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *N Eng J Med* 2000; **342:** 145-153.
32. **Morgan T, Anderson A, Jones E:** The effect on 24 hour blood pressure control of an ACE inhibitor (perindopril) given in the morning or at night. *J Hypertens* 1997; **15:** 205-211.
33. **Witte K, Weisser K, Neubec M:** Cardiovascular effects, pharmacokinetics and converting enzyme inhibition of enalapril after morning versus evening administration. *Clin Pharmacol Ther* 1993; **5:** 177-186.
34. **Hermida RC, Calvo C, Ayala DE:** Administration-time dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2004; **21:** 277-296.
35. **Kario K, Schwartz JE, Pickering TG:** Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of alpha-adrenergic blocker, doxazosin: results from the HALT study. *Hypertens* 2000; **35:** 787-94.
36. **DeQuattro V, Lee DD, Allen J és mtsai:** Labetalol blunts morning pressor surge in systolic hypertension. *Hypertension* 1988; **11:** 198-201.

37. **Hermida RC, Calvo C, Ayala DE:** Administration time dependent effects of nebivolol of the diurnal nocturnal blood pressure ratio in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; **24(Suppl 4):** S89.
38. **Koga H, Hayashi J, Yamamoto M és mtsai:** Prevention of Morning Surge of Hypertension by the Evening Administration of Carvedilol. *JMAJ* 2005; **48:** 398–403.
39. **Shiga T, Fujimura A, Tateishi T:** Differences of chronopharmacokinetic profiles between propranolol and atenolol in hypertensive subjects. *J Clin Pharmacol* 1993; **33:** 756-761.
40. **Hermida RC, Calvo C, Ayala, DE:** Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertens* 2003; **42:** 283-290.
41. **Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ és mtsai:** Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. *Chronobiol Int* 2010; **27:** 1287–1303.
42. **Szaunder I, Csajági E, Major Z és mtsai:** Treatment of Hypertension: Favourable Effect of the Twice-Daily Compared to the Once-Daily (Evening) Administration of Perindopril and Losartan. *Kidney Blood Press Res* 2015; **40:** 374-385. DOI:10.1159/000368513.
43. **Hermida RC, Calvo C, Ayala DE:** Aspirin administrated at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46:** 975-983.
44. **Calvo C, Hermida RC, Ayala DE:** Effects of time dependent administration of antihypertensive treatment in patients with resistant hypertension. *Med Clin (Barc.)* 2006; **126:** 364-372.
45. **Hermida RC, Ayala DE, Calvo C:** Effects of time of day of treatment ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertens* 2005; **46:** 1053-1059.

Levelezési cím: Dr. Szaunder Ipoly
 Kardiológiai Diagnosztikai Központ
 1015 Budapest, Ostrom u. 27.
 e-mail: ipolyszaunder@freemail.hu

FELHÍVÁS

20. Gasztroenterológiai Tanfolyam

2020. január 31.–február 1.

Budapest, Kempinski Hotel Corvinus

Kedves Kollégák!

A hazai gasztroenterológiai közélet jelentős eseményére, az egyetemek és a tudományos fórumok által támogatott gasztroenterológiai továbbképző tanfolyamra 2020. január 31-én és február 1-én fog sor kerülni Budapesten, a Kempinski Hotel Corvinusban. Jubileumi kongresszusra készülünk, hiszen ez lesz a 20. alkalom, amikor az emésztőrendszer betegségeinek legújabb ismereteit továbbképző tanfolyam keretében tárjuk a hallgatók elé. A kerek évforduló azzal a felelősséggel is jár, hogy a naprakész adatokat az eddigieket meghaladó felkészültséggel, igényességgel foglaljuk össze. Ez alkalommal is a hazai gasztroenterológiai közélet jeleseit nyertük meg a témák összefoglalására. A tudományos ülés az eddigiekhez hasonlóan a legújabb ismereteket kínálja az alapellátásban, az emésztőrendszeri betegségekkel foglalkozó szakellátásban dolgozó kollégáknak, a szakorvosjelölteknek és az egyetemi doktori iskola hallgatóinak egyaránt. Bízunk abban, hogy a tanfolyam előadásait a korábbi évekhez hasonlóan valamennyi résztvevő tanulságosnak ítéli majd és az ismereteket a mindennapi gyakorlatban hasznosítani tudja.

Az emésztőrendszeri betegségek különböző kérdései iránti fokozott figyelem nemcsak a betegségben szenvedők növekvő száma, hanem a szakadatlanul bővülő ismeretek, új megközelítési módok, változó szakmai előírások miatt is indokolt.

Tisztelettel hívjuk és várjuk a jubileumi, 20. Gasztroenterológiai Továbbképző Tanfolyamra, és őszintén reméljük, hogy a rendezvény a korábbi évekhez hasonlóan valamennyiünket sok tanulsággal és élménnyel gazdagít.

A 20. Gasztroenterológiai Kongresszus előzetes programja a következő:

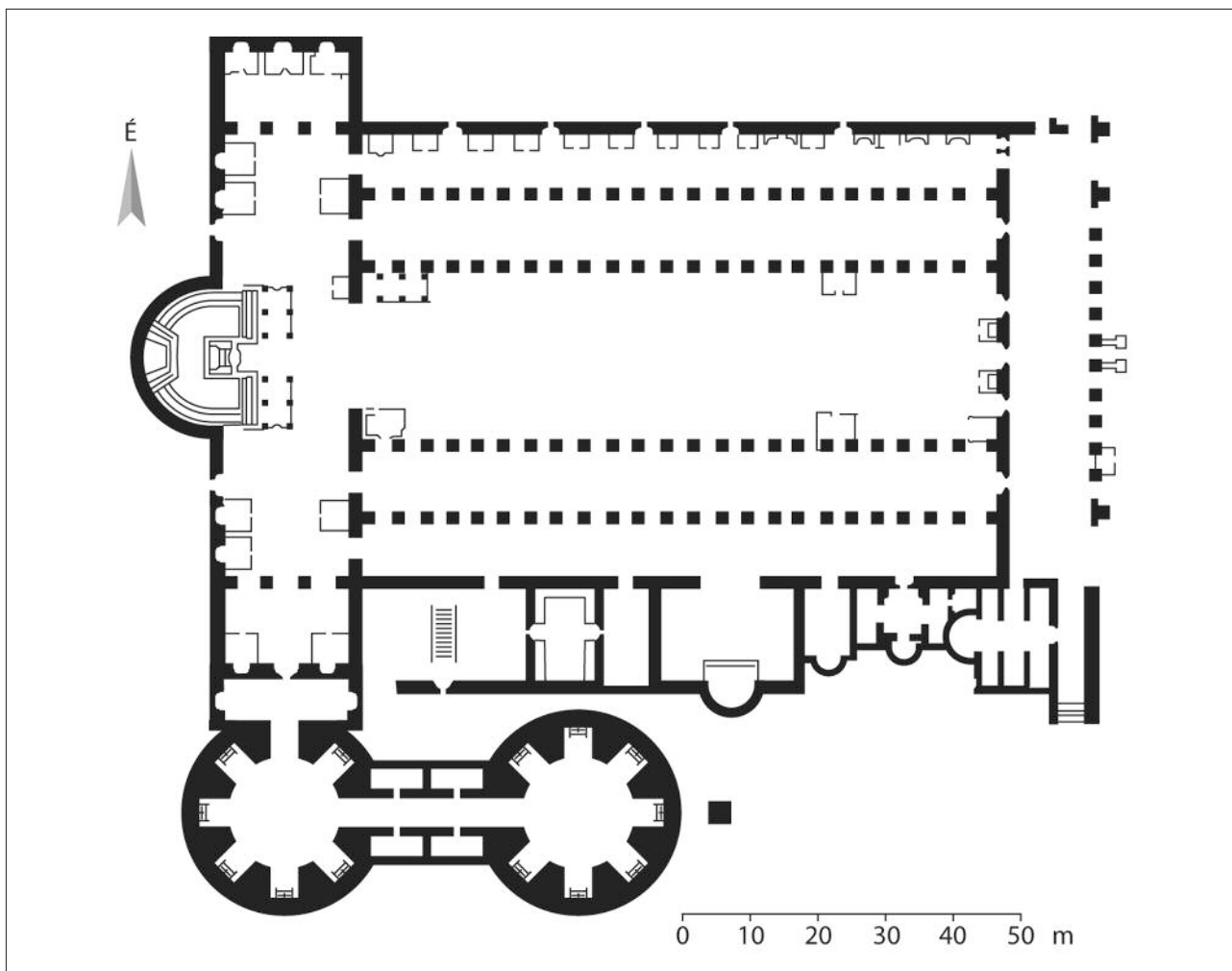
- A parietalis sejt élettana és a *Helicobacter pylori* fertőzés
- A PPI-kezelés rejtekútjai
- A ruminatio tünetcsoport kórisméje és kezelése
- A funkcionális dyspepsia és a depresszió kapcsolata
- Az áldott állapot és a gasztroenterológus
- Diabetes és az emésztőrendszer betegségei
- Duodenum-nyálmagyhártya resectiója – a 2. típusú diabetes mellitus kezelésének új lehetősége
- A *Helicobacter pylori* fertőzés és a NAFLD összefüggése
- Súlyos keringési zavarok májbetegségben: mi a teendő?
- Hepatocellularis rák a nem cirrhotikus májban
- Elhízással nem járó zsírmáj
- Az emésztőrendszer sarcoidosisa
- Népbetegség-e a coeliakia?
- Coeliakia és a nem összefüggése
- Fertőzés után kialakuló IBS
- Az akut diverticulitis fokozza-e a vastagbélrák kockázatát?
- A mikroszkópos colitis új megközelítése
- A *Clostridium difficile* fertőzés természetes lefolyása IBD-ben
- A colitis ulcerosa kezelésének célpontja a szövettani gyógyulás – reális célkitűzés?
- A hosszú távú mesalazinkezelés biztonsága
- A fistulázó Crohn-betegség kezelése: eredmények és kudarcok
- Az IBD biológiai kezelésének újabb tanulságai
- A colitis ulcerosa kezelésének és ellenőrzésének új biomarkere
- A *Helicobacter pylori* fertőzés kezelése fokozza-e az IBD kialakulásának kockázatát?
- Az autonóm idegrendszer szerepe az IBD kórereditében és kezelésében
- A fogazott vastagbél-neoplasia molekuláris jegyei, epidemiológiája és kezelése
- A vastagbél-sűrűs költséghatékonysága
- „Bélpolyposis szindrómák”

A PÁPÁK SÍRJAI

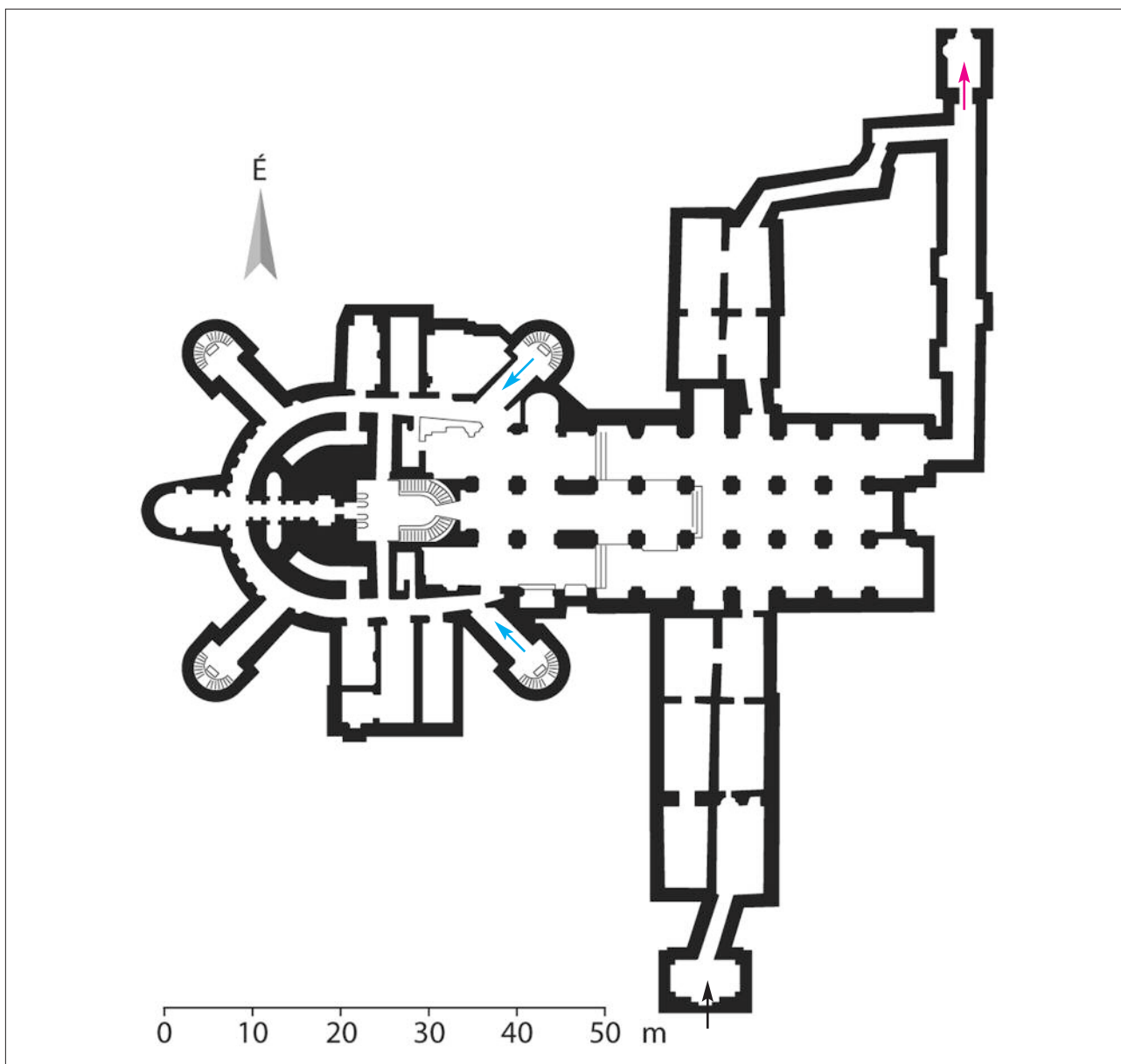
Dr. Krutsay Miklós

Napjainkig 264 elhunyt pápát jegyzett fel a történelem. Szt. Pétert Nero cirkuszának területén, ill. a mai vatikáni bazilika helyén temették el. Utódainak kezdetben a katakombákban vájtak sírt. Amikor a kereszténység államvallás lett, átvitték őket egyes római templomokba, főként a vatikáni bazilikába, ahol számukra síremlékeket emeltek (1. ábra). A temetéshez igénybe vettek már felhasznált, kiürített szarkofágokat is. (Farnese III. Pál Máriának, Honorius császár első feleségének 1544-ben megtalált szarkofágját foglalta le a maga számára.) Az ősi bazilika déli oldalán egy IV. és egy II. századbeli kőkápolna (a S. Petronilla és a S. Andrea, más néven S. Maria della Febbre) állt. Az előbbi Ho-

norius császár családi sírkápolnája volt, az utóbbiba pápákat is temettek. Ezeket 1520-ban, ill. 1776-ban bontották le. A gótikus és reneszánsz síremlékek nagy részét a bazilika XVI-XVII. századi újjáépítéskor lerombolták, csupán néhányat sikerült más templomokba átmenteni (pl. II. és III. Piusét a S. Andrea della Valleba). (A gigantikus építkezéssel elfoglalt pápák hagyták, hogy az építészek elpusztítsák elődjeik sírját.) Az új bazilikába csupán IV. Sixtus és VIII. Ince XV. századi bronz síremléke került át (mindkettő a firenzei Pollaiuolo-testvérek munkája). A megmaradt szarkofágok – részben üresen – az újkoriak között a bazilika altemplomában, a grottákban láthatók (2. és 3. ábra).



1. ábra. A régi Szent Péter-bazilika alaprajza



2. ábra. A vatikáni grották alaprajza

(A főhajó alatti, háromhajós altemplom úgy alakult ki, hogy 1592-ben az új bazilika padlószintjét boltozattal 3 m-rel megemelték.) A szarkofágok közül a legrégebbi a német származású V. Gergelyé (†999). XV. Benedeknek a bazilikában nagy síremléket állítottak, de holtteste a grottákban, szarkofágban nyugszik. Az újabb korban a szentté vagy boldoggá avatott pápák bebalzsamozott holttestét a grottákból felhozva a bazilika egyes oltárai alatt helyezték el, esetleg kivilágítható üvegfülkét is készítve számukra (XI. Ince, X. Pius, XXIII. János, II. János Pál, 4. ábra). A bazilikában máig eltemetett 91 pápa neve a sekrestyébe vezető folyosó márványtábláján olvasható.

Róma alábbi templomaiban találhatunk még pápai

síremlékeket, kenotáfiumokat (nem az eltemetés helyén lévő síremlékeket):

S. Giovanni in Laterano (7), S. Agnese in Agone (1), S. Andrea della Valle (3), Palazzo Altieri (1), S.S. Apostoli (1), S. Cecilia (1), S. Croce in Gerusalemme (1), S. Ignazio (1), S. Lorenzo f. l. Mura (2), S. Marco (1), S. Maria degli Angeli (1), S. Maria dell'Anima (1), S. Maria in Aracoeli (1), S. Maria Maggiore (6), S. Maria sopra Minerva (5), S. Maria in Monserrato (2), S. Maria Nova (1), S. Maria in Trastevere (2), S. Pietro in Vincoli (1), S. Salvatore in Lauro (1). A Lateráni bazilikában a régebbi sírokat két tűzvész (1308, 1361), földrengés (1349) és fosztogatás pusztította el. Egyes síremlékeket kenotáfiummal pótolnak. (II. Szilveszterét



3. ábra. A vatikáni grották bal mellékhajója. Jobbról XI. Pius mozaikdíszítésű sírja



4. ábra. Szent XXIII. János sírja a Szt. Jeromos-oltár alatt a vatikáni bazilikában

a magyar Nalder Gyula és Damkó József készítette.) II. Gyula nagybátyjával, IV. Sixtusszal közös sírját a vatikáni bazilikában a padozatban egyszerű kőlap jelzi, híres síremléke ill. kenotáfiuma – Michelangelo Mózes-szobrával – a S. Pietro in Vincoliban áll. IV. Sixtusnak a Pollaiuolo-testvérek által készített bronz sírlapját a bazilika kincstárában láthatjuk. III. Callixtus szarkofágja a grottákban van, de hamvai, unokaöccse, VI. Sándoréval együtt, a S. Maria in Monserratóba kerültek.

Néhány pápa sírját Itália más városai őrzik (Arezzo, Ferrara, S. Maria di Collemaggio, Modena, Monte Cassino, Nápoly, Perugia, Recanati, Salerno, Verona, Viterbo). XII. Gergely (†1417) volt az utolsó pápa, aki Rómán kívül talált végső nyughelyet.

Franciaországban hét pápát temettek el (Avignon, Cluny, Uzeste). A legtöbbjük síremlékét a hugenották, ill. a Nagy Francia Forradalom alatt az ateisták lerombolták. Németországban csupán egyetlen pápának, II. Kelemennek van sírja (a bambergi dómban).

Az ellenpápák sírjait – lévén kiközösítettek – többnyire elpusztították. A hírhedten erkölcstelen, volt kalóz, XXIII. János (Baldassare Coscia) ellenpápanak Donatello és Michelozzo által 1427-ben készített, monumentális síremléke azonban fennmaradt a firenzei dóm keresztelőkápolnájában (5. ábra).

Irodalom

Gregorovius, F.: A pápák síremlékei. Franklin Társ., Budapest, 1886.

Krutsay M.: Római templomok, pápák, szerzetesek. Timp Kiadó, Budapest, 2009.

Krutsay, M.: Pápai síremlékek Rómában. Magyar Belorv Arch 2017; 70: 276–279.



5. ábra. XXIII. János ellenpápa síremléke a firenzei Battisteróban

„A SZÜRREALIZMUS ÉN VAGYOK”

Mészáros Ákos

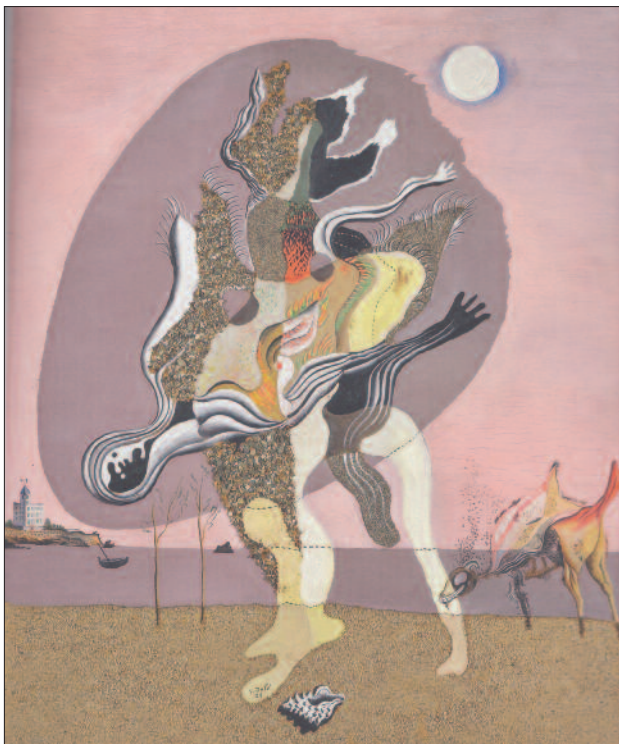
Két vérszomjas tigris hatalmasat ugrik a levegőben egy alvó nő fölött. Egy gránátalmából kirobbanó, nem éppen szelíd hal szájából jönnek elő a vadállatok: az egyik szuronyos puskával szúrja meg Galát, Dalí alvó feleségét, hátha felébred. A háttérben egy visítózó ele-

fánt rohan rendkívül hosszú lábakon teljesen más irányba. Fantasztikus tengerparti tájban, sziklákon fekszik a nő, tőle balra egy méhecskét láthatunk, amint éppen megbirizsgálja a gránátalmát, ami később a bal kép felső sarkában robban majd szét. A festmény alján két



Salvador Dalí: Tigriek

vízcepp bizonytalanul lebeg a sziklák fölött. Ezt a rendkívüli történetet sikerült kiolvasni az Álom, melyet a gránátalma körül repkedő méh váltott ki egy pillanatra ébredés előtt című Dalí-képből, amely a Magyar Nemzeti Galéria legújabb időszak kiállításán volt látható.



Salvador Dalí: A rothadó szamár

És tényleg valóságon túli, amit megfestett Salvador Dalí, a szürrealisták vezéralakja. Hiszen a szó, szürrealizmus, azt jelenti: realizmus feletti; vagyis a látott, a tapasztalati világot meghaladó művészeti irányzatról van szó. Dalí egy alkalommal csak úgy lazán, a rá jellemző szerénységgel azt mondta egy vele készült televíziós interjúban: „A szürrealizmus én vagyok”. A fent elemzett tigrises kép is valóságosnak hat, hiszen páratlan részletrészletességgel, realisztikusan van megalakotva, a jelenet a valóságban mégis elképzelhetetlen. Álomszerű képet láthatunk. Erre utal a címe is, hiszen a szürrealizmus lényege felszabadítani a tudatalattit, teret engedni az álomképeknek, a megfoghatatlan aszociációknak, a váratlan helyzeteknek.

Az ember természetes vágya az újat akarás, a továbblépés. Minden generáció értelmezni akarja a környező világot, amelyben él. Ezt tették az avantgárd művészei is a XX. század első évtizedeiben. Az I. világháború borzalmai utáni kiábrándultságban világos volt, hogy a háború után nem folytatódhatott minden ugyanúgy, ahogyan a boldog békeidőkben volt. Az emberek lelkében kitörölhetetlen nyomokat hagytak a harctere-



Andre Masson: Az eksztázis

ken átélt háborzongató események. A művészek, akik túléltek a srapszélviharok okozta sérüléseket, a maguk módján reagáltak a kor változásaira. A megváltozott világ újfajta kifejezési formákat szült. A szürrealista mozgalom atyja André Breton volt. Stephane Mallarmé és a szimbolisták, Guillaume Apollinaire és Paul Valéry, Sigmund Freud és a pszichoanalízis: megannyi felfedezés, amelyek meggyőzték a fiatal André Bretont, hogy a költészet és a képzelet kutatása a legjobb módja a valóság pontos megragadásának. Az 1920-as évek elején érdeklődése és Lautréamont iránti csodálata megalapozta hosszú barátságát Louis Aragonnal és Philippe Soupault-val, ami a szürrealizmus kezdetét jelentette. A dadaizmus kifulladásáról meggyőződve 1924-ben megfogalmazta A szürrealizmus kiáltványát, a mozgalom alapító okiratát. Breton több mint negyven évén keresztül megőrizte vezető szerepét. Ő volt a szürrealizmus függetlenségének és hosszú életének biztosítéka – olvashattuk a kiállítás egyik termének falán.

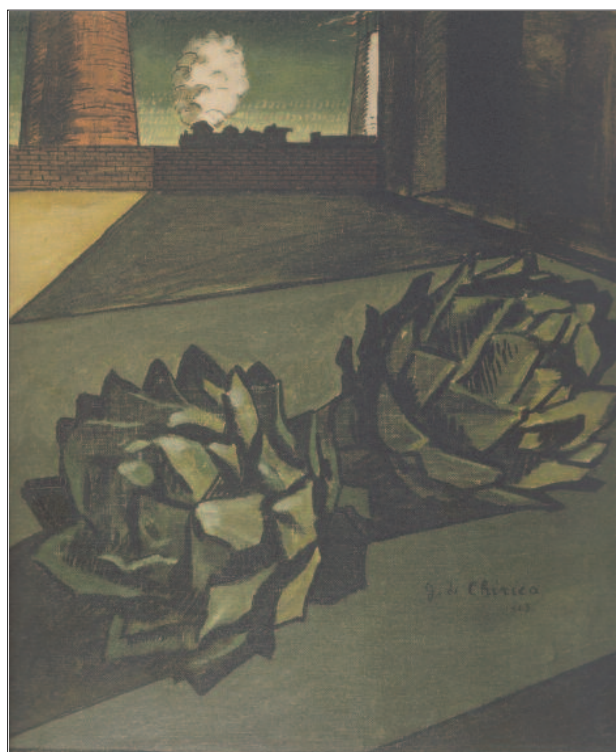
Mint általában minden mozgalom, a szürrealizmus is teremtett értékeket, és persze voltak vadhajtásai is, amelyek nemigen állták ki az idők próbáját. A szürrea-



Max Ernst: Virágok, kagylók

listák nemegyszer keltettek botrányokat Párizsban, például Bunnel Aranykor című filmjével. Közismert az a jelenete, amikor egy tehén a franciaágyon lustálkodik, és csak nagy unszolásra hajlandó onnan elmenni. „Szép, mint a varrógép és az esernyő véletlen találkozása a boncasztalon” – Lautrémont e mondata valósággal a szürrealisták jelmondatává vált. Kétségtelenül remekül kifejezi a mozgalom lényegét: a véletlenszerűséget, a meghökkentőt, az elképzelhetlent.

A Nemzeti Galéria kiállításán láthattunk Chirico-képet is, Délutáni melankólia címmel. Giorgio de Chirico a metafizikus festészet megálmodója volt. A szürrealisták egy időben példaképüknek tekintették. Két jól fejlett articsóka látható a kép központi helyén, a jellegzetes chiricói itáliai tájban, hosszú árnyékokkal övezve. A háttérben a hatalmas kémény mellett vonat robog, messze száll a gőzmozdony fehér füstje. Az ember nélküli sivár tájban a nézőt elfogja a magányosság érzése. Chirico képeinek legnagyobb része ilyen kietlennek ábrázolja az olasz tájakat. Később azonban a művész eltért a szürrealista iránytól, és 1923-ban a neoklasszicizmus értékeit hirdető Valori plastici nevű csoport tagja lett. Ezután klasszicizáló képeket festett ugyan, de témaválasztásában megmaradt a kihalt városi tájéknál és a tárgyak véletlenszerű találkozásainál.



Giorgio de Chirico: Délutáni melankólia



Joan Miró: Festmény



Yves Tanguy: Pompás hulla

Joan Miró külön festői világot képvisel a szürrealisták társaságában. Absztrakt motívumokkal ékesített képei a lírai realizmus jegyében születtek. Sokszor apró körök, pontok vagy éppen kukacokra, siklókra emlékeztető lények népesítik be alkotásait. Miró hamar elvetette a hagyományos piktúrát, és kialakított a Patrick Walberg költő és kritikus által „Miromonde”-nak (mirói világ) nevezett nyelvezetét (szem, csillag, kereszt stb.), amelyet szabadon alkalmazott vásznain.

„Minden jel arra mutat, hogy a szellem számára létezik egy olyan pont, ahonnan nézve élet és halál, valóság és képzelet, múlt és jövő, megosztható és megoszt-hatatlan, magas és alacsony már nem ellentmondásként érzékelhetők” (André Breton: A szürrealizmus második kiáltványa, 1930).

Megjelent a Mértékadó 2019. július 15-i számában. Másodközlés a szerző és a kiadó engedélyével.



Éljen az új terápiás

lehetőséggel Crohn-betegségben!

A Stelara® egy egyedülálló* hatásmechanizmusú biológiai terápia, amely

- ✓ gyors¹ és
- ✓ hosszú távon hatékony²

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 sejtvonalon, rekombináns DNS-technológiával előállított, interleukin (IL)-12/23-mal szembeni, teljes mértékben humán IgG1 κ monoklonális antitest. **Terápiás javallatok:** **Plakkos psoriasis:** A STELARA közepes foku vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javasolt felhőtteknek, 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 psoriasis:** A STELARA közepes foku vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javasolt olyan 12 éves és idősebb serdülő betegeknek, 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 javasolt felnőtt betegeknek, amikor egy előző, nem biológiai, betegséget befolyásoló rheumaeellenes 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 TNF α antagonistára, vagy megszünt 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 psoriasis:** 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 betegeknek, 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 betegeknek a 45 mg-os dózis is hatásosnak bizonyult. Mindamelllett 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 betegeknek 90 mg alkalmazható. Azoknál a betegeknek, akik a kezelés 28. hetéig nem reagáltak, megfontolandó a kezelés abbahagyása. **Idős betegek (>=65 év):** Nincs szükség az adag módosítására idős betegeknek. **Gyermekek és serdülők:** A STELARA biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb psoriasisban szenvedő gyermekek vagy 18 évesnél fiatalabb, arthritis psoriaticában szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. **Gyermekgyógyászati plakkos psoriasis (12 évesek és idősebbek):** A STELARA testtömegem alapuló javasolt adagja a részletes alkalmazási előírást 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 kezdeni, a szükséges adagra vonatkozólag kérjük FELTÉTELENT olvassa el a részletes 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 hígítására 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 FELTÉTELENT olvassa el a részletes alkalmazási előírást 4.4 pontját! **Gyógyszerkölcsonhatások 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 héttel azt követően. Terhes nőknél 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, oropharyngeális 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 folyamatosan 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 képviselő: Janssen-Cilag Kft. Nagyenyed u. 8-14. H-Budapest, 1123. Tel: +36 1-884-2858. A Stelara a biológiai gyógyszerek nyomkövethetőségét biztosító csomagolásban kerül forgalomba.

A STELARA a 9/1993 NM Rendelet 5. indikációs pontja alapján plakkos psoriasis 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

ULCAMED®

120 mg filmtabletta

bizmut-oxid



Leküzd 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 gyógyszerértől 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  ikonra kattintva tudja elérni az adott alkalmazási előírást. A mindenkorú árakról bővebb információt a NEAK honlapján – http://www.oep.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsseguyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html – található. 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 képviselője, 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 Consensus Report / 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.



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