MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



ISSN 0133–5464

MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG

LXXIII. ÉVFOLYAM

5/2020

KAPSZULA

Gelsectan®

A BÉLFUNKCIÓ HELYREÁLLÍTÁSÁRA

Bioprotektív filmréteg

- irritábilis bél szindróma, IBS
- béltúlérzékenység fennállásakor,
- bizonyos gyógyszerek bevétele után
- 2× 1-2 kapszula naponta*



Új fejezet

A MUKO-PROTEKCIÓBAN

Gelsectan® 30×

Rendeltetés: A Gelsectan a bélfunkció helyreállítására alkalmazható a fellépő tünetek – például krónikus vagy kiújuló hasmenés, hasfeszülés, fájdalom, puffadás és bélgázképződés – enyhítésére és megelőzésére olyan betegeknél, akiknél a bélfunkció irritábilis bél szindróma (IBS) vagy béltúlérzékenység miatt, illetve bizonyos gyógyszerek bevétele után megváltozott. **Kiszerelés:** Buborékcsomagolás, tartalma: harminc kapszula felnőttek számára. **Összetétel:** Xiloglükán, borsófehérje és szőlőmagkivonat, xilo-oligoszacharidok, magnézium-sztearát (növényi eredetű) és amorf lecsapott szilícium-dioxid. **Használati utasítás:** A kapszulát folyadékkal nyelje le.

***Adagolás:** A tünetek súlyosságától függően 1 vagy 2 kapszula naponta kétszer (reggeli és vacsora előtt) 2–4 hétig. Szükség esetén a kezelés folytatható. Amennyiben termékünk alkalmazása során „nem kívánt eseményt" észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@goddwillpharma.com e-mail címen vagy a +36 30 2222763 telefonszámon.

Dokumentum lezárva: 2020.10.02. GEL/HIRD/2010 GW01672

Gyártó:
DEVINTEC SAGL
Via Berna 9, 6900
Lugano, Switzerland

CE 0476 Orvostechnikai eszköz

Goodwill Pharma Kft.
6724 Szeged, Cserzy Mihály u.32.
Tel.: +36 62 443571

Goodwill

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. KOSZTIN ANNAMÁRIA **221** A KARDIÁLIS RESZINKRONIZÁCIÓS TERÁPIA

DR. SZELID ZSOLT **225** SPORTKARDIOLÓGIA

DR. SZEKANECZ ZOLTÁN
DR. SZAMOSI SZILVIA
DR. SZÁNTÓ SÁNDOR
DR. SZŰCS GABRIELLA **229** A GASZTROREUMATOLÓGIA KILENC ÁRNYALATA

DR. MIHÁLY EMESE
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. TULASSAY ZSOLT **238** A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK TERMÉSZETES LEFOLYÁSA ÉS A KEZELÉS ÚJABB LEHETŐSÉGEI

DR. TALLER ANDRÁS **248** A *HELICOBACTER PYLORI* FERTŐZÉS ÉS A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK (IBD) ÖSSZEFÜGGÉSE

EREDETI KÖZLEMÉNY

DR. MÁRKUS BERNADETT
DR. UJHELYI ESZTER
DR. VÖRÖS KRISZTIÁN
DR. KALABAY LÁSZLÓ **255** A SZÉRUM FETUIN-A-KONCENTRÁCIÓJA HIV-NEGATÍV ÉS HIV-POZITÍV BETEGEKBEN

MŰVÉSZET

DR. KRUTSAY MIKLÓS **258** VERONESE LAKOMÁI

MARTON ÁRPÁD **263** BARKOS BEA ÉS SIMON MIKLÓS MUNKÁIRÓL

A címlapon *Péterfy Lajos Szénakazlak a határban* c. képe látható

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztatás 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, könyvismertetéseket és szakmatörténeti írásokat (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a „Uniform requirements for Manuscipts 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 Helsinki Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történtek,
- 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 figyelembevétele 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 alkalmazzuk, 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 átrajzoltatja.
- ***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 odatartozó 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 feltűntetésével), 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 kitakarás szükséges.

Összefoglalás

A kézirathoz 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 címrövidítések (*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 életrajzot (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. Kosztin Annamária

2011-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Egyetemen, majd felvételt nyert a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának Szív- és érrendszeri betegségek élettana és klinikuma programjába, témavezetői prof. Merkely Béla és dr. Földes Gábor voltak. Témája a szívelégtelenség nonfarmakológiás terápiája volt, ami klinikai részről a kardiális reszinkronizációs terápia (CRT) reszponderitási kritériumainak vizsgálatát, kísérletes oldalról a szívelégtelenség őssejtterápiájának in vitro sejttenyészeteken végzett vizsgálatait jelentette. 2017-ben summa cum laude PhD-fokozatot szerzett, értekezését a CRT-terápia optimalizációjából és új indikációiból írta, amelynek egyik fő vizsgálati iránya a CRT upgrade kérdése volt, valamint a bal kamrai elektróda pozíció és a kettősjel-távolság hatása a későbbi válaszkészségre. A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán végzett klinikai kutatásoknak köszönhetően betekintést nyert a nagy, nemzetközi, multicentrikus vizsgálatok felállításába is, aminek jelentős szerepe van jelenleg a BUDAPEST CRT upgrade vizsgálat társ-vizsgálatvezetői feladatkör ellátásában. Ezt a vizsgálatot 2014-ben prof. Merkely Béla indította el 26 európai centrum bevonásával. 2018-ban kardiológiából kiválóan megfelelt minősítéssel szakképesítést szerzett. 2019-től három PhD-hallgató társtémavezetője, 2019 óta egyetemi tanársegédként, majd adjunktusként aktívan részt vesz a napi klinikai munkában és az oktatásban. 2020. január 1. óta a CRT Munkacsoport és Pacemaker műtő vezetője. Érdeklődési területe továbbra is a reszinkronizációs kezelésen belül a reszponder betegek kiválogatása, prediktorainak meghatározása, amelynek egyik meghatározó lépéseként a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika Szívelégtelenség Munkacsoportjával feldolgozták a CRT-implantáción átesett betegek adatait. Ennek eredményeként 2020-ban mesterséges intelligenca alapú fejlesztést végeztek, rizikóbecslő online kalkulátort hoztak létre, ami a klinikusok hasznos eszköze lehet a mindennapi gyakorlatban a nonreszponder betegek kiszűrésére.

Dr. Márkus Bernadett

Egyetemi tanársegéd, 2000-ben szerezte diplomáját a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2012 óta a Családorvosi Tanszék munkatársa. Részt vesz a graduális magyar, német és angol nyelvű oktatásban, emellett feladata a háziorvos rezidensek képzésének szervezése. 2014-ben háziorvostan szakvizsgát tett. A Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának hallgatója. Érdeklődési területe a háziorvosok terápiás gyakorlatának felmérése különböző betegségekben: gasztroenterológiai kórképekben, diabetes mellitusban, valamint az akut fázis reakciók klinikai jelentőségének kutatása.

Dr. Mihály Emese

A Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikájának adjunktusa, belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai farmakológus szakorvos. PhD-fokozattal rendelkezik. A European Microscopic Study Group tagja. Fő érdeklődési területe a gasztroenterológia, klinikai farmakológia, gasztroenterológiai endoszkópia, gyulladásos bélbetegségek diagnosztikája és kezelése, mikroszkópos colitis.

Dr. Szekanecz Zoltán

A Debreceni Orvostudományi Egyetemen szerzett diplomát 1988-ban. Ezt követően belgyógyászatból, reumatológiából, valamint allergológiából és klinikai immunológiából szerzett szakképesítést. 2001 óta a Debreceni Egyetem ÁOK Reumatológiai Tanszékének vezetője. 1995-ben szerzett kandidátusi fokozatot, 2000-ben habilitált, 2001 óta az MTA doktora. Főbb érdeklődési területei az arthritisek és autoimmun betegségek patogenezise és modern kezelése, különös tekintettel a társbetegségekre (szív-érrendszeri, osteoporo-

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

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

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

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

Kiadja a
MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
Telefon: 312-2650
A kiadásért felel:
a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója
Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Studió
Nyomdai munkálatok:
Mega-Galaxis Kft., Budapest
Megrendelhető és előfizethető
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.
Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.
A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja
tartalmazza a lap előfizetési díját.
Megjelenik kéthavonta.
A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2020
Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti
írásos és képi anyag közlési joga
a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.
A megjelent anyagnak – vagy egy részének –
bármely formában való másolásához,
felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez
az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

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

sis, malignus betegségek). Eddig több mint 200 nemzetközi közlemény szerzője, amelyek impakt faktora 680 feletti, idézettsége 9000 feletti. Emellett 11 könyv és 80 könyvfejezet szerzője. Jelenleg a Magyar Reumatológusok Egyesületének elnöke és az Immunológiai Szemle főszerkesztője.

Dr. Szelid Zsolt

A Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika munkatársa, a Testnevelési Egyetem Sportélettani Kutatóközpontjának laborvezető főorvosa, kardiológus és sportorvostan szakorvos. Számos hazai orvostudományi társaság tagja, az UEFA és az MLSZ orvosi bizottságának tagja.

Dr. Taller András

Címzetes egyetemi docens. 1984-ben végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem 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.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2020/6. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Szauder Ipoly: A palpitáció diagnosztikus megközelítése: a hypertonia szerepe és felismerésének fontossága

Vitális Zsuzsa: A tápláltsági állapot szűrésének és értékelésének gyakorlati megközelítése májcirrhosisos betegekben

Hagymási Krisztina: A *Helicobacter pylori* lehetséges szerepe a nem alkoholos zsírmájbetegség kialakulásában

Pár Gabriella: Hepatitis E

Tulassay Zsolt: Szájüregi eltérések az emésztőrendszer betegségeiben

Pallós Tamás: Isten hallgatása felé

Krutsay Miklós: Szent Máté elhívatása

A KARDIÁLIS RESZINKRONIZÁCIÓS TERÁPIA

Dr. Kosztin Annamária

Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A krónikus szisztolés szívelégtelenség prevalenciája átlagosan 1,6%, mortalitása a malignus betegségekkel összevethető. A betegség progressziója során a kamrai dimenziók növekedésével elektromechanikai diszszinkrónia, intra- és interventricularis vezetési zavar alakulhat ki széles QRS morfológiával. Ezekkel a szívelégtelenség tünetekkel, széles QRS-sel és súlyosan csökkent bal kamrai pumpafunkcióval rendelkező betegek hatékony eszközös kezelése lehet a kardiális reszinkronizációs terápia (CRT), amikor egy bal kamrai elektróda kerül beültetésre a jobb pitvari és jobb kamrai elektróda mellett a sinus coronarius egyik oldalágába. A terápiára optimális válaszkészséget mutató betegekben a kardiovaszkuláris halálozás, a panaszok, a terhelhetőség, valamint a szívelégtelenség miatti hospitalizációk számának jelentős csökkenését lehet megfigyelni.***

Kulcsszavak: ***kardiális reszinkronizációs terápia, CRT, szívelégtelenség eszközös kezelése, szisztolés szívelégtelenség terápia***

Kosztin A: CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

SUMMARY: ***The prevalence of chronic systolic heart failure reaches 1.6%, its mortality rate is comparable to those of malignant diseases. Due to the progression and increase of the left ventricular volumes, electromechanical dyssynchrony can develop, intra- and interventricular dyssynchrony can be observed with wide QRS morphology. Those patients with chronic systolic heart failure, symptoms, wide QRS and severely decreased left ventricular ejection fraction, cardiac resynchronization therapy is an effective heart failure device treatment, when a left ventricular lead is also implanted beside right atrial and ventricular leads. Those patients who proved to be responders, show a significantly decreased risk of cardiovascular mortality, heart failure hospitalization, improved symptoms and exercise tolerance.***

Keywords: ***cardiac resynchronization therapy, CRT, device therapy, systolic heart failure treatment***

Magy Belorv Arch 2020; ***73:*** *221–224.*

A kardiális reszinkronizációs terápia hatékonysága és mechanizmusa

A krónikus szisztolés szívelégtelenség progresszív betegség, amelynek prevalenciája a teljes magyar lakosság körében közel 1,6%, a 80 éves kor feletti népességben ez elérheti akár a 15%-ot is, incidenciája átlagosan 0,4%.[1]

A lakosság idősödésével, illetve az infarktuskezelés percutan coronariaintervenciójának elterjedésével a betegek tovább élnek, így nagyobb eséllyel alakul ki a későbbiekben krónikus szívelégtelenség. A prognózis szisztolés szívelégtelenségben a modern terápiák ellenére a malignus betegségekkel összevethető, amely döntően a progresszív szívelégtelenség vagy hirtelen szívhalál miatt következik be. Magyarországon az egyéves halálozás a súlyos, akut szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében átlagosan megközelíti a 30%-ot, az ötéves halandóság az 50%-ot.

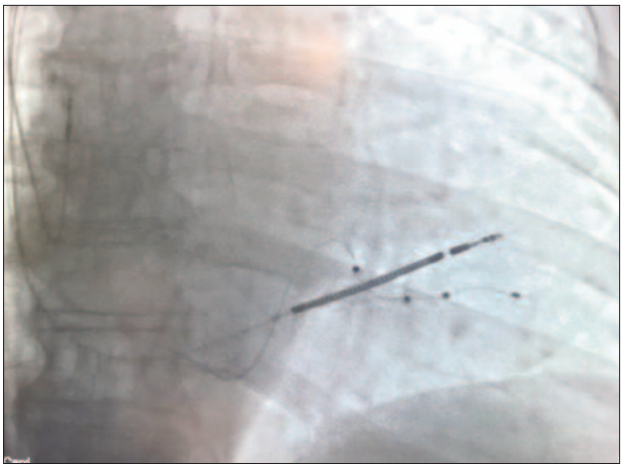
Rövidítések: BTSZB: bal Tawara-szár-blokk; CARE-HF: The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure; COMPANION: Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure; CRT: kardiális reszinkronizációs terápia (cardiac resynchronization therapy); CRT-D: reszinkronizációs terápiával kombinált defibrillátor (cardiac resynchronization therapy with defibrillator function; CRT-P: kardiális reszinkronizációs pacemaker (cardiac resynchronization therapy with pacemaker Function); EDD: végdiasztolés átmérő (end diastolic diameter); ESC: Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology); ESD: végszisztolés átmérő (end systolic diameter); ESV: végszisztolés térfogat (end systolic volume); JTSZB: jobb Tawara-szár blokk; MADIT-CRT: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-CRT; RAFT: Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial; RAAS: renin angiotenzin aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosteron system)

A betegség előrehaladásával celluláris, szubcelluláris folyamatok, valamint strukturális változások zajlanak, a kamrai dimenziók növekednek, kialakulhat elektromechanikai diszszinkrónia, így intra- és interventricularis vezetési zavar is. Az elektromechanikai diszszinkrónia széles QRS-morfológia formájában jelenik meg. Azokban a panaszos, jelentősen csökkent bal kamrai pumpafunkciójú betegekben, akikben ez megfigyelhető – különösen bal Tawara-szár-blokk esetén –, kardiális reszinkronizációs terápia (CRT) szükséges.[1]

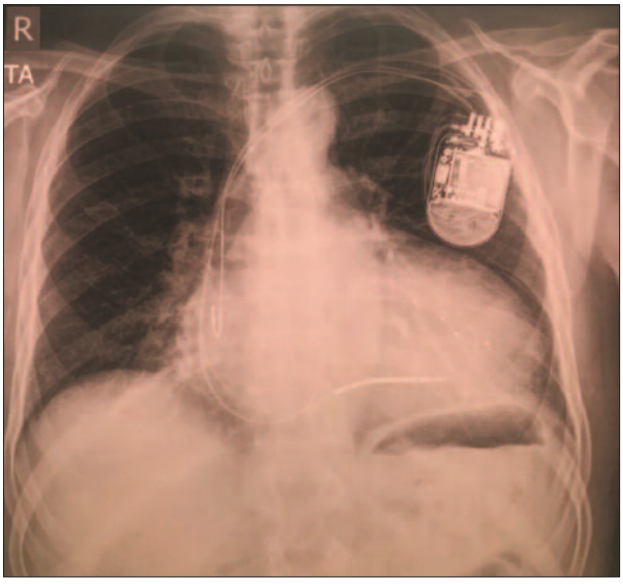
E sajátos eszköz hatékonysága az intra-, illetve interventricularis diszszinkrónia csökkentésében rejlik, azáltal, hogy egy jobb kamrai, és a sinus coronarius egyik oldalágába implantált bal kamrai elektróda szinkrón működésével az elektromechanikai késés csökken, a QRS keskenyedik. Ezen felül az atrioventricularis (AV) szinkronitás optimalizálható a sinusritmusban lévő betegekben, ahol jobb pitvari elektróda is beültetésére kerül. A készülék implantációját követően már akutan kedvező hemodinamikai hatások figyelhetők meg, az inotropia fokozódik, nő a bal kamrai kontraktilitás a szívizom oxigénigényének növekedése nélkül, amely pozitív hatások hosszú távon mutatkoznak a reverz remodeling kialakulásában. A korábban részletezett patomechanizmusok progressziója megáll, illetve visszafordul, csökken a szimpatikus, illetve a RAAS rendszer aktivitása, a szív pumpafunkciója tartósan megnő, a bal kamrai dimenziók csökkennek, a szívelégtelenséggel kapcsolatos panaszok regrediálnak. Ezek a hatások már fél évvel később jól észlelhetők az echokardiográfiás paraméterekben, így a bal kamrai ejekciós frakció növekedésében, a bal kamrai dimenziók és a funkcionális mitralis regurgitáció csökkenésében. Az optimálisan reagáló, pozitív responder betegekben a kardiovaszkuláris mortalitás, a panaszok, a terhelhetőség, valamint a szívelégtelenség miatti hospitalizációk számának jelentős csökkenését lehet megfigyelni.[2–4]

A reszinkronizációs eszköz beültetése és szövődményei

A reszinkronizációs kezelést korábban nyitott szívműtétek során, epicardialis elektróda segítségével alkalmazták a jelentősen csökkent pumpafunkciójú betegekben. Ezt követően terjedt el a krónikus szisztolés szívelégtelenség eszközös terápiájaként a CRT-implantáció, amely során már a sinus coronariust a bal kamrai elektródával közvetlenül kanülálták. Az első beültetést Magyarországon prof. Merkely Béla végezte 2000-ben. A bal kamrai elektródát ma már rutinszerűen transzvénás eljárással implantálják, hasonlóan a többi pacemaker implantációjához, a vena subclavia punkcióján keresztül. Egy speciális guide segítségével a sinus coronariust kanülálják, majd okklúziós ballon segítségével, kontrasztanyag befecskendezésével fluoroszkópiás felvételen ábrázolni lehet a sinus coronarius oldalágait (*1.* és *2. ábra*). Az optimális oldalág kiválasztása igen fontos ahhoz, hogy sikeres legyen később a reszinkronizációs kezelés, és a beteg megfelelően válaszoljon a terápiára, azaz responder legyen. A legkésőbb aktiválódó területen (amely általában a lateralis falra esik) lévő oldalág az elsőként választandó, ahova gyakran többpólusú, négypólusú elektródát implantálnak, amellyel több lehetőség van az ingerlés helyének megválasztására, valamint a nervus phrenicus ingerlés, így a rekeszrángás elkerülésére is. Amennyiben transzvénás módszerrel nem sikeres az implantáció, úgy lehetőség van bal kamrai elektróda transseptalis vagy



1. ábra. CRT-D rendszer fluoroszkópiás felvétele (jobb pitvari kétpólusú, aktív fixációs elektróda, jobb kamrai egytekercses aktív fixációs elektróda, bal kamrai négypólusú elektróda a lateralis sinus coronarius oldalágban)



2. ábra. AP mellkas-röntgenfelvétel egy CRT-D rendszerrel (jobb pitvari kétpólusú, aktív fixációs elektróda, jobb kamrai egytekercses aktív fixációs elektróda, bal kamrai négypólusú elektróda a lateralis sinus coronarius oldalágban)

sebészi implantációjára. Transseptalis bal kamrai elektróda implantációja során az elektródát az interatrialis septumon keresztül endocardialisan implantáljuk a bal kamrába, ekkor életfogytig tartó antikoaguláns terápia szükséges. Sebészi, mini throracotomia során epicardialisan kerül felvarrásra egy speciális bal kamrai elektróda, amely a transzvénás módszernél már említett legkésőbb aktiválódó területre történik.

Az összes peri- és posztoperatív szövődmény az implantáció során legfeljebb 5%-ban fordul elő a gyakorlott centrumokban. A korai szövődmények között előfordulhat a vena subclavia punkciója során kialakuló pneumothorax, arteria subclavia szúrás, a sinus coronarius felkeresése során annak dissectiója, a bal kamrai elektróda diszlokációja. A későbbi szövődmények között említendő a pacemakertelep körüli haematoma vagy fertőzés, illetve az infektív endocarditis, esetleg elektródatörés.

A CRT-implantáció javallatai

A legutóbbi, az Európai Kardiológus Társaság 2016-os ajánlása szerint a CRT javallata elsősorban olyan betegcsoportban áll fenn és várható optimális válaszkészség a terápiára, akik széles (≥150 ms), BTSZB morfológiájú QRS-komplexummal, alacsony bal kamrai ejekciós frakcióval (≤35%) rendelkeznek, és az optimális gyógyszeres terápia ellenére is panaszosak (NYHA II–IV.).[1] Ebben a betegcsoportban a CRT-re mindenképpen szükség van, az evidenciaszint IA. Ha a QRS-szélesség 130–149 ms között van, a beavatkozás evidenciaszintje IB. Ha a beteg nem típusos BTSZB-vel, de 150 ms-nál szélesebb QRS-komplexummal rendelkezik, IIa B evidenciaszinttel a beavatkozás elvégzendő, 130–149 ms közötti QRS-komplexum esetén IIb B evidenciaszinttel elvégezhető. Keskeny (<130 ms) QRS-komplexum esetén a reszinkronizáció ellenjavallt (*1. táblázat*).[1]

Sajátos indikáció áll fenn azoknál a betegeknél, akik korábban bradycardia miatt konvencionális pacemaker implantáción estek át, vagy már implantálható kardioverter defibrillátorral rendelkeznek. Ezekben a betegekben progresszív szívelégtelenség, 40% alatti ejekciós frakció és magas arányú ingerlés esetén az ún. *CRT upgrade* elvégezhető.[1]

Az optimális betegkiválasztás a QRS-komplexum szélessége alapján történik, ahogyan azt az érvényes irányelvek is meghatározzák.[1] Több multicentrikus vizsgálat igazolta, hogy a BTSZB-s betegek válaszolnak a legkedvezőbben a terápiára.[2–4] Ennek részben az az oka, hogy ebben a betegcsoportban érhető el leginkább a már említett legkésőbb aktiválódó terület ingerlése, ezáltal a diszszinkrónia csökkentése.[5] A nagy, multicentikus vizsgálatok eredményei szerint a BTSZB-s betegekben szignifikánsan alacsonyabb a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség-események kockázata, míg pl. JTSZB esetén a CRT káros is lehet, akár kétszeresére növelheti a halálozást.[4]

Vannak olyan további paraméterek, amelyeket ugyancsak érdemes figyelembe venni a betegkiválasztás során, így a nem típusos BTSZB-s betegeknél a hosszú PR-távolságnak szintén szerepe lehet a klinikai kimenetelben, hosszabb PR-távolság esetén kedvezőbb kimenetel várható.[6] A CRT-implantációra emellett jobban válaszolnak a nők, a nem ischaemiás etiológiájú szívelégtelenségben szenvedő betegek, és azok, akiknél kevés társbetegség áll fenn (különös tekintettel a veseelégtelenségre).[1]

Az eddigiekből is kitűnik, hogy a reszinkornizációs terápiára adott válaszkészség, a későbbi reverz remodeling kialakulása többtényezős folyamat, a megfelelő betegkiválasztás, az implantációs paraméterek és a későbbi szoros betegkövetés mind befolyásolják a hosszú távú kimenetelt.

1. táblázat. CRT-implantáció indikációja (Európai Kardiológus Társaság 2016-os ajánlása alapján)

LVEF	NYHA stádium	Ritmus	Szárblokk típusa	QRS-szélesség	Ajánlás erőssége	Evidenciaszint
≤35%	II – IV.	SR	BTSZB	≥150 ms	I	A
≤35%	II – IV.	SR	BTSZB	130 – 149 ms	I	B
≤35%	II – IV.	SR	Nem BTSZB	≥150 ms	IIa	B
≤35%	II – IV.	SR	Nem BTSZB	130 – 149 ms	IIb	B
≤35%	III – IV.	PF	BTSZB / nem BTSZB	> 130 ms	IIa	B
≤40%	I – IV.	Magas fokú AV-blokk	–	–	I	A
≤40%	II – IV.	Magas arányú jobb kamrai ingerlés	–	–	IIb	B
Bármely LVEF	Bármely stádium	SR/AF	–	<130 ms	III	A

BTSZB: bal Tawara-szár-blokk; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció

A betegek követése, a válaszkészség meghatározása

Az irodalomban a klinikai válaszkészség meghatározására, vizsgálatára számos ismérvet használnak, azonban leggyakrabban az echokardiográfiás „responderitással" írják le. Az echokardiográfiás válasz igen jó ún. surrogate végpont, már 6 hónappal az implantációt követően megállapítható a válaszkészség, ami összefügg a hosszú távú végpontokkal, így a kardiovaszkuláris mortalitással vagy a szívelégtelenség-események előfordulásával. Általában a bal kamrai ejekciós frakció, valamint a végszisztolés vagy végdiasztolés térfogatok változását adják meg, azonban a mitralis regurgitatio csökkenése, a panaszok, a NYHA funkcionális stádium változása, a 6 perces járásteszt, az életminőség, illetve a laborparaméterek tekintetében elsősorban az NT-proBNP azok, amelyeket szintén használnak a válaszkészség jellemzésére.

A klinikai válaszkészség egyik echokardiográfiás ismérve, a bal kamrai végszisztolés térfogat változása szerint elkülöníthetők a super-responder (≥30% ESV-csökkenés), responder (15–30% ESV-csökkenés), non-responder (<15% ESV-csökkenés) és negatív responder (ESV-növekedés) betegek.[7]

Azoknak a betegeknek az aránya, akik nem válaszolnak optimálisan a CRT-implantációra – elsősorban a további klinikai progressziót mutató, ún. non-responder/negatív responder betegek – elérheti akár a 20–30%-ot, azaz az implantáción átesett betegek közel egyharmadát-egynegyedét. Ebben a betegcsoportban a halálozás és a szívelégtelenség-események kockázata többszöröse a responder betegekének, ezért igen fontos e betegek mielőbbi azonosítása és szoros követése. Ebben a betegcsoportban a rendszeres ellenőrzés mellett a készülékek akár echokardiográfiával történő optimalizációja, a minél előbbi továbblépés a szívelégtelenség terápiájában, esetleg a szívátültetés előkészítése válhat szükségessé.

Irodalom

1. **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD és mtsai:** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; **37:** 2129-2000.
2. **Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E és mtsai:** The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005; **352:** 1539-1549.
3. **Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J és mtsai:** Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004; **350:** 2140-2150.
4. **Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU és mtsai**: Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. N Engl J Med 2014; **370:** 1694-1701.
5. **Kosztin A, Kutyifa V, Nagy VK és mtsai:** Longer right to left ventricular activation delay at cardiac resynchronization therapy implantation is associated with improved clinical outcome in left bundle branch block patients. Europace 2016; **18:** 550-559.
6. **Kutyifa V, Stockburger M, Daubert JP és mtsai:** PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block: a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy substudy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014; **7:** 645-651.
7. **Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ és mtsai:** Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at mid-term follow-up. J Am Coll Cardiol 2009; **53:** 483-490.

Levelezési cím: Dr. Kosztin Annamária
Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
1122 Budapest, Városmajor u. 68.
e-mail: kosztin.annamaria@gmail.com

SPORTKARDIOLÓGIA

Dr. Szelid Zsolt

Testnevelési Egyetem Sportkardiológiai Szakambulancia
Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A rendszeres és intenzív fizikai tréning cardiovascularis adaptációhoz vezet. Ennek lényege a keringés alkalmassá tétele a jelentős mértékű terhelés során a szervek nagy részében keletkező oxigénigényre. A mérhető adaptációs jelek elsősorban myocardiumhypertrophiát és – főként állóképességi sportok esetén – a szív üregméreteinek növekedését, valamint nyugalmi bradycardiát jelentenek. A sportolók esetleges rejtett betegségei terheléskor fokozhatják a hirtelen szívhalál veszélyét. A rendszeres szűrővizsgálatok célja ezek kiszűrése és a kockázattal rendelkező sportolók további vizsgálata. A sportkardiológiai vizsgálatok során a nagy kihívás az, hogy az adaptáció során a szív hasonlóvá válhat a hirtelen szívhalált okozó leggyakoribb betegségekhez, így a hypertrophiás cardiomyopathiához és az arrhythmogen jobbkamra-dysplasiához. A sportorvosi szűrővizsgálatok, illetve a sportkardiológiai célzott vizsgálatok tehát a gyakoribb, hirtelen szívhalálhoz vezető kórokok sportadaptációtól való elkülönítését célozzák.***

Kulcsszavak: ***sportadaptáció, sportolói hirtelen szívhalál, sportolói szűrővizsgálatok***

Szelid Zs: SPORTS CARDIOLOGY

SUMMARY: ***Regular and intensive physical activity results in sport-related cardiovascular adaptation, which makes it feasible to supply sufficient amount of oxygen for the organs during stress. Adaptation signs include myocardial hypertrophy, increased cardiac cavity sizes (mainly in endurance sports) and resting bradycardia. Hidden diseases may increase the risk of sudden cardiac death in athletes. The aim of regular medical screening in athletes is to reduce this risk and to present a medical examination plan if needed. The major challenge of this pre-participation screening is the fact, that sport-related adaptation signs may be similar to potentially lethal cardiac etiologies in athletes, including hypertrophic cardiomyopathy and arrhymogenic right ventricular cardiomyopathy. Therefore, the major aim of pre-participation sport medicine and sport cardiology examinations is to differentiate physiologic adaptations from dangerous pathologies.***

Keywords: ***sport-related adaptation, sudden cardiac death in athletes, pre-participation athletic screening***

Magy Belorv Arch 2020; ***73:*** *225–228.*

A sportolók szívvizsgálatának fő célja a hirtelen szívhalál megelőzése. A tragédia valószínűsége a versenysportolók között (akik nagyrészt 18 éves kor alatti fiatalok) ugyan kicsi, ha viszont bekövetkezik, akkor súlyos családi és egyben társadalmi tragédiát is jelent. Az aktív élsportolók hirtelen halálának incidenciája jelenleg kb. 2,3 : 100 000 fő/év, a hirtelen szívhalálé pedig ugyanebben a népességben 2,1 : 100 000 fő/év.[1] Regiszteradatok alapján tehát az azonos életkorú nem sportolókhoz képest a fiatal sportolók 2,5-szeres mértékben szenvednek el hirtelen szívhalált.[2] A nemi megoszlás tekintetében egyértelmű a férfiak dominanciája, hiszen a férfi : nő arány 10 : 1. A regisztrált sportolók rendszeres sportorvosi szűrővizsgálaton esnek át, 18 éves kor alatt félévente, 18 éves kor felett pedig évente egy alkalommal. Ennek a vizsgálatnak fontos része a 12 elvezetéses elektrokardiogram (EKG) elkészítése és értékelése, valamint a brachialis nyugalmi vérnyomásmérés. A hirtelen szívhalálhoz vezető kórképek nagy része olyan sportolókban következik be, akik meglévő, akár fel nem ismert szívbetegségben szenvedtek. Az ő esetükben a tragédia megelőzhető lehet a hatékonyabb szűrővizsgálattal. Természetesen vannak olyan kórképek, amelyek korábban egészséges sportolókban alakulnak ki, de ennek is lehetnek előzményei, amit viszont az edzőnek vagy testnevelő tanárnak kell időben észlelnie.

Adaptáció

Az intenzív fizikai aktivitás mindig akut megterhelést jelent a keringési rendszernek, azonban a rendszeres edzésmunka során a keringés és vele együtt a pulmonalis rendszer adaptálódik. Ezt nevezzük sportadaptációnak. Az adaptáció jellege elsősorban attól függ, hogy az adott sportágban (és edzésmunkában) az álló-

képességi (dinamikus) vagy az erő- (statikus) megterhelés a nagyobb mértékű. Nagyrészt állóképességi terheléssel járó sportágak esetében (a csapatsportok nagy része ilyen) a sportoló nagyrészt izotóniás izommunkát végez, és elsősorban aerob körülmények között edz. Keringés szempontjából e sportok esetén csökken az artériás rezisztencia, nő a diasztolés bal kamrai volumen és nő a stroke-volumen. Mindezek hatására kardiálisan excentrikus hypertrophia jelentkezik, vagyis a szívizom-hypertrophia mellett a kamrai üregméretek megnőnek.[3]

Erősportok esetén elsősorban izometriás, statikus izommunka a jellemző, ami a perifériás artériás rezisztencia emelkedéséhez, terhelés során a bal kamrai afterload emelkedéséhez és következményes kamrai nyomásterheléshez vezet. Ennek hatására elsősorban koncentrikus balkamra-hypertrophia jelentkezik, ami elhanyagolható üregméret-növekedés mellett, a myocardium jelentős hypertrophiájával jár együtt.[3] A valóság bonyolultabb, mivel a sportok nagy része kevert típusú edzésmunkát feltételez, vagyis ritka a tisztán állóképességi vagy erősportoló. Ennek megfelelően az elmúlt időszakban a sportszív jellegét elsősorban a sportoló testméreteivel és az edzésmunka intenzitásával jellemzik.[3] A sportszív elektrofiziológiai és morfológiai szempontból utánozhat bizonyos patológiás cardialis állapotokat. Ezáltal a sportolók szűrővizsgálata során elvégzett vizsgálatok egy részének (pl. EKG) értékelése speciális szempontokat igényel.

Sportolók hirtelen szívhalálának okai

A sportolói hirtelen szívhalál esetek nagy részének hátterében régóta meglévő szívbetegség áll. A diagnosztikus technikák folyamatos fejlődésével természetesen a szűrővizsgálatok (panaszmentes sportolók) és a panaszos sportolók esetében elvégzett kivizsgálások eredményessége is javult. Ennek megfelelően olyan kórképek is időben látótérbe kerülhetnek, amelyeket korábban csak a tragédiát követően észlelhettünk.

A fiatal (<35 éves kor) sportolók hirtelen halálának leggyakoribb okait az *1. táblázat* tartalmazza. Az élsportolók hirtelen halálának több mint fele diagnosztizált szívhalál, vagy nagy valószínűséggel szívhalál. A biztos diagnózissal rendelkező szívhalálesetek között a hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) a leggyakoribb kórkép. A coronaria-rendellenesség ugyancsak gyakori oka a hirtelen halálnak, ezt követi a szívizomgyulladás és az arrhythmogen jobbkamra-dysplasia. Ugyancsak lehetséges oka a hirtelen sportolói szívhalálnak az extrém fizikai behatás következtében létrejövő szívizomzúzódás (commotio cordis). A nemzetközi, főként európai regiszteradatok a gyakori okok közé sorolják a balkamra-hypertrophiát,[4] amelyen belül a patológiás és a fiziológiás paraméterek éles elkülönítése sportolók esetében igen nehéz feladat. Fontos kiemelni, hogy a HCM és a coronaria-rendellenesség elsősorban a nem fehér bőrűekben gyakoribb, míg az ioncsatorna-betegségek fehér bőrűek esetében fordulnak elő nagyobb valószínűséggel.[5] Sportáganként is van különbség a hirtelen halál előfordulásában, amit természetesen az adott sportág népszerűsége is meghatároz. Európában leginkább a futball (európai, 30%), a kosárlabda (25%) és a futás (15%) érintett.[6]

1. táblázat. A hirtelen halál leggyakoribb okai élsportolókban (1980–2006 között az Egyesült Államokban)[5]

Kórkép	Gyakoriság (összes %-ában)	Gyakoriság (cardiovascularis %)
Sérülés (nem szív)	24,7	
Valószínű szívhalál (diagnózis nélkül)	19,2	
Bizonytalan diagnózis	8,2	
Öngyilkosság, erőszakos halál	3,6	
Commotio cordis	3,5	
Hőguta	2,5	
Drogtúladagolás	1,8	
Tüdőbetegség, tüdőembólia	1,9	
Hypertrophiás cardiomyopathia	13,5	36
Coronariák fejlődési rendellenessége	6,4	17
Myocarditis	2,2	6
Arrhythmogen jobb kamra dysplasia	1,6	4
Ioncsatorna-betegség (LQTS, Brugada-szindróma)	1,3	4
Mitralis prolapsus szindróma	1,3	3
LAD bridge	1,2	3
Atheroscleroticus coronariabetegség	1,2	3
Aortaruptura	1,0	3
Aortastenosis	0,9	2
Dilatativ cardiomyopathia	0,7	2
Wolf–Parkinson–White-szindróma	0,6	2
Congenitalis szívbetegség	0,4	1
Akut szívizominfarktus	0,3	1
Kawasaki-betegség	0,2	
Sarcoidosis	0,2	

Senior sportolókban a hirtelen szívhalál okai teljesen eltérnek a fiatal versenysportolókétól. Harmincöt éves kor felett az elsődleges ok az atheroscleroticus coronariabetegség.[7]

Tünetes sportoló

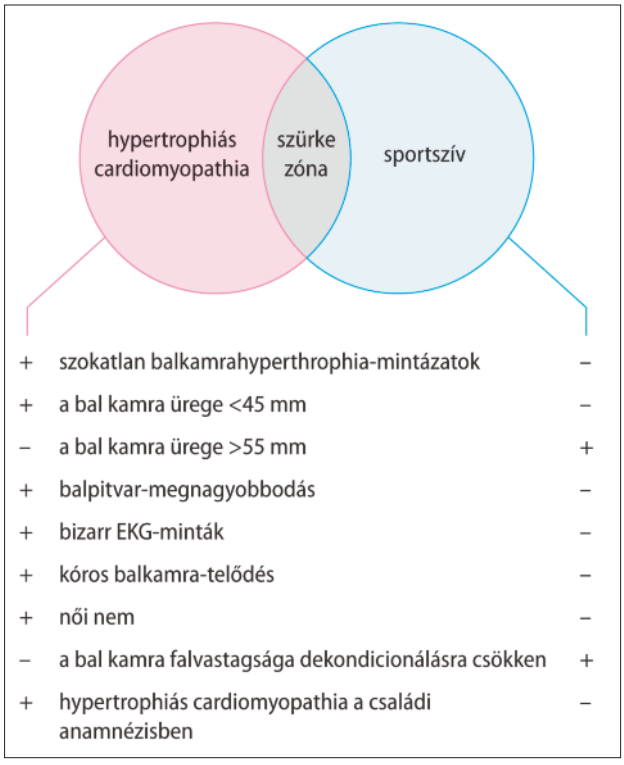
A sportolók alapvetően egészséges populációt képeznek, és ez a saját egészségképükre is jellemző. Emellett az elvárások és a teljesítménykényszer miatt gyakori probléma, hogy panaszaikat negálják, esetenként rákérdezésre sem vallják be. Nagyon fontos szerepe van ekkor az edzőnek, aki a teljesítmény változásából

vagy korábban nem látott reakciókból gyaníthatja a panaszokat. A szíveredetű eltérésekre jellemző panaszok ritkábbak és a tünetek nagyon szerteágazóak. Ezen belül a legfontosabb tünet a fáradtság, fáradékonyság lehet. Fizikai fáradtság esetén jellemző az akaraterővel való kompenzálás, ami azonban a mozgásminta változása miatt észlelhető lehet. Ekkor a sportoló jobban erőlködik, gyorsabban leizzad, gyakoribb lesz az izomláz. A korábbiakhoz képest fokozott fáradékonyság és gyorsabb kifáradás természetesen akkor értelmezhető, ha a sportoló edzésmunkája a korábbiakhoz képest hasonló. Utánpótlás korosztályokban jellemző ugyanis, hogy a fiatal idősebb korosztályba kerül, ami hirtelen nagyobb edzésmunkát és gyorsabb kifáradást okoz. A fáradtság akaraterőből való kompenzálása jól mérhető lehet a tejsav vérben való gyorsabb akkumulációjával, ami kapilláris-mintavétellel meghatározható. A fáradtság mellett a szapora szívverés (nyugalomban vagy terhelésre) is vezető tünete a sportolói cardialis panaszoknak. Természetesen az edzésmunka során a pulzus emelkedik, azonban a sportoló jól el tudja különíteni a normál pulzusemelkedést a korábban nem észlelt, szokatlanul magas pulzusszámtól. Különösen fontos a hirtelen emelkedő pulzustartomány, ami akár hirtelen csökken vissza. Ez jellemzően utalhat supraventricularis ritmuszavar fellépésére, és az edzések során alkalmazott pulzusmérő rendszerekkel jól regisztrálható. Ugyancsak tünete lehet a patológiás cardiopulmonalis állapotoknak a dyspnoe vagy a szédülés megjelenése. A kollapszus hátterében is állhat cardialis patológiás eltérés, azonban ennek leggyakrabban más okai vannak (alkohol, drog, alváshiány, jet lag, túledzettség, magaslati edzés, gyógyszer), de állhat a háttérben betegség is (vérszegénység, cukorbetegség, hasmenés, hányás, agyrázkódás stb.). Az eszméletvesztéssel járó kórképek esetén természetesen mindig azonnal kivizsgálás szükséges neurológiai és kardiológiai irányban egyaránt.

Sportolói EKG és képalkotó vizsgálatok

A sportolói 12 elvezetéses EKG értékelése azért igényel speciális megfontolásokat, mivel az adaptáció során számos olyan eltérés alakulhat ki, ami sportolókban nem kóros, azonban nem sportolók esetében kórosnak tekinthetők. A megfelelő szakemberek hiánya miatt az Egyesült Államokban a rutin szűrésnek nem része az EKG, mivel magasnak ítélték az álpozitív esetek számát, ami számos felesleges vizsgálatot generált.[8] Az európai, így a hazai, sportorvosi protokollnak azonban része a nyugalmi EKG-vizsgálat. A sportolói EKG értékelésének standardjait 2013-ban az úgynevezett Seattle-kritériumokban fektették le,[9] amelyet egy évvel később módosítottak.[10] A sportolói EKG értékeléséről 2017-ben nemzetközi konszenzusdokumentum készült, amely a jelenleg aktuális kritériumokat tartalmazza.[11] A konszenzus alapján megkülönböztetünk sporttal összefüggő, normál eltérést, kóros eltérést, valamint határeset-eltérést. A normál eltérések közé tartoznak: bal- és jobbkamra-hypertrophia QRS-kritériumai, inkomplett jobb Tawara-szár-blokk, korai repolarizációs jelek, sinusbradycardia (≥30/min), ectopiás pitvari vagy junkcionális ritmus, I. fokú AV-blokk és Mobitz I. típusú II. fokú AV-blokk. Ezen eltérések esetén az EKG önmagában nem jelent kóros eltérést sportolókban. Kóros eltérések[11] esetén azonban további vizsgálat indokolt.

A strukturális szívbetegségek vizsgálatának elsődleges eszköze a transthoracalis szív-ultrahangvizsgálat. A sportorvosi gyakorlatban észlelt „szívzörejek" legnagyobb részében ennek elvégzése a következő lépés. A szív-ultrahangvizsgálat megfelelő értékelése sokat segíthet a normál és a kóros szívizom-hypertrophia elkülönítésében is *(1. ábra)*.



1. ábra. A hypertrophiás cardiomyopathia és a sportszív elkülönítése

A felsorolt morfológiai, elektromos és funkcionális paraméterek mellett az egyén kockázati tényezői is befolyásolják a diagnózist (+: várható, –: nem várható az adott diagnózisban)

A szív-MR-vizsgálat és az EKG-kapuzott multidetektoros szív-komputertomográfia angiográfia (CTA) ugyancsak része lehet a speciális vizsgálatoknak, az előbbi főként a szívizombetegségek, az utóbbi pedig a coronariabetegségek differenciáldiagnosztikájának eszköze.

Sportolók hirtelen szívhalálának leggyakoribb oka, a HCM diagnosztikájában alapvető szerepe van a szív MR-vizsgálatának, amely a makroszkópos strukturális

eltérések mellett jól mutathatja a betegségre jellemző késői kontrasztanyag-halmozást is.[12] A bal kamra aszimmetrikus hypertrophiája a HCM-es betegek 90%-ában, az extracelluláris kollagén- és fibroticus szövet halmozódás miatt kialakuló késői kontraszthalmozás pedig a betegek 80%-ában van jelen. A hirtelen szívhalál kialakulásában két cMRI-paramétert azonosítottak: 1. bal kamrai végdiasztolés falvastagság >30 mm és 2. bal kamrai makroszkópos fibroticus massza tömege/bal kamra teljes izomtömege >15%.[13] Az MR-vizsgálat ugyancsak jelentős az arrhythmogen jobb kamra dysplasia (ARVD) diagnosztikájában, ugyanis a kórképre a csökkent jobb kamrai szisztolés funkció mellett a tág jobb szívfél és a jobb kamrai myocardium zsíros degenerációja jellemző.[14]

A szív-CTA-vizsgálat a coronariák fejlődési rendellenessége[15] vagy atheroscleroticus coronariabetegség gyanúja esetén jelent nagy segítséget. Ez utóbbi különösen gyakori idősebb sportolókban (≥35 év) vagy szív-érrendszeri kockázati tényezővel rendelkező sportoló esetén. Idősebb sportolók esetén, függetlenül a 12 elvezetéses EKG eredményétől, javasolt az echokardiográfia elvégzése. Idősebb, emelkedett rizikójú, panaszos és/vagy bizonytalan eredményű ischaemiaprovokációs teszttel rendelkező sportolóban kalciumscore-meghatározás, annak pozitivitása esetén pedig coronaria-CTA-vizsgálat javasolt.

Irodalom

1. **Corrado D, Basso C, Rizzoli G és mtsai:** Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? J Am Coll Cardiol 2003; **42:** 1959-1963.
2. **Schmied C, Borjesson M:** Sudden cardiac death in athletes. J Int Med 2014; **275:** 93-103.
3. **Francavilla CV, Sessa F, Salerno M és mtsai:** Influence of football on physiological cardiac indexes in professional and young athletes. Front Physiol 2018; **9:** 153.
4. **Mavrogeni S, Tsarouhas K, Spandidos DA és mtsai:** Sudden cardiac death in football players: towards a new pre-participation algorithm. Exp Ther Med 2019; **17:** 1143-1148.
5. **Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS és mtsai:** Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. Circulation 2009; **119:** 1085-1092.
6. **Bille K, Figueiras D, Schamasch P és mtsai:** Sudden cardiac death in athletes: the Lausanne Recommendations. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006; **13:** 859-875.
7. **Futterman LG, Myerburg R:** Sudden death in athletes: an update. Sports Med 1998; **26:** 335-350.
8. **Estes NA 3rd, Link MS:** Preparticipation athletic screening including an electrocardiogram: an unproven strategy for prevention of sudden cardiac death in the athlete. Progress in Cardiovascular Disease 2012; **54:** 451-454.
9. **Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J és mtsai:** Electrocardiographic nterpretation in athletes: the 'Seattle Criteria'. Br J Sport Med 2013; **47:** 122-124.
10. **Sheikh N, Papadakis M, Ghani S és mtsai:** Comparison of electrocardiographic criteria for the detection of cardiac abnormalities in elite black and white athletes. Circulation 2014; **129:** 1637-1649.
11. **Sharma S, Drezner JA, Baggish A és mtsai:** International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. European Heart J 2017; **54:** 68-76.
12. **Sparrow, P, Merchant N, Provost Y és mtsai:** Cardiac MRI and CT features of inheritable and congenital conditions associated with sudden cardiac death. Eur Radiol 2009; **19:** 259-270.
13. **Kwon DH, Setser RM, Popović ZB és mtsai:** Association of myocardial fibrosis, electrocardiography and ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: a delayed contrast enhanced MRI study. Int J Cardiovasc Imaging 2008; **24:** 617-625.
14. **McKenna WJ, Thiene G, Nava A és mtsai:** Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Br Heart J 1994; **71:** 215-218.
15. **Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC és mtsai:** Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes. A statement for health professionals from the Sudden Death Committee (clinical cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (cardiovascular disease in the young), American Heart Association. Circulation 1996; **94:** 850-856.

Levelezési cím: Dr. Szelid Zsolt
Testnevelési Egyetem Sportkardiológiai Szakambulancia
1123 Budapest, Alkotás u. 44.
e-mail: szelidzs@gmail.com

A GASZTROREUMATOLÓGIA KILENC ÁRNYALATA

Dr. Szekanecz Zoltán[(1)], Dr. Szamosi Szilvia[(1)], Dr. Szántó Sándor[(1, 2)], Dr. Szűcs Gabriella[(1)]

(1) Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen
(2) Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Sportorvosi Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A gasztroreumatológia a gyomor-bél rendszer és a mozgásszervek határterületi pontjait foglalja magába. Ebben az összefoglalóban, a teljesség igénye nélkül, 9 területet tekintenek át a szerzők. Részletesebben szólnak az enteropathiás (spondyl)arthritisről, amely a gyulladásos bélbetegségekhez (IBD) társuló ízületi gyulladást jelenti. Számos közös patogenetikai útvonal kapcsolja össze a bél- és ízületi gyulladást. A bélmikrobiomnak egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak több autoimmun-gyulladásos reumatológiai kórkép kialakulásában. A reumatológiában is elterjedtek a különböző életmódi és diétás intervenciók. Itt a több bizonyítékkal rendelkező témákat tekintik át. A reumatológiai kórképek az egész gyomor-bél rendszert érinthetik. A vírusos és autoimmun hepatitisek is összefüggenek autoimmun-reumatológiai betegségekkel (pl. vírusarthritis, cryoglobulinaemiás vasculitis, polyarteritis nodosa, Sjögren-szindróma, scleroderma). IBD-ben és coeliakiában másodlagos csontvesztés alakulhat ki. Reumatológiai kórképekben szekunder, többek között gastrointestinalis tumorok alakulhatnak ki. Emellett az emésztőszervi daganatok mellett mozgásszervi paraneoplasiás szindrómák jelenhetnek meg. Végül, a szisztémás gyulladás talaján kialakuló AA amyloidosis a gyomor-bél traktust és az ízületeket egyaránt érintheti.***

Kulcsszavak: ***gasztroenterológia, reumatológia, gyulladásos bélbetegségek, arthritis***

Szekanecz Z, Szamosi Sz, Szántó S, Szűcs G: NINE SHADES OF GASTRO-RHEUMATOLOGY

Summary: ***Gastro-rheumatology includes numerous connections between the gastrointestinal tract and the musculoskeletal system. In this review, the authors discuss 9 topics within this field. More details will be presented with respect to enteropathic (spondylo)arthritis, which is association of arthritis with inflammatory bowel disease (IBD). Multiple common pathogenic pathways link gut and joint inflammation. The gut microbiome has an increasing role in the development of various autoimmune-rheumatic diseases. Lifestyle-related and dietary interventions are very popular among rheumatic patients. Here are presented evidence-based informations in this field. Rheumatic diseases may exert gastrointestinal manifestations. Viral and autoimmune hepatitis may also be associated with rheumatic diseases (e.g. viral arthritis, cryoglobulinemic vasculitis, polyarteritis nodosa, Sjögren's syndrome and scleroderma). IBD and celiac disease have been associated with increased bone loss. Secondary malignancies including gastrointestinal tumors may develop in rheumatic diseases. On the other hand, gastrointestinal tumors may trigger the occurrence of musculoskeletal paraneoplasias. Finally, chronic systemic inflammation may lead to AA amyloidosis.***

Keywords: ***gastroenterology, rheumatology, inflammatory bowel disease, arthritis***

Magy Belorv Arch 2020; ***73:*** *229–237.*

A gasztroenterológia és a reumatológia számos ponton átfed egymással. Mindennek jelentősége lehet a közös patogenetikai útvonalak meghatározásában (pl. gyulladásos bélbetegségekhez [IBD] társuló arthritisek). Ugyanígy, a multidiszciplináris megközelítésnek (közös konzíliumok) közvetlen klinikai haszna van a diagnosztika, terápia és a gondozás szempontjából. Ezért is érdemes a gasztroreumatológiát mint a két szakma együttműködésének területét meghatározni, és feltérképezni a kapcsolódási pontokat.

E kapcsolódási pontok száma akár 15–20 vagy még több is lehet. Az összefoglaló közlemény korlátai nem teszik lehetővé, hogy mindegyiket részletesen tárgyaljuk (*1. táblázat*). Kiemelten lesz szó az IBD-hez társuló ún. enteropathiás (spondyl)arthritisekről (EA), a mikrobiom, illetve a táplálkozás és diéta szerepéről reumatológiai kórképekben. Emellett csak rövidebb áttekintést adunk a reumatológiai kórképek gastrointestinalis (GI) megnyilvánulásairól, a reumatológiai terápia, elsősorban a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) okozta GI mellékhatásokról, a vírus- és autoimmun hepatitishez társuló reumatológiai kórképekről

1. táblázat. A gasztroreumatológia kilenc árnyalata

- Enteropathiás arthritisek (gyulladásos bélbetegségekhez társuló spondylarthritis)
- Mikrobiom a reumatológiában
- Táplálkozás és diéta a reumatológiában
- Reumatológiai kórképek gastrointestinalis manifesztációi
- Reumatológiai gyógyszerek és a gastrointestinalis rendszer
- Hepatitis és reumatológiai kórképek
- Bélbetegségekben kialakuló szekunder osteoporosis
- Reumatológiai kórképek és gastrointestinalis tumorok összefüggései
- Szisztémás amyloidosis

(arthritis, cryoglobulinaemiás vasculitis, polyarteritis nodosa, Sjögren-szindróma, szisztémás sclerosis), a bélbetegségekhez (IBD, coeliakia) társuló osteoporosisról, a reumatológiai kórképek és GI tumorok összefüggéseiről, valamint a szisztémás amyloidosis reumatológiai és GI összefüggéseiről.

Enteropathiás arthritisek

Ha a krónikus gyulladásos kórképeket autoimmun, autoinflammatorikus és immunmediált inflammatorikus (IMID) kórképekre osztjuk,[1] akkor mind az IBD (Crohn-betegség [CB] és colitis ulcerosa [CU]), mind a spondylarthritisek (SpA) az IMID csoportba tartoznak.[2]

Az enteropathiás arthritisek (EA) tehát az IBD-hez társuló SpA-k. A CB-hez és CU-hoz társuló SpA mellett tágabb értelemben a Whipple-kórhoz, coeliakiához és intestinalis bypassműtét utáni állapothoz köthető reumatológiai kórképeket is ide soroljuk. Az IBD-khez átlagosan 20–40%-ban társulnak ízületi panaszok. Az arthritis jelentkezhet párhuzamosan az IBD-vel, de megelőzheti vagy követheti is azt. Az EA, a többi SpA-hoz hasonlóan, lehet axiális (főleg a gerincet érintő), perifériás vagy kevert. Az axiális formára a gyulladásos jellegű deréktáji fájdalom jellemző, amely éjszaka és pihenésre fokozódik, mozgásra enyhül (ellentétben a mechanikai, pl. lumbágós fájdalommal). Mindkét forma CB-ben gyakoribb, mint CU-ban.[2]

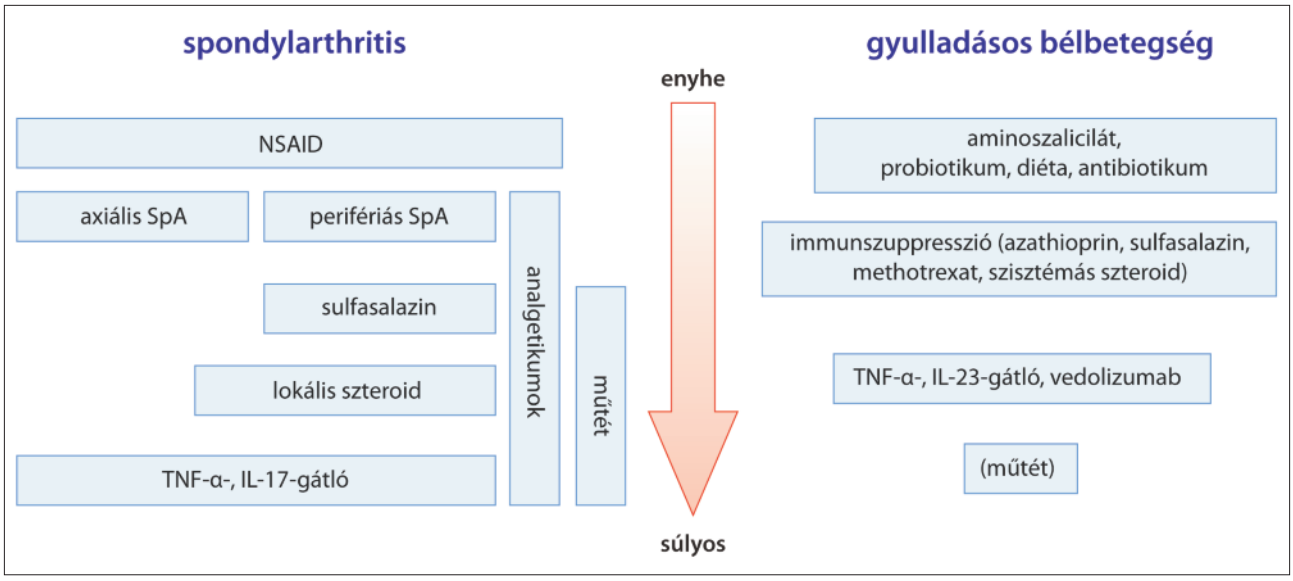
Az EA pontos *patogenezise* nem ismert, de kiemelhető a genetikai meghatározottság (HLA-B27) és a bélbaktériumok (lásd később) szerepe.[3] Ami a HLA-B27 gén szerepét illeti, e gén prevalenciája az enteropathiás spondylitises betegek körében valamivel alacsonyabb (50–70%), mint klasszikus spondylitis ankylopoeticában (SPA). A HLA-B27-nek szerepe lehet a CD4+ T-sejtek aktivációjában és migrációjában. Ugyancsak felmerül a HLA-B27 és bakteriális antigének közötti hasonlóság (mimikri) jelentősége. Emellett a HLA-B27 nehéz lánc térszerkezeti változása („misfolding") az endoplazmatikus retikulum ún. „unfolded-protein-response"-ához vezet, amely a HLA-B27 könnyű láncának synovialis lerakódásával társulva vezet az ízület gyulladásához. HLA-B27 transzgenikus patkányokban IBD és SpA-s tünetcsoport alakult ki. Ugyanakkor a külső patogének fontosságát jelzi, hogy ezek a betegségek az állatmodellben steril körülmények között nem alakulnak ki.

A non-HLA gének közül az interleukin-23-receptor gén (*IL23R*) polimorfizmusa és a *CARD15* (*NOD2*) fogékonysági gén szerepe valószínű IBD-ben és EA-ban egyaránt.[4] Munkacsoportunk közös IMID genomikai szignatúrákat írt le az IBD, arthritisek és psoriasis között.[5] Az immunsejtek közül a mind az IBD, mind az SpA-k patogenezisében kiemelkedő szerepet játszó T-helper-17- (T_H17-) sejtek, valamint a citokinek közül a T_H17-sejteket (is) aktiváló IL-23, valamint az e sejtek által termelt IL-17 jelentősek.[3] A bél mucosalis immunrendszeréhez tartozó monocyták és lymphocyták, elsősorban a T_H17-sejtek, a lépbe, majd az ízületbe vándorolnak (homing). Ebben a β1-integrineknek lehet szerepe, amely molekulák mind az ízületben, mind a bélben expresszálódnak. A gyulladás kialakulásában a komplementrendszernek is szerepe lehet.[3, 6] Az EA patogenezisében felmerülő baktériumtörzsek azonosak a reaktív arthritis enteralis formájában szereplőkkel (pl. Yersinia, Salmonella, Shigella, Campylobacter fajok).[2–4, 6]

Klinikailag a gyulladásos derékfájdalomról már szóltunk. A perifériás arthritises kórformákat két nagy csoportra oszthatjuk. Az I. típus elsősorban az alsó végtagok nagy ízületeinek mono- vagy oligoarthritise képében jelentkezik. Néhány hétig vagy hónapig tart, és nem okoz ízületi destrukciót. A II. típus polyarthritis képében jelentkezik, a felső végtag kis ízületeit érinti szimmetrikus jelleggel. Hónapokig, évekig fennállhat. A bél- és ízületi tünetek aktivitása párhuzamosan változik, ez különösen CU-hoz társuló arthritisek esetén figyelhető meg. Az ún. III., kevert típusra az axiális és perifériás tünetek együttes fennállása jellemző. EA-ban dactylitis, enthesitis, bőrtünetek (erythema nodosum, pyoderma gangraenosum) és ritkán uveitis is jelentkezhetnek.[2, 6, 7]

A betegség *diagnosztikájában* a GI gyulladás kimutatására szolgáló endoszkópos eljárások nem nélkülözhetők, mivel a béltünetek esetenként szubklinikusak lehetnek. A betegségnek típusos laboratóriumi diagnosztikus eljárása nincs. Az akut fázis reakciók inkább a béltünetek aktivitásával mutatnak összefüggést. Az IBD-s fellángolások igazolására a székletkalprotektin meghatározása jól használható. Az intestinalis gyulladás helyére vándorló phagocyták S100 fehérjéket termelnek, amelyek közül az S100A08 és az S100A09 heterodimert képez, ezt nevezzük kalprotektinnek. A kalprotektin a bélgyulladás érzékeny jelzője, és termelődése fokozódhat arthritisben is. A képalkotók közül a hagyományos röntgen csak a már előrehaladott mozgásszervi elváltozásokat mutatja. A korai sacroileitis, spondylitis kimutatására az MRI választandó.[2, 6, 7]

Az SpA-k *kezelésében* (pl. SPA) a NSAID-ek az elsőként választandó szerek. EA-ban problémát jelent,



1. ábra. Hasonlóságok és különbségek a gyulladásos bélbetegségek és a spondylarthritisek kezelésében

hogy a tartós NSAID-használat a teljes GI rendszerben nyálkahártya-sérüléseket okozhat. Emiatt IBD-ben a tartós NSAID-kezelés ellenjavallt. A rövid ideig tartó NSAID-kezelés biztonságosnak tekinthető, de fokozott figyelemmel kell lenni az IBD aktiválódására. Egyebekben az axiális és perifériás arthritisekre jellemző elveket kell követnünk. Ezek alapján a szisztémás gyulladás jelentős fellángolása (flare) esetén szisztémás kortikoszteroid átmeneti alkalmazása is szóba jön. Axiális formában az NSAID után azonnal a célzott terápiákhoz kell nyúlnunk. Perifériás formában a sulfasalazin megpróbálható (ez a CU-ra is hat). Az azathioprin az IBD mindkét formájában eredményesen alkalmazható és rendszerint kedvező, de sokszor nem elégséges a hatása a perifériás arthritisre. Ezt követően itt is a biológiai terápiától várható eredmény. Valamennyi TNF-α elleni monoklonális antitest hatásosnak bizonyult mind az SpA-k, így az EA, mind az IBD kezelésében, így alkalmazásuktól az ízületi, gerinc- és béltünetek javulása egyaránt várható. A többi biologikum esetében eltérő hatás lehet IBD-ben és SpA-ban (*1. ábra*). A TNF-receptor fúziós protein (etanercept) és az IL-17-gátlók hatástalanok az IBD-k kezelésében. Az IL-23-gátló és az integringátlók (vedolizumab, az USA-ban natalizumab) viszont IBD-ben adhatók, de az ízületi tünetekre nem. A JAK-gátló szintetikus célzott terápiák közül a tofacitinib már törzskönyvezett CU-ban, SpA-ban pedig fejlesztés alatt áll.[2, 6, 7]

A mikrobiom szerepe reumatológiai betegségekben

A bélbaktériumok és a mikrobiom GI vonatkozásait nem tárgyaljuk. Itt most röviden arra térünk ki, hogy a mikrobiom mely kiemelten fontos elváltozásai észlelhetők a különböző reumatológiai kórképekben.

Minden krónikus gyulladásos kórkép esetében az intestinalis dysbiosis szerepe elsődleges.[8] A szabályos emberi bélflóra összetételében 30–50%-ot a Firmicutes (pl. Clostridium, Ruminococcus fajok), 9–40%-ot a Bacteroidetes (pl. Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas fajok), 1–13%-ot az Actinobacteria (pl. Collinsella fajok) teszik ki.[8] Ez a szimbiózis gyulladásos betegségekben megváltozik. A dysbiosist egyes fajok felszaporodása, mások háttérbe szorulása, összességében a faji heterogenitás csökkenése (kevesebb baktériumfaj) jellemzi.[8, 9] Rheumatoid arthritisben (RA) és SpA-kban 400–450 fajt azonosítottak a székletben, míg egészségesekben 600 fajt.[8] A szervezetben működő bél-ízület tengelyben a dysbiosisra a kommenzális baktériumok felszaporodása mellett a bélfal permeabilitásának fokozódása („leaky gut") jellemző. Ennek következtében az immunológiai egyensúly is felborul: a proinflammatorikus sejtek (T_H1-, T_H17-, NK-, NK-T-sejtek, hízósejtek, neutrofil granulocyták) felszaporodása és az antiinflammatorikusak (T_H2, T_{REG}, B_{REG}) háttérbe szorulása következik be. Ezt a proinflammatorikus citokinek (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-17, IL-22, IL-23) fokozott termelődése kíséri. A sejtek és citokinek véráramba jutása szöveti gyulladást (pl. arthritis) hoz létre. A bélmikrobiom összetételét és a gyulladásos folyamatok mértékét befolyásoló tényezők közül kiemelendő a kor, gyógyszerszedés, infekciók, diéta, stressz, malnutritio.[8, 9]

Csak néhány klinikai példát említve, az egyik a Porphyromonas gingivalis (Bacteroidetes) szerepe. Ez a baktérium a periodontitis egyik fő kórokozója, amely a gingivatasakokban szaporodik fel. Ismeretes, hogy az RA patogenezisének egyik alapfolyamata a citrullinált fehérje elleni antitestek (ACPA) termelődése. A citrullin az argininből deimináció révén keletkező nem

klasszikus aminosav. A citrullinációt a peptidil-arginin-deimináz (PAD) enzim végzi. A *P. gingivalis* is termel PAD enzimet, amely az enoláz enzimből citrullinált enolázt készít. Az emberi szervezet citrullinált enoláz elleni peptid (anti-CEP) autoantitestet termel, ami az ACPA-k egyik fajtája. A periodontitis (gingivitis) tehát a *P. gingivalis* és az általa termelt PAD enzim révén hajlamosít, több lépcsőn keresztül, RA-ra.[9, 10] Az RA-s betegek nyálában a *P. gingivalis* felszaporodott az egészséges kontrollokhoz képest. A *P. gingivalis* mennyisége ráadásul arányos az RA betegségaktivitási indexével (DAS28) is.[9, 10]

A közelmúltban igazolták a *Prevotella copri* (Bacteroidetes) kiemelt szerepét is RA-ban. Amikor friss, kezeletlen, korai RA-s betegeket hasonlítottak össze egészségesekkel és a széklet 16S RNS vizsgálattal meghatározták a mikrobiom összetételét, a Prevotella fajok jelentős felszaporodását, a Bacteroides fajok jelentős visszaszorulását észlelték korai RA-ban. A Bacteroidetes törzsön belül tehát a Prevotella/Bacteroides arány jól jellemzi az RA-ra való fogékonyságot.[11] Emellett az Actinobacteria törzsön belül a Collinsella fajok felszaporodását is kimutatták RA-ban az egészségesekhez, illetve RA-s betegek elsőfokú rokonaihoz képest.[12]

SpA-ban ezzel szemben a Ruminococcus fajok (Firmicutes), jelesül a *R. gnavus* jelentős felszaporodását észlelték a bélben más fajok rovására. Az *R. gnavus* mennyisége nagyobb volt IBD-vel szövődött SPA (EA) esetében azokhoz az SPA-sokhoz képest, akikben IBD nem volt. Az *R. gnavus* mennyisége ugyancsak összefüggést mutatott az SPA-ra jellemző betegségaktivitási indexszel (BASDAI) is.[8]

Egy friss közlemény összevetette az RA, SpA, CB és CU mikrobiomváltozásait. Mind a négy kórképben jellegzetes dysbioticus eltolódások is megfigyelhetők. Ezeken túl azonban olyan, mind a négy kórképben észlelhető mikrobiommintázatok is jellemzőek, amelyek igazolják a bélbetegség és az arthritisek közti kapcsolódási pontokat. A teljesség igénye nélkül, a Pseudomonas, Enterococcus, Lactobacillus, Bifidobacterium, Klebsiella, Proteus fajok felszaporodása, valamint a Faecalibacterium, Fusobacteria és Rosiburia fajok háttérbe szorulása jellemző ezekre az IMID kórképekre.[13]

Az RA-n és SpA-n túl kevesebb adat áll rendelkezésre a szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképek kapcsán. Szisztémás sclerosisban a Lactobacillus, Bifidobacterium, Fusobacterium, Akkermansia, Prevotella fajok relatív felszaporodása, és a Clostridium, Bacteroides fajok mennyiségének relatív csökkenése figyelhető meg.[14] Sjögren-szindrómában az ötfokozatú „dysbiosis score”-t alapul véve a betegekben magasabb pontszámot mértek az egészségesekhez képest. Emellett a dysbiosis mértéke összefüggést mutatott a betegségaktivitással (ESSDAI).[15]

Sajnos a felhalmozódó nagy ismeretanyag ellenére a preventív, terápiás próbálkozások egyelőre nem hoztak nagy áttörést. Lactobacillustartalmú probiotikumokkal például RA-ban négy nagy vizsgálatot végeztek, amelyek közül kettőben észleltek klinikai és immunlaboratóriumi változást, kettőben nem.[8]

A mikrobiom megismerése tehát egyelőre a reumatológiai kórképek patogenezise szempontjából szolgáltatott újabb adatokat. A mikrobiom terápiás befolyásolásának prospektív vizsgálataira azonban még várnunk kell.

Táplálkozás és diéta a reumatológiában

Nagyon nehéz a bizonyítékokat és hiedelmeket elkülöníteni ebben a témában. Kevés komolyabb klinikai vizsgálat van a diétákra vonatkozóan.

A krónikus gyulladásos reumatológiai kórképek kialakulásában a genetika mellett az életmódtényezőknek kiemelt szerepe van. Az RA-t példaként véve, nagy vizsgálatokban igazolt, hogy a cukrozott üdítők, a konyhasó, az excesszív kávéfogyasztás fokozza az RA iránti fogékonyságot. Ezzel szemben a mediterrán diéta, kis mennyiségű alkohol (elsősorban bor), a halolaj, étkezési rostok valamelyest védhetnek az RA kialakulása ellen (összefoglaló: 16).

A cukrozott üdítők fruktózt tartalmaznak. A bevitt fruktóz a bélben ún. „Fru-AGE”-gé alakul. Az AGE (advanced glycation end product) a fehérjék nem enzimatikus glikozilációja révén jön létre. Az AGE és receptora (RAGE) szerepet játszanak az oxidatív stresszben és számos gyulladásos folyamatban, így az RA, valamint a köszvény kialakulásában is. A közelmúltban végzett vizsgálatokból kiderült, hogy 55 év feletti nőkben összefüggés van a cukrozott üdítők fogyasztása és az RA kockázata között. Havonta 1–4 pohár üdítőital fogyasztása még nem jelent gondot, de naponta legalább egy pohár már jelentős, 2,5-szeres kockázatfokozódást jelent. Egy másik tanulmányban heti 5 pohárnál több üdítő fogyasztása háromszorosára növelte az RA rizikóját a 20–30 éves népességben.[16, 17]

A konyhasó (NaCl) elsősorban a bőrben deponálódik. A sónak, elsősorban a nátriumnak számos proinflammatorikus hatása ismert. Serkenti a TH17- és gátolja a T_{REG}-sejtek differenciálódását és aktiválódását, valamint az M1-M2 macrophag polarizációt a proinflammatorikus M1 irányába tolja el. A só serkenti a proinflammatorikus TNF-α és IL-17 termelődését is. Humán vizsgálatokban a fokozott sóbevitel növelte a korai RA kialakulásának kockázatát. A sógazdag étrend és a dohányzás együttesen négyszeres rizikófokozódást jelentett. A só esetében prevenciós vizsgálat is történt. Az egyik tanulmányban űrhajósokon alkalmaztak kezdetben sógazdag, majd sószegény diétát. A sószegény diéta bevezetésével csökkent a keringő monocyták száma, az IL-6- és IL-23- termelés, miközben megnőtt az antiinflammatorikus IL-10 vérszintje.[16–18]

A kávé több összetevő elegye, így hatásmechanizmusa kevert. A koffein károsítja a sejtciklus épségét, gátolja a DNS-javítási folyamatokat, és serkenti az apoptosist. Felmerült proinflammatorikus hatása is.

Érdekes módon a kávé kedvező hatását írták le sclerosis multiplexben és CU-ban, de arthritisekben inkább előnytelen hatásokról számoltak be. Egy dán vizsgálatban *HLADRB1* homozigótákban, tehát RA-ra hajlamosító genetikai prediszpozíció mellett, az excesszív kávéfogyasztás (>10 adag naponta) 2,2-szeresére fokozta a szeropozitív RA rizikóját. Az amerikai Nurses' Health Studyban, korra illesztés után, napi 4-nél több csésze kávé mellett az RA kialakulásának rizikója 1,7-szeres volt. Amikor azonban multivariancia-analízist végeztek, ez az összefüggés már nem volt szignifikáns. Nem volt összefüggés a koffeintartalmú, koffeinmentes kávé és a koffeinbevitel vonatkozásában sem, ami arra utal, hogy nem a koffein, hanem a kávé más összetevője lehet felelős a fokozott kockázatért.[16, 19]

A megelőzési lehetőségek közül egy 1700 RA-s beteget és 3700 kontrollt tartalmazó vizsgálatban a jelentős mértékben mediterrán étrendet tartókban az RA kockázata 0,7-szeres volt a kontrollokhoz képest. A halak fogyasztása természetesen nemcsak a mediterrán vidékekre jellemző. Ismeretes, hogy a halak nagyobb mennyiségben tartalmaznak antiinflammatorikus hatású telítetlen zsírsavakat. Egy hét tanulmányt feldolgozó metaanalízisben több mint 3000 RA-s beteg és 170 ezer kontroll egyén adatait elemezték. Nem szignifikáns, fordított összefüggést találtak a halfogyasztás és az RA iránti fogékonyság között. A hosszú láncú zsírsavak fogyasztása 35%-kal, szignifikánsan csökkentette az RA kialakulásának esélyét (rizikó: 0,65).

A rostdús táplálkozás előnyös hatásait régóta tárgyalják. Legújabban a rövid láncú zsírsavak (short-chain fatty acid, SCFA) felé fordult a figyelem. Az étkezési rostok mikrobiális fermentációja során a bélben SCFA-k (propionátok, butirátok) keletkeznek, amelyek számos immunológiai hatását vizsgálják. Kísérletes adatok azt mutatják, hogy a rostdús táplálkozás és az SCFA-k gátolnak bizonyos gyulladásos folyamatokat, az osteoclastaktivációt és az arthritist kísérő csontdestrukciót.

Ismeretes, hogy a mérsékelt alkoholfogyasztás akár védőhatású is lehet az RA kialakulásával szemben. Egy svéd, tíz évvel ezelőtt végzett vizsgálatban az alkoholfogyasztás fordított összefüggést mutatott az RA kockázatával. A már tárgyalt dán vizsgálatban a heti 1–5 pohár italt fogyasztókban mérsékelten, de szignifikánsan csökkent az RA kialakulásának esélye a szeszes italt egyáltalán nem fogyasztókhoz képest. Nyolc prospektív vizsgálat metaanalízise azt mutatta, hogy a kisközepes mértékű alkoholfogyasztás 14%-kal csökkentette az RA kialakulásának esélyét (rizikó: 0,86). Nőkben ez a csökkenés 19% volt (rizikó: 0,81). Ami a szeszes ital fajtáját illeti, különböző mértékben, de minden típusú ital (bor, sör, tömény ital) esetében igazolható a kedvező hatás. Ami a lehetséges hatásmechanizmust illeti, az etanol gátolja a természetes immunitás bizonyos lépéseit és a CRP, valamint proinflammatorikus citokinek (pl. IL-6, TNF-α) termelődését. A vörösbor esetében a rezveratrol a védő tényező. Az acetiláció, illetve deacetiláció epigenetikai folyamatok, melyek szerepet játszanak a gyulladásban. A hisztondeacetiláz (HDAC) enzimek a hisztonokról eltávolítják az acetil-csoportot, ezáltal a hisztonok szorosabban kötődhetnek a DNS-hez, ami serkenti számos proinflammatorikus mediátor génátíródását. A rezveratrol serkenti az egyik legfontosabb HDAC-gátló szirtinol (SIRT) termelődését. A SIRT-nek antiinflammatorikus hatásai vannak. Többek között gátolja a proinflammatorikus citokineket (pl. TNF-α, IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23), serkenti az antiinflammatorikus IL-10-et, a T_{REG}-sejteket, gátolja a synovialis fibroblastok proliferációját, az osteoclastogenesist és az ízületi csontdestrukciót.[16, 20–25]

Reumatológiai kórképek gyomor-bél rendszeri megnyilvánulásai

Több reumatológiai betegség, elsősorban a szisztémás autoimmun kórképek, a gyomor-bél rendszert is érinthetik (*2. táblázat*).[26] Fontos, hogy ezek a kórképek a GI rendszer minden részét érinthetik a szájüregtől a rectumig, emellett a májat, pancreast és a biliaris traktust is.[26] Példaként a szisztémás sclerosist (SSc) hozzuk, amelynek GI manifesztációit magunk is feldolgoztuk.[27] Összesen 246 beteg adatait áttekintve a betegek háromnegyedének volt valamilyen GI érintettsége. A leggyakoribb (63%) a nyelőcső érintettsége (dysmotilitas, reflux) volt. Emellett 32%-ban a gyomor, 11%-ban a colon és anorectum, 10%-ban a máj-epeút-hasnyálmirigy rendszer érintettsége derült ki. A súlyosabb komplikációk közül néhány esetben a hasmenés és malabsorptio cachexiához vezetett.[27]

Nagyon fontos, hogy még azon reumatológiai kórképekben is, ahol más szervrendszerek érintettsége áll előtérben, és kevésbé gondolunk GI manifesztációkra, számos ilyen jellegű tünet léphet fel.

Reumatológiai gyógyszerek és a gyomor-bél rendszer

Az IBD-hez társuló arthritis (EA) tárgyalásakor már említettük azokat a gyógyszereket, amelyek vagy a bélbetegségre, vagy az arthritisre, vagy mindkettőre hatnak. Itt most az NSAID-kezelés gasztroenterológiai vonatkozásait tárgyaljuk röviden.

A NSAID-készítmények leggyakoribb mellékhatása a gyomornyálkahártya károsodása, a dyspepsia, az erosiv gastritis, az ulcus, illetve ezek szövődményei, a vérzés és a perforáció. Sajnos általában nincs összefüggés a NSAID okozta gyomorpanaszok és a mellékhatás súlyossága között: panaszmentes egyénekben endoszkópiával sokszor látható erosio vagy ulcus, és a NSAID okozta gyomorvérzés akár hirtelen, tünetmentesen is kialakulhat. Máskor a tartós gyomorégés, dyspepsia hátterében endoszkópiával nem lehet morfológiai eltérést találni. A gyomornyálkahártya-sérülés hátterében elsősorban a prosztaglandinok citoprotektív

2. táblázat. Gyomor-bél rendszeri megnyilvánulások reumatológiai kórképekben[26]

Reumatológiai kórkép	Immunpatológia	Gyomor-bél rendszeri panasz és tünet
SLE	Autoimmun gyulladás, autoantitestek, vasculitis	Anorexia, nyelőcső-dysmotilitas, hasi fájdalom, gyomorégés, hányinger, hányás, dyspepsia, hasmenés, lupus enteritis, akut pancreatitis, lupus hepatitis, peritonitis, ascites
Szisztémás sclerosis (scleroderma)	Kötőszöveti gyulladás és fibrosis, simaizom-atrophia, vasculopathia	Nyelőcső-dysmotilitas, dysphagia, gyomorégés, reflux, hasi fájdalom, hányinger, hányás, vékonybél-dysbiosis, hasmenés, obstipatio, bél pszeudoobstrukciója, székletinkontinencia, malabsorptio, pneumatosis cystoides, primer biliaris cirrhosis, „görögdinnyegyomor"
Myositisek	Microvascularis károsodás, ischaemia, necrosis, izomatrophia	Dysphagia, aspiráció, pyrosis, gastroparesis, duodenumdilatatio, bél pszeudoobstrukciója
Rheumatoid arthritis	Autoantitest-képződés, krónikus gyulladás, porc- és csontdestrukció	Rágási nehezítettség, sicca tünetek, dysphagia, hasi fájdalom, hányinger, atrophiás gastritis, nyelőcső- és gyomorfekély, GI vérzés, zsírmáj, intrahepaticus vérzés, pancreasnecrosis, bélperforáció
Sjögren-szindróma	Autoimmun betegség, akut és krónikus gyulladás, nyál- és könnymirigy-destrukció	Xerostomia, caries, dysgeusia, oropharyngealis candidiasis, reflux, dysphagia, dyspepsia, elhúzódó gyomorürülés, pancreatitis, autoimmun hepatitis, primer biliaris cirrhosis
MCTD, overlap szindrómák	Két vagy több betegség jellemzői	Az alapbetegségektől függ. Leggyakrabban nyelőcső-dysmotilitas, dysphagia, reflux, pneumatosis cystoides, malabsorptio, hasmenés
Henoch–Schönlein-vasculitis	IgA-mediált kisér-vasculitis	Hányinger, hányás, hasi fájdalom, GI mucosa petechiái, GI vérzés
Polyarteritis nodosa	szisztémás necrotizáló, közepes ereket érintő vasculitis	Hányinger, hányás, hasi fájdalom (postprandialis), hasmenés, GI fekélyek, splanchnicus erek obstrukciója, hepatopathia, cholecystitis, necrotizáló pancreatitis, ischaemiás colitis, GI vérzés, appendicitis
Behçet-kór	kis, közepes és nagy erek vasculitise	Oralis fekélyek, dysphagia, hasi fájdalom, hasmenés, GI vérzés, zsírmáj, portalis hypertensio, akut pancreatitis, bél ischaemia/perforáció

Rövidítések: GI: gastrointestinalis, MCTD: kevert kötőszöveti betegség, SLE: szisztémás lupus erythematosus

szerepének gátlása áll. Az enterohepaticus körforgást végző gyógyszerek (pl. indomethacin, piroxicam) esetében még nagyobb a veszély. A *Helicobacter pylori* fertőzés nem fokozza a NSAID ulcerogen hatását, de lassítja a már kialakult fekélyek gyógyulását. GI mellékhatások tekintetében nagy kockázatúak az idősek, valamint akiknek kórelőzményében fekélybetegség szerepel, akik egyidejűleg aszpirint, szteroidot, antikoagulánst szednek. Miután a H_2-receptor-blokkolók kevésbé hatékonyak a gyomorkárosodás megelőzése szempontjából, NSAID-kezelés mellett protonpumpagátlókat kell adni. E tekintetben nagy áttörést jelentett a gyomor-bél rendszer szempontjából biztonságosabb szelektív COX-2-gátlók kifejlesztése (etoricoxib, celecoxib). Ugyancsak lényeges, hogy a gyomor- és nyombélfekély mellett a vékonybél (NSAID-enteropathia) és vastagbél (colonopathia) is károsodhat, ami hasmenésben, fehérjevesztésben, vérzésben nyilvánulhat meg.[28–30]

Hepatitis és reumatológiai kórképek

A vírushepatitisek közül a hepatitis B- (HBV) és C- (HCV) vírusok több reumatológiai kórképben szerepet játszanak. A teljesség igénye nélkül, a vírusarthritisek, amik HBV-hez is társulhatnak, szimmetrikusak, általában a kezek kis ízületeit, ritkábban a bokát, térdet érintő, átmeneti, nem erosiv arthritisek. Általában tüneti kezelés mellett javulnak. A cryoglobulinoknak három típusa van. A II. (kevert mono- és poliklonális) és a III. típus (poliklonális) társulhat HCV-, ritkábban HBV-fertőzéshez. Klinikailag purpura és arthritis jellemzi. A polyarteritis nodosa (PAN) etiológiájában a HBV az egyik legfontosabb tényező. A HBV szerepel a PAN diagnosztikus kritériumai között is. A HBV visszaszorulásával párhuzamosan a PAN gyakorisága is csökkent. A HCV a Sjögren-szindrómához hasonló nyálmirigygyulladást is okozhat. Ezekben az esetekben a direkt hatású antivirális szerek hiába jelentenek elviekben oki kezelést, a legtöbb esetben ezek mellett fenntartó immunszuppresszív kezelésre is szükség van az immunmediált válasz megszüntetéséhez. Végül, ki kell emelni, hogy a HBV és HCV szerepet játszhatnak bizonyos antireumatikus gyógyszerek toxicitásában. Methotrexatkezelés mellett a hepatotoxicitas kockázatát a vírusfertőzés fokozhatja. Emellett minden célzott (biológiai) terápia megkezdése előtt is ajánlott HBV- és HCV-szűrés.[31, 32]

Egy másik terület a reumatológiai kórképek társulása autoimmun hepatitisszel (AIH). A máj érintett az

immunreakciókban, a saját molekulákkal szembeni toleranciában és az autoimmun reakciók célpontja is. A primer autoimmun májbetegségek közé tartoznak az AIH, primer biliaris cirrhosis (PBC) és a primer sclerotizáló cholangitis (PSC). SLE-ben a betegség aktivitásakor az esetek 20%-ában a májenzimek emelkedését lehet észlelni. Klinikailag krónikus aktív hepatitis formájában jelentkezik, és „lupoid hepatitis" névvel jelölik. AIH-ben a májbiopszia szövettana sok esetben a kis artériák vasculitisét jelzi. Az antifoszfolipid antitestek (APLA) gyakoriak PBC-ben és PSC-ben. Az APLA jelenlétében kialakult Budd–Chiari-szindróma a tünetmentes állapottól a fulmináns májkárosodásig terjedhet. Az SSc és a Sjögren-szindróma társulhat PBC-vel. Az SSc és a PBC együttes előfordulása 7–12%, és a PBC-s betegek 15%-ában is megjelenhetnek az SSc-re jellemző klinikai tünetek.[32-33]

Bélbetegségekben kialakuló másodlagos osteoporosis

Az IBD rizikótényező lehet az osteoporosis és csonttörés szempontjából. A két kórképcsoport társulásának epidemiológiáját nehéz vizsgálni, mert az osteoporosis „néma járvány", az IBD-s betegeket pedig számos intézményben rutinszerűen nem szűrik csondenzitometriás (DEXA) vizsgálattal. A csontvesztés kialakulásában a szisztémás gyulladás (proinflammatorikus citokinek, RANKL), a gyógyszeres kezelés (pl. kortikoszteroidok), a malabsorptio és az életmódi tényezők (pl. kalcium-, D-vitamin-hiány, dohányzás) vagy a hypogonadismus egyaránt szerepet játszhatnak. Nagy metaanalízisek alapján, ha más osteoporosis-rizikófaktorokra normalizálják az adatokat, a CB kismértékben felelős a csontvesztésért. A CU nem tűnik független rizikófaktornak. A törési rizikó elsősorban a tartós kortikoszteroidkezelés következménye. Az IBD immunszuppresszív kezelése, elsősorban a szisztémás gyulladás visszaszorítása révén, a csont ásványianyag-tartalmát is javíthatja. Praemenopausalis vagy fiatal férfi IBD-s betegeknél tehát a DEXA-vizsgálat elvégzése csak a fenti rizikófaktorok jelenlétekor, elsősorban hosszabb betegségfennállás és tartós vagy visszatérő szteroidkezelés esetén indokolt. Amennyiben ez alapján egy fiatal betegnél a megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlás mellett biszfoszfonátterápia is indikált, a későbbiekben a törési kockázat csökkenésével ennek szükségességét felül kell vizsgálni, és esetlegesen leállítani.[34–38] A gyulladásos bélbetegség kezelése anti-TNF biológiai terápiával a csontanyagcserére is kedvezően hathat.[39]

Coeliakiában egyértelmű az osteoporosis és csonttörés gyakoribb előfordulása. Egy szisztematikus irodalmi áttekintés alapján az osteoporosis prevalenciája 14%, az osteopeniáé 40% volt.[37, 38, 40, 41] A csontvesztésben a coeliákiában is szerepet játszó genetikai faktorok (pl. IL-1 gén), citokinek és hormonális tényezők (korai menopausa) is szerepet játszanak.[42]

Reumatológiai kórképek és gastrointestinalis tumorok összefüggései

Gyulladásos reumatológiai kórképekben, elsősorban a tartós szisztémás gyulladás miatt, megnőhet a szekunder malignitások, így elsősorban a tüdőrák, emlőrák és lymphomák kockázata.[43–45] Másrészt azonban, elsősorban a tartós NSAID-szedés következtében, a colorectalis és gyomorrák incidenciája csökkenhet.[43] SSc-ben a gyulladás és fibrosis által érintett nyelőcső malignus tumorának,[46] dermatomyositisben más daganattípusok mellett a gyomorrák kialakulása gyakoribb.[43, 45] RA-ban viszont valóban megfigyelhető a gyomor- és vastagbélrák gyakoriságának csökkenése.[45]

A másik fontos terület a GI tumorok mellett kialakuló reumatológiai paraneoplasiák témája.[47] Ilyenkor nem maga a tumor, hanem az általa termelt mediátorok alakítanak ki a szervezet távoli pontján mozgásszervi tüneteket. A tumorhoz társuló myositis (cancer-associated myositis) colorectalis rák mellett is megjelenhet. Vastagbélrák melletti további paraneoplasiák jelentkezhetnek polymyalgia rheumatica, RA-szerű carcinoma polyarthritis, eosinophil fascitis, RS3PE-szindróma (relapsing seronegative symmetric synovitis with pitting edema) formájában. A hasnyálmirigyrák algodystrophiát (Sudeck-szindrómát), panniculitist okozhat.[47]

Szisztémás amyloidosis

A GI és mozgásszervi amyloidosisról a közelmúltban közöltünk összefoglalót a Magyar Belorvosi Archívumban.[48] Erre a közleményre utalva itt csak megemlítjük, hogy az AA amyloidosist oldhatatlan amyloid fibrillumok extracelluláris szöveti depozíciója jellemzi. Az amyloid, általában krónikus gyulladás talaján, mind a gyomor-bél rendszerben, mind a synoviumban lerakódhat. A senyvesztő, sokszor halálos kórkép diagnózisának felállításához a biopszia és szövettani (polarizációs mikroszkópos) vizsgálat elengedhetetlen. Mivel az AA amyloidosis gyakran gyulladásos alapbetegség talaján alakul ki, utóbbi kezelésével esetenként sikert érhetünk el. Próbálkozások vannak az IBD és az arthritisek terápiájában elterjedt biológiai, elsősorban TNF-α- és IL-6-gátló szerek alkalmazására. Esetenként igazolható a keringő szérum amyloid A szint csökkenése, vagy az amyloid szöveti lerakódásának csökkenése. A jövő vonatkozásában az amyloidprekurzorok stabilizálását és az AA amyloid kiürülését serkentő kis molekulájú gyógyszerekkel kísérleteznek.[48, 49]

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

Irodalom

1. **Szekanecz Z, Szamosi Sz, Szűcs G:** Autoimmun, autoinflammatorikus és immunmediált inflammatorikus betegségek: átfedések és különbségek. Immunol Szemle 2019; **11:** 4-14.
2. **Szántó S:** Spondyloarthritisek. In: Szekanecz Z, Nagy Gy (szerk): Reumatológia, Medicina, Budapest 2019; 525-534.
3. **Scheinecker C, Smolen JS:** Rheumatoid arthritis in 2010: from the gut to the joint. Nat Rev Rheumatol 2011; **7:** 73-75.
4. **Xavier RJ, Podolsky DK:** Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 2007; **448:** 427-434.
5. **Mesko B, Poliska S, Szegedi A és mtsai:** Peripheral blood gene expression patterns discriminate among chronic inflammatory diseases and healthy controls and identify novel targets. BMC Med Genomics 2010; **3:** 15-28.
6. **Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC és mtsai:** Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev 2014; **13:** 20-23.
7. **Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S és mtsai:** Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. Clin Dev Immunol 2013; **2013:** 631408.
8. Breban M: Gut microbiota and inflammatory joint diseases. Joint Bone Spine 2016; **83:** 645-649.
9. **Sakkas LI, Bogdanos DP:** Multiple hit infection and autoimmunity: the dysbiotic microbiota-ACPA connection in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2018; **30:** 403-409.
10. **Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T és mtsa:** Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. Nat Rev Rheumatol 2010; **6:** 727-730.
11. **Scher JU, Sczesnak A, Longman RS és mstai:** Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. eLife 2013; **2:** e01202.
12. **Chen J, Wright K, Davis JM és mtsai:** An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. Genome Med 2016; **8:** 43.
13. **Salem F, Kindt N, Marchesi JR és mtsai:** Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: Similarities and differences. United European Gastroenterol J 2019; **7:** 1008-1032.
14. **Bellocchi C, Volkmann ER:** Update on the Gastrointestinal Microbiome in Systemic Sclerosis. Curr Rheumatol Rep 2018; **20:** 49.
15. **Mandl T, Marsal J, Olsson P és mtsai:** Severe intestinal dysbiosis is prevalent in primary Sjogren's syndrome and is associated with systemic disease activity. Arthritis Res Ther 2017; **19:** 237.
16. **Szekanecz Z:** Környezeti és életmódi tényezők szerepe rheumatoid arthritisben. Magyar Reumatol 2019; **60:** 4-15.
17. **DeChristopher LR, Uribarri J, Tucker KL:** Intake of high-fructose corn syrup sweetened soft drinks, fruit drinks and apple juice is associated with prevalent arthritis in US adults, aged 20-30 years. Nutrition & diabetes 2016; **6:** e199.
18. **van der Meer JW, Netea MG:** A salty taste to autoimmunity. N Engl J Med 2013; **368:** 2520-2521.
19. **Sharif K, Watad A, Bragazzi NL és mtsai:** Coffee and autoimmunity: More than a mere hot beverage! Autoimmun Rev 2017; **16:** 712-721.
20. **Pedersen M, Jacobsen S, Garred P és mtsai:** Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. Arthritis Rheum 2007; **56:** 1446-1453.
21. **Johansson K, Askling J, Alfredsson L és mtsa, group Es:** Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study. Arthritis Res Ther 2018; **20:** 175.
22. **Pattison DJ, Harrison RA, Symmons DP:** The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review. J Rheumatol 2004; **31:** 1310-1319.
23. **Di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N és mtsa:** Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. Arthritis Res Ther 2014; **16:** 446.
24. **Kallberg H, Jacobsen S, Bengtsson C és mtsai:** Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. Ann Rheum Dis 2009; **68:** 222-227.
25. **Nguyen C, Savouret JF, Widerak M és mtsai:** Resveratrol, Potential Therapeutic Interest in Joint Disorders: A Critical Narrative Review. Nutrients 2017; **9:** 45.
26. **Kroner PT, Tolaymat OA, Bowman AW és mtsai:** Gastrointestinal Manifestations of Rheumatological Diseases. Am J Gastroenterol 2019; **114:** 1441-1454.
27. **Szamosi S, Szekanecz Z, Szucs G:** Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. Rheumatol Int 2006; **26:** 1120-1124.
28. **Scally B, Emberson JR, Spata E és mtsai:** Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. The Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; **3:** 231-241.
29. **Szekanecz Z:** A protonpumpagátló- (PPI) védelem szükségessége nem szteroid gyulladásgátlók alkalmazásakor. Orvostovábbképző Szemle 2012; **10 Suppl:** 1-7.
30. **Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M és mtsai:** Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. Aliment Pharmacol Ther 2016; **43:** 1262-1275.
31. **Szekanecz Z, Nagy Gy (szerk.):** Reumatológia. Medicina, Budapest, 2019.
32. **Sütő G:** A májbetegségek reumatológiai vonatkozásai. In: Szekanecz Z, Nagy Gy (szerk.): Reumatológia. Medicina, Budapest, 2019; 884-886.
33. **Bodolay E:** Autoimmun overlap-szindrómák. In: Szekanecz Z, Nagy Gy (szerk.): Reumatológia. Medicina, Budapest, 2019; 753-761.
34. **Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD:** Risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol 2014; **30:** 168-174.
35. **Lima CA, Lyra AC, Rocha R és mtsa:** Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients. World J Gastrointest Pathophysiol 2015; **6:** 210-218.
36. **Vestergaard P:** Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Minerva Med 2004; **95:** 469-480.
37. **Miheller P, Lorinczy K, Lakatos PL:** Clinical relevance of changes in bone metabolism in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2010; **16:** 5536-5542.
38. **Miheller P, Toth M, Pregun I, Tulassay Z:** Osteoporosis gyulladásos bélbetegségekben. Orv Hetil 2004, **145:** 1045-1051.

39. **Miheller P, Muzes G, Zagoni T és mtsai**: [Improvement of bone metabolism after infliximab therapy in Crohn's disease]. Orv Hetil 2005; **146:** 1477-1480.
40. **Ganji R, Moghbeli M, Sadeghi R és mtsai:** Prevalence of osteoporosis and osteopenia in men and premenopausal women with celiac disease: a systematic review. Nutr J 2019; **18:** 9.
41. **Kocsis D, Toth Z, Csontos AA és mtsai:** Prevalence of inflammatory bowel disease among coeliac disease patients in a Hungarian coeliac centre. BMC Gastroenterol 2015, **15:** 141.
42. **Stazi AV, Trecca A, Trinti B:** Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. World J Gastroenterol 2008; **14:** 498-505.
43. **Szekanecz É, András C, Kiss E és mtsai:** Szisztémás autoimmun kórképekben és immunszuppresszív terápia következtében kialakuló szekunder tumorok. Magyar Immunol 2006; **5:** 10-15.
44. **Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA és mtsai:** Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. Nat Rev Cancer 2013; **13:** 759-771.
45. **Szekanecz Z, Szekanecz E, Bako G és mtsa:** Malignancies in autoimmune rheumatic diseases – a mini-review. Gerontology 2011; **57:** 3-10.
46. **Szekanecz E, Szamosi S, Horvath A és mtsai:** Malignancies associated with systemic sclerosis. Autoimmun Rev 2012; **11:** 852-855.
47. Szekanecz É, András Cs, Kiss E és mtsai: Reumatológiai kórképek és tumorok: paraneoplasiás syndromák. Lege Artis Med 2006; **16:** 749-756.
48. **Szekanecz Z, Szücs G:** Az emésztőrendszer szisztémás amyloidosisa. Magyar Belorv Arch 2017; **70:** 117-126.
49. **Perfetto F, Moggi-Pignone A, Livi R és mtsai:** Systemic amyloidosis: a challenge for the rheumatologist. Nat Rev Rheumatol 2010; **6:** 417-429.

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

A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK TERMÉSZETES LEFOLYÁSA ÉS A KEZELÉS ÚJABB LEHETŐSÉGEI

Dr. Mihály Emese[(1)], Dr. Herszényi László[(2)], Dr. Tulassay Zsolt[(1)]

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(2) Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A gyulladásos bélbetegségek élethosszig tartó kórállapotok, amelyek természetes lefolyása nem kiszámítható. A kórjóslatot számos tényező befolyásolja, ezekből azonban csak a valószínű kórlefolyás becsülhető. A szerzők a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség lefolyásának eddig ismert adatait elemzik. A kórlefolyást a kezelés is befolyásolja. Az újabbak, az integringátlók, az anticitokinek és az új kis molekulájú szerek többsége még a klinikai vizsgálatok szakaszában van, hatékonyságuk megismerése a közeljövőben várható.***

Kulcsszavak: ***gyulladásos bélbetegségek, természetes lefolyás, kórjóslat, integringátlók, anticitokinek, új kis molekulájú szerek***

Mihály E, Herszényi L, Tulassay Z: NATURAL HISTORY AND NEW THERAPEUTIC MODALITIES OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Summary: ***Inflammatory bowel disease is a lifelong condition; which natural course cannot be predicted. The prognosis is influenced by number of factors, from which, however, only a probable course can be estimated. The authors analyze the course of ulcerative colitis and Crohn's disease based on the available data. The course of the disease is also affected by the treatment. More recent integrin and cytokine inhibitors, as well as most of the small-molecules are still in clinical trial phase and their efficacy is expected to be confirmed in the near future.***

Keywords: ***inflammatory bowel diseases, natural history, prognosis, anti-adhesions; anti-cytokines, new small molecules***

Magy Belorv Arch 2020; ***73:*** *238–247.*

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) az utóbbi évtizedben tartósan az érdeklődés előterében állnak. Ezt részben a kialakulásukról feltárt újabb adatok, részben pedig a kezelési lehetőségek bővülése magyarázza. A kutatások új eredményei ellenére azonban még számos, alapvető kérdés megválaszolatlan. A kóreredetben több tényezőt kell figyelembe vennünk, és bár időnként egy-egy szempont átmenetileg fokozott hangsúlyt kap (pl. a dysbiosis), az IBD kialakulását meggyőző, elégséges háttérrel magyarázni nem tudjuk.

A kórképek természetes lefolyásáról és kórjóslatáról közzétett álláspontok elsősorban megfigyeléseken alapulnak. A gyulladásos bélbetegségek élethosszig tartó kórállapotok, természetes lefolyásuk nem kiszámítható. A betegség életformát és életminőséget is tartósan befolyásoló hatása miatt a betegek jogos elvárása az, hogy a tünetek megjelenésekor az életmóddal kapcsolatos jövőkép kialakításához támpontot kapjanak. Ismertek olyan törekvések, amelyek az életkor, a kórképek megjelenési formája, a gyulladás kiterjedése, a betegségtartam, a visszaesések gyakorisága, az első kezelésre adott válasz, a szövődmények megjelenése és számos egyéb szempont mérlegelésével a kórjóslat megítélésére vállalkoztak (*1. táblázat*). Ezek a tapasztalatok azonban az egyes betegek számára nem mindig érvényesíthetők, legfeljebb csak irányultságukban használhatók. Kérdéses az is, hogy a különböző kezelések miképp befolyásolják a hosszú távú kórjóslatot. Ez a kérdés az utóbbi időben különösen előtérbe került, mivel számos olyan új kezelési mód vált elérhetővé, amelyeknek a betegség kialakulásáért felelős tényezőket befolyásoló hatása nem teljes körűen ismert.

A gyulladásos bélbetegségek kialakulásának módja pontosan nem ismert, ezért oki kezelésük sem lehetséges. A két kórkép keletkezésében jelenlegi tudásunk szerint részben azonos, részben hasonló történések is szerepelnek, emiatt kezelésük, bár hangsúlykülönbséggel, de döntően ugyanazokkal a gyógyszercsoportokkal történik (*2. táblázat*).

A kezelés felépítő jellegű: kezdetben a kevesebb mellékhatást okozó gyógyszerek célszerűek, a nagyobb hatásúak csak ezek eredménytelenségekor indokoltak. A kórkép jelentkezésétől, aktivitásától, kiterjedésétől függően azonban esetenként az erre a kezelési

1. táblázat. A gyulladásos bélbetegségek kórjóslati tényezői

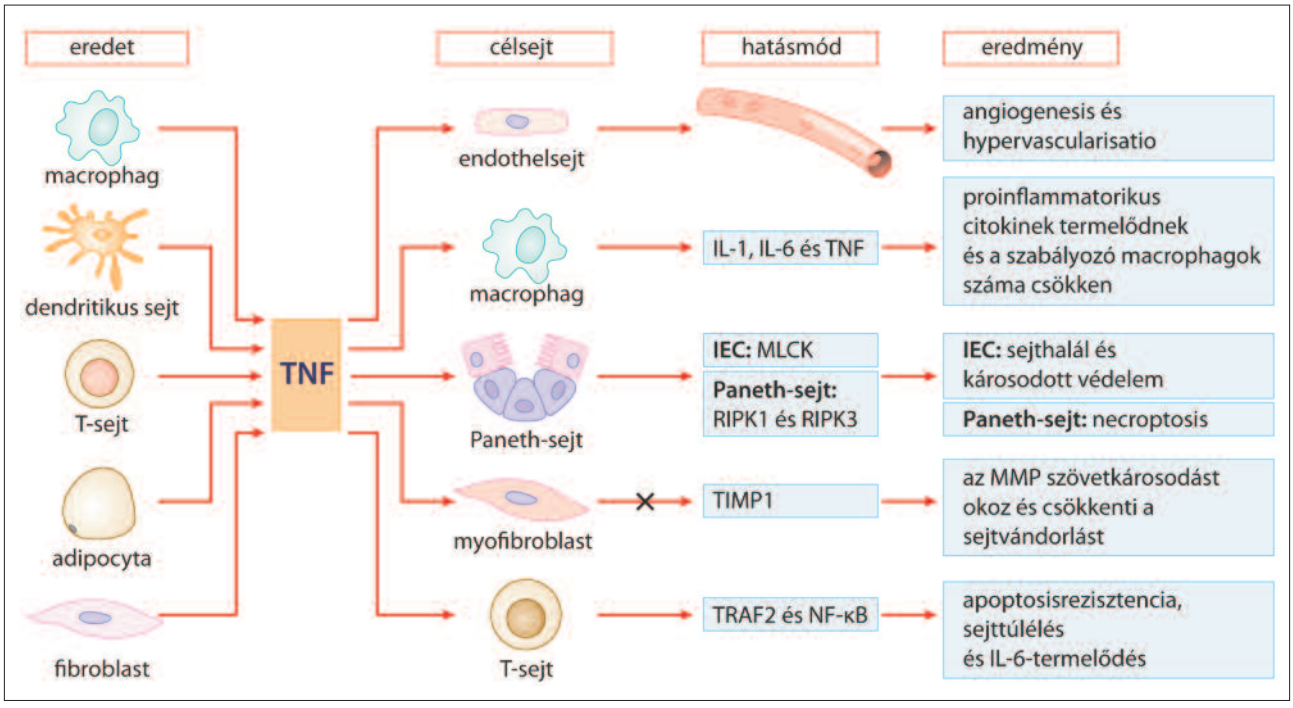
- A betegség kórismétől számított időtartama (>10 év)
- A betegség korábbi lefolyása: korábbi súlyos állapot → kedvezőtlen kórlefolyás
- Korai betegségkezdet: negyvenéves kornál előbbi kezdet → kedvezőtlen kórjóslat
- A betegség kiterjedése: hosszabb bélszakasz érintett → több szövődmény kockázata
- Crohn-betegség viselkedése: sipoly és áthatoló (penetráló) forma → összetettebb kezelés szükséges
- Gyógyszeres kórelőzmény: jelentős szteroidigény → rossz kórjóslat
- Endoszkópos jellemzők: nagyobb pontszámok (SEC-CD, Mayo-score) → kedvezőtlen kórjóslat

2. táblázat. A gyulladásos bélbetegségek kezelésére regisztrált és off label elérhető gyógyszerek

- 5-aminoszalicilátok
  - sulfapiridin
  - mesalazin
- Immunmodulátorok
  - purinanalógok (azathioprin, 6-merkaptopurin)
  - methotrexat
  - ciclosporin, tacrolimus
- Szteroid
  - általános hatású (methylprednisolon)
  - helyi hatás a bélben (budesonid)
- Tumornecrosis-faktor- (TNF-alfa-) gátlók
  - Infliximab
  - Adalimumab
- Integringátló
  - Vedolizumab (anti-alfa4-béta-7)

filozófiára jellemző fokozatosság elvét figyelmen kívül kell hagynunk. A felépítő kezelési módon kívül számos esetben a leépítő jelleg is érvényesülhet.

Az utóbbi évtizedben az IBD ún. biológiai kezelése is széles körűvé vált. A biológiai gyógyszerek élő szervezetek által termelt fehérjemolekulák, amelyek a szervezet működését nem kémiai, hanem biológiai úton, a kórfolyamat egy adott pontján, célzottan befolyásolják. Az összetett kórtani folyamat egyetlen elemére hatnak, amelynek jelentősége a bonyolult hálózatban pontosan



1. ábra. Tumornecrosis-faktor szerepe az IBD kialakulásában (Neurath[1] nyomán)

Gyulladásos bélbetegségben különböző immun- és stromasejtek [macrophagok, dendritikus sejtek (DS), T-sejtek, adipocyták, fibroblastok) nagy mennyiségben termelnek tumornecrosis-faktort (TNF). A TNF a gyulladásos nyálkahártyában számos gyulladást fokozó folyamatot indít el. Ezek a következők: hypervascularisatio és angiogenesis, a macrophagok és a T-sejtek révén gyulladást okozó (proinflammatorikus) citokinek fokozott termelődése, a védekező képesség csökkenése, a bélepithelsejtek (IECS) és Paneth-sejtek apoptosisa, a myofibroblastok részvételével a mátrix-metalloproteinázok (MMPs) termelődésének növelése. A T-sejtek apopotosissal szembeni ellenállását (rezisztencia) fokozza a TNF-jelfogóval összefüggő tényezők 2 (TNF receptor-associated factor 2, TRAF2) és a nukleáris faktor-kappa B (NF-κB) aktivációjával. A TNF-fajlagos antitestek befolyásolhatják az IBD lefolyását számos gyulladást segítő (proinflammatorikus) útvonal gátlásával.

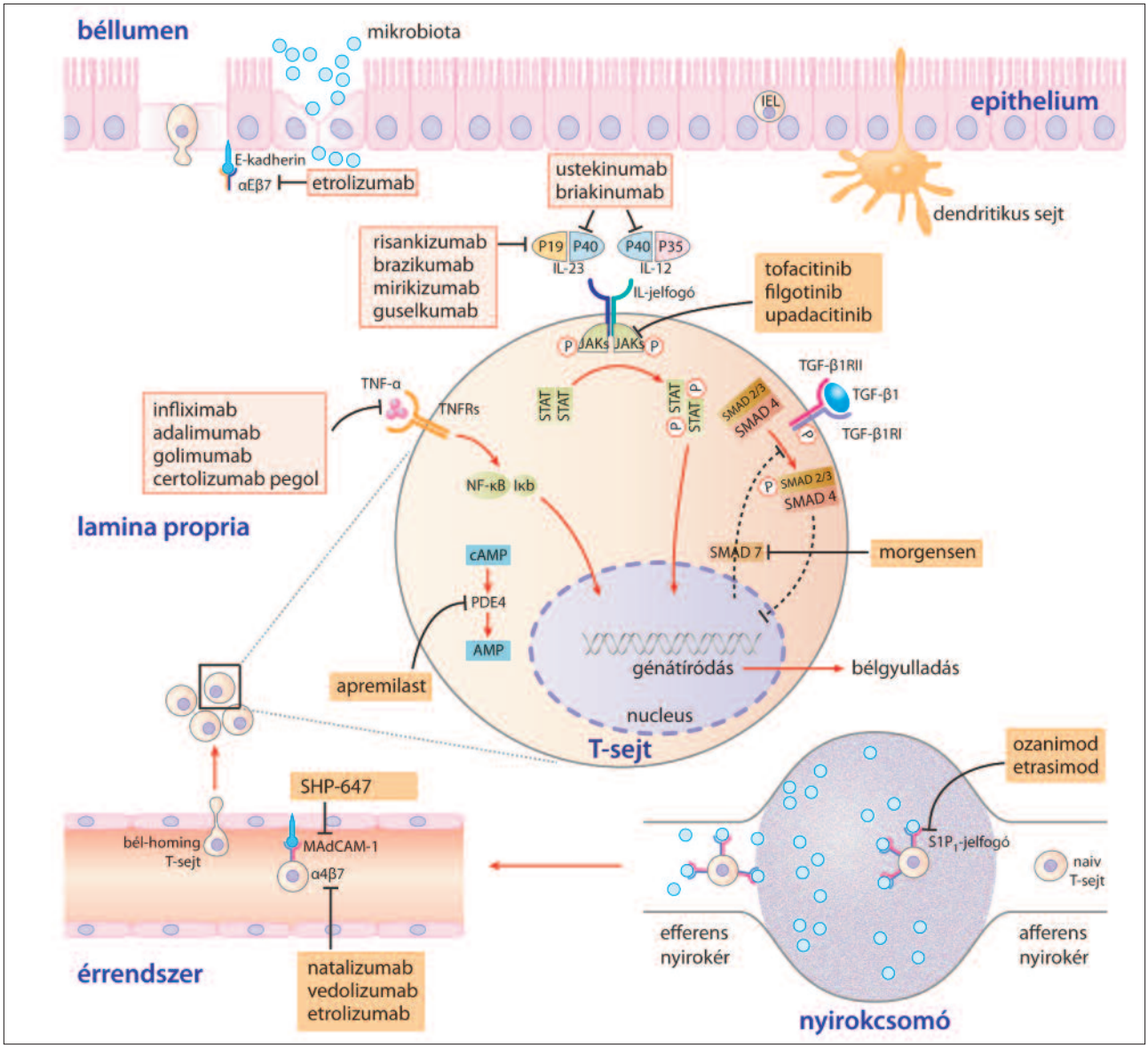
Rövidítések: IL: interleukin, MLCK: myosin light chain kináz, RIPK: receptor-interactin protein kináz, TIMP1: a mátrix-metalloproteináz szöveti gátlója

nem ismert. Az újabb szerekkel számos célpont befolyásolása történik, az eredményekből azonban meggyőző, határozott következtetések egyelőre nem vonhatók le. A placebóval ellenőrzött vizsgálatokban a placebo csoportban ugyanis olykor 40%-ot is meghaladó javulási arány tapasztalható. Ez az adatok visszafogott értékelésének szükségességét különösen alátámasztja.

Az IBD kóreredetét kutató vizsgálatok igazolták, hogy a tumornecrosis-faktor-alfa (TNF-alfa) a gyulladás kialakulásának központi tényezője (*1. ábra*).

A biológiai kezelések közül elsőként az anti-TNF-alfa szerek váltak ismertté.[1–3] IBD-ben jelenleg 4 anti-TNF-kezelés elfogadott (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) különböző javallatokban és módokon (2. táblázat, *2. ábra*). Folyamatosan új molekulák jelennek meg, amelyekről legfeljebb csak kezdeti tapasztalatok ismertek, és a szerek különféle támadáspontja miatt áttekintésük, rendszerezésük is sokszor nehézséget okoz.

A közlemény két kérdés megválaszolására tesz kísérletet. A két gyulladásos bélbetegség természetes



2. ábra. Biológiai (mályvaszín) és kis molekulájú (narancssárga) szerek támadáspontjai gyulladásos bélbetegségekben (Nha[2] nyomán)

Rövidítések: AMP: adenozin-monofoszfát, cAMP: ciklikus adenozin-monofoszfát, IEL: intraepithelialis lymphocyta, IKL: a KB gátlója, IL: interleukin, JAK: Janus-kináz, MadCAM1: nyálkahártya (mucosa) érrendszeri (vascularis) addressin sejtadhezió molekula 1, NF-κB: nukleáris faktor-kappa B, p: foszforiláció, PDE: foszfodiészteráz, S1P: szfingozin-1-foszfát, SMAD: decapentapleg homológ elleni források (mothers against ecapentaplegic homolog), STAT: az átíródás jelzője és aktivátora (signal transduced and activator of transcription), TGF-béta: transforming growth factor-β, TGF-BR: TGF-béta-receptor, TNF-alfa: tumornecrosis-faktor-alfa, TNFR: TNF-receptor

lefolyásáról és lehetséges kórjóslatáról fellelhető adatokat tekinti át, és felvázolja azokat a különböző, új támadáspontú szereket, amelyek közül a jövőben remélhetőleg néhány a kezelés hatékony eszközévé válhat.

Természetes lefolyás, kórjóslat

Colitis ulcerosa

A betegek kb. 80%-ában a kórlefolyást a gyulladásos jelek fellángolásának és mérséklődésének (remisszió) váltakozó szakaszai jellemzik. A fellángolások súlyossága és a tünetmentes időszakok tartama változó, előre nem látható és betegenként eltérő. A kórkép a betegek több mint 50%-ában mérsékelten súlyos, 6-18%-ukban drámai tünetekkel jelentkezik.[4] Az első fellángolás után kezeléssel a panaszok 40–65%-ban enyhíthetők, 5–10%-ban azonban idült betegségállapot alakul ki.[5] Az első súlyos fellángolás miatt a betegek kb. 10%-ában a vastagbél eltávolítása (colectomia) is szükségessé válhat.[6] A colitis ulcerosa jelentkezése utáni évben a betegek kb. 50%-ában a klinikai és morfológiai (endoszkópos) jelek jelentősen enyhülnek (remisszió).[7] Az ezt követő évben a visszaesés (relapszus) valószínűsége kb. 20%. A kórkép aktivitása ezekben a betegekben fokozatosan csökken, bár a betegek 90%-ában heveny fellángolás még 25 évvel a betegség kezdete után is tapasztalható. A betegek kb. 30%-ában bélen kívüli (extraintestinalis) tünetek is megjelennek.[8, 9]

A colitis ulcerosa fellángolását és csendesülését számos tényező (baktérium-, vírusfertőzés, NSAID-, antibiotikumkezelés, dohányzás, stresszhelyzet) segítheti, közülük azonban egyik sem tekinthető biztos kórjelzőnek. A kórkép lefolyását súlyossága és kiterjedése azonban befolyásolja. Azoknak a betegeknek a kórjóslata kedvezőbb, akikben a gyulladás csak a vastagbél distalis részén alakul ki. A colitis ulcerosa megjelenésekor a betegek kb. 1/3-ában csak a rectum, 1/3-ában a bal colonfél, míg további kb. 30%-ukban a teljes vastagbél (pancolitis) érintett. A felnőttek rectumában a gyulladás mindig jelen van, bár ritkán csak szövettani vizsgálattal mutatható ki.[5] A proctitises esetek kb. 10–30%-ában, 10 éves kórlefolyás során, a gyulladás orális irányba is terjedhet, és kb. 20 év betegségtartam után pancolitis alakulhat ki. A teljes vastagbél gyulladásakor (pancolitis) az ileum utolsó néhány centimétere is érintett lehet („backwash ileitis"), a fekélyek azonban felszínesek, nem mélyek, szűkület és sipoly nem alakul ki. A pancolitis kiterjedésének csökkenése igen ritka.

A vastagbél eltávolításának szükségessége a kórkép első évében a leggyakoribb (kb. 10%), a másodikban (kb. 3%) és a további években (1%) ritkább, és elsősorban pancolitisben válik indokolttá.[10]

Colitis ulcerosában a vastagbélrák kockázata fokozott, amelyet számos tényező befolyásol (*3. táblázat*). Tíz év betegségtartam után a rák kialakulásának valószínűsége 10%, amely évente 0,5–1%-kal nő.[11] Kiterjedt vastagbélgyulladásban a rák kockázata ötször nagyobb, mint körülírt, csak a bal colonfelet érintő gyulladásban. A rosszindulatú átalakulás kockázata rendszeres szövettani és endoszkópos ellenőrzést igényel. Az ellenőrzés legfontosabb célja a dysplasia, a tumoros jellegű nyálkahártya felismerése és eltávolítása, amely a nyálkahártyában már jelen lévő vagy kialakuló daganat legfontosabb jelzője. A dyplasia fokozatokra osztható (kis, ill. nagy fokozatú; low grade, high grade). Az osztályozást azonban több tényező nehezíti: mértékének megítéléséhez nem ismertek olyan pontos, számszerű (gold standard) feltételek (pl. a kóros megjelenésű sejtek vagy sejtek/magok, vagy az érintett crypták aránya), amelyek alapján a szöveti eltérés biztonsággal osztályozható lenne. A dysplasia szövettani felismerését nehezíti az aktív gyulladás, a megnagyobbodott crypták, a fokozott crypták, a rectum follicularis gyulladása és a szövettani feldolgozás folyamata is. A biztos kórismét ezért csak gyakorlott patológusok együttes véleménye alapján fogadhatjuk el. A kórisme biztonsága a feldolgozott biopsziák számától is függ. A dysplasia igazolása 90%-os valószínűséggel 33 mintából lehetséges, míg 95% csak 64 biopszia elemzésével érhető el.

3. táblázat. A colitis ulcerosában (UC) kialakuló vastagbélrák kockázati tényezői

- Betegség időtartama
- Betegség kiterjedése
- A gyulladás súlyossága
- Primer sclerotizáló cholangitis egyidejű jelenléte
- Vastagbélrák a családi kórelőzményben
- Életkor a kórisme idején
- Pseudopolypusok jelenléte
- „Backwash ileitis" kialakulása (?)

A colitis ulcerosában szenvedő betegek 90%-a 10 év betegségtartam után is megőrzi munkaképességét, az idült állapot azonban rontja az életminőséget.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség a betegek kb. 25%-ában a 20. életév körül jelentkezik. A kórisme utáni első évben az újbóli fellángolás (visszaesés) esélye 50%, amelyből 10% idült betegségállapotba torkollik.[12] Aktív kórképet többnyire a következő évben is aktív betegségállapot követi, míg elcsendesült tünetek 80%-ban egy újabb panaszmentes esztendőt valószínűsítenek. A kórismét követő első 4 évben a betegek 22%-a tünetmentes, 25%-ukban a betegség aktív, míg 53%-ban aktív és elcsendesült időszakok váltakoznak. Ha a betegség az első 3 évben aktív, várható, hogy a következő néhány évben ez nem változik.[4, 5] A betegség lefolyása a gyulladás elhelyezkedésétől is függ.[13] A Crohn-betegség

kialakulásának helye többnyire állandó, szemben a colitis ulcerosával, amelyben a gyulladás elhelyezkedése változhat. Az ileum Crohn-betegsége 10 év múlva kb. 20%-ban a vastagbélben is megjelenhet, a coloné pedig hasonló arányban a vékonybélben is. A vastagbél érintettsége esetén a tünetek kifejezettebbek és a bélen kívüli megjelenési forma is gyakoribb, míg az ileum betegsége néhány évig nem okoz lényeges panaszt.[9]

A vékonybél Crohn-betegsége már az első évben súlyos szövődményekkel járhat: sipoly, tályog, szűkület alakulhat ki. A különböző eltérések egymással párhuzamosan, sőt ugyanazon a bélszakaszon is megjelenhetnek. Vastagbélérintettség esetén szövődmények akár évekig nem alakulnak ki.[9]

A Crohn-betegség megjelenési formája (fenotípus) a kórlefolyás során változhat. Az első években a kiterjedtebb gyulladás a gyakoribb, míg 2-3 évtized után az átfúródó (penetráló) és a szűkítő (strictura) forma is előtérbe kerül.[14] Végbél körüli (perianalis) eltérések a Crohn-betegek 20–30%-ában alakulnak ki, 15–20%-ukban sipoly jelenik meg. A sipoly a vastagbél elhelyezkedésű kórképekben kétszer gyakoribb, mint az ileum érintettségében.[14]

A tünetek és a bél anatómiai károsodásának formája nem függ össze. Szűkület és sipoly hosszú, viszonylag panaszmentes időszakban is kialakulhat, míg a szövődménymentes ileitis gyakran okoz visszatérő hasi fájdalmat és általános tüneteket.[14]

A súlyos anatómiai károsodások a betegek jelentős részében gyógyszeres kezeléssel nem befolyásolhatók. A szűkület endoszkópos tágítással mérsékelhető ugyan, a különböző megjelenési formák párhuzamos, egyidejű jelenléte miatt azonban legtöbbször műtétre kényszerülünk.

Húsz év betegségtartam során a Crohn-betegek 70–80%-ában történik műtét, legtöbbször az érintett bélszakasz eltávolítása.[15, 16] Tíz éven belül a betegek kb. 30%-ában újabb műtét szükséges a szövődmények kiújulása miatt.[12, 17] A már nem visszafordítható, súlyos anatómiai szövődmények kialakulása előtt alkalmazott erőteljes immunszuppresszív, illetve biológiai kezelés csökkentheti a műtétet szükségessé tevő állapotok kialakulásának arányát.

A Crohn-betegség rosszindulatú elfajulásának kockázata a betegségtartam és az eltérés elhelyezkedésének függvénye. A kórisme utáni első 10 évben a kockázat növekedése 2,9%, amely 20 (5,6 %), illetve 30 (8,3 %) év elteltével fokozatosan nő. Crohn-colitisben a vastagbélrák kockázatának növekedése megegyezik a colitis ulcerosában tapasztaltakkal.[17]

Az ileum érintettségében a vastagbélrák kialakulásának esélye nem különbözik az átlagos népességétől. A vékonybél rosszindulatú daganata Crohn-betegségben ritkán alakul ki. Mivel azonban ez a rák az átlagos népességben is kivételes ritkaság, a kockázatot célszerű észben tartani.

Vastagbél-elhelyezkedésben a szűrés és az ellenőrzés szükségessége nem különbözik a colitis ulcerosa esetén folytatott gyakorlattól. Az ún. bélelkerülő (diverziós) műtétek után kialakult új anatómiai helyzet kedvez a vastagbélrák kialakulásának.

A Crohn-betegségben szenvedők halálozása meghaladja az egészséges átlagos népességét (viszonylagos kockázat: 1,52). A nagyobb kockázat oka elsősorban a műtétet is igénylő szövődmények nagyobb száma, a fertőzés, a műtét utáni malnutritio és a bél csonkolásával járó fokozott esendőség.[18]

A kezelés új lehetőségei

A közeljövő kezelésében szóba jövő molekulák hatásmódjuk alapján három csoportba sorolhatók (*4. táblázat*):

- integringátlók,
- anticitokin molekulák,
- kis molekulájú szerek.

Integringátlók

Az antiintegrin szerek a fehérvérsejtek vándorlását gátolják a gyulladás helyére. Az integrinek transzmembrán jelfogók, amelyek számos sejtben megtalálhatók, és szerepük a sejtvándorlásban (migráció), kitapadásban (adhézió) és jeltovábbításban (signaling) elsődleges.

Az alfa-4-integrin és a sejtadhéziós molekula kölcsönhatásának gátlásával az antiintegrinek megakadályozzák a gyulladásos sejtek vándorlását a gyulladás helyére, és megelőzik a gyulladásos folyamat állandósulását. E szerek tehát nem a citokinmediátorok gátlásával, hanem a fehérvérsejt-migráció bénításával hatnak. Hatásuk lassan alakul ki (colitis ulcerosában 12–16 hét, Crohn-betegségben 16–24 hét).

A béta-7-integrin gátolja a fehérvérsejtek endothelhez tapadását, ezáltal megelőzi vándorlásukat a környező szövetekbe. A gyulladásos bélbetegségek kezelésében öt antiintegrin vált ismertté, ezek közül egy súlyos mellékhatás miatt már nem használatos:

Natalizumab: Rekombináns, humanizált monoklonális antitest (IgG4), amely az integrinmolekula alfa-4-alegységéhez kötődik.[19] Az IBD kezelésében azonban nem használatos, mivel alkalmazásakor progresszív, végzetes, többgócú leukoencephalopathia is kialakult.[20]

Vedolizumab: Alfa-4-béta-7-integrin-antagonista, humanizált monoklonális ellenanyag, csak a bélben hat, nem immunszuppresszív hatású. Fajlagosan az alfa-4-béta-7-integrinhez kötődik, fő kötőfehérjéje a szövetfajlagos kitapadási molekula (mucosa vascular addressin cell adhesion molecule 1, MAdCAM-1). Mindkét gyulladásos bélbetegségben hatékony, iv. adható, testsúlytól független 300 mg adagban. Bélfajlagossága révén biztonságos szernek bizonyult, nasopharingitisen és sinusitisen kívül egyéb mellékhatása nincs.[21, 22]

Etrolizumab: Humanizált IgG1 monoklonális ellenanyag, amely az alfa-4-béta-7- és az alfa-E-béta-7-

4. táblázat. A gyulladásos bélbetegségek különböző hatásmódú újabb kezelési lehetőségei

Gyógyszercsoport	Molekula	Hatásmód	Eddigi vizsgálatok javallatai	Irodalom
Integringátlók	Natalizumab+	Antiintegrin (α4-alegység)	visszavonva	19, 20
	Vedolizumab+	Antiintegrin (α4β-alegység)	UC, CD	21, 22
	Etrolizumab+	Antiintegrin (β7-alegység)	UC, CD	23, 24
	SHP-647++	Anti-MAdCam-1	UC, CD	25
	Adrilumab	Antiintegrin (α4β-alegység)	UC, CD	26, 27, 28
Anticitokin molekulák	Ustekinumab++	Anti-IL-12/IL-23 (p40)	UC, CD	29, 30, 31
	Risankizumab++	Anti-IL-23 (p19)	CD	32
	Brazikumab++	Anti-IL-23 (p19)	CD	33
	Mirikizumab+	Anti-IL-23 (p19)	CD	36
	Guselkumab++	Anti-IL-23 (p19)	folyamatban	35
	Briakinumab++	Anti-IL-12/IL-23 (p40)	visszavonva	37
Kis molekulájú szerek	Tofacitinib	JAK1/JAK3 gátló	UC, CD	45, 46
	Filgotinib	JAK1-gátló	CD	47
	Upadacitinib	JAK1-gátló	UC, CD	48, 49
	Peficitinib	JAK1-gátló	UC	50
	Mongersen	SMAD7 antisense oligonukleotid	CD	51, 52
	Apremilast	PDE-gátló	UC	55
	Ozanimod	S1P-receptor-modulátor	UC, CD	58
	Etrasimod	S1P-receptor-modulátor	UC	59
	Amiselimod	S1P1/S1P5 agonista	CD	60
	Laquinimod	Th1- és Th17-sejt-szupresszió	CD	63

Rövidítések: CD: Crohn-betegség, IL: interleukin, JAK: Janus-kináz, MAdCAM-1: mucosal addressin cell adhesion molecule-1, PDE: foszfodiészteráz, S1P: szfingozin-1-foszfát, SMAD: mothers against decapentaplegic homolog, UC: colitis ulcerosa
+: kiméra monoklonális antitest
++: humanizált monoklonális antitest

integrin béta-7-alegységének antagonistája. Kötőfehérjéje a MAdCAM-1 (alfa-4-béta-7) és az E-kadherin (alfa-E-béta-7). Az etrolizumab gátolja a nyálkahártya lympho-cytaforgalmát és az epitheliumban a fehérvérsejtek felszaporodását. Hatásosságát mindkét gyulladásos bélbetegségben II., III. fázisú klinikai vizsgálatok igazolták.[23, 24]

SHP-647: Humanizált monoklonális antitest, amelynek célpontja a szövetfajlagos kitapadási molekula kötőfehérjéje (MAdCAM-1), amely elsődlegesen a venulák endotheljén fejeződik ki és a bélben a lymphocyták felszaporodásért felelős. Mindkét gyulladásos bélbetegségben III. fázisú klinikai vizsgálatokban tanulmányozzák hatékonyságát.[25]

Adrilumab: Humanizált monoklonális IgG_2 antitest, amely fajlagosan kötődik az alfa-4-béta-7-heterodimerhez. Szerkezetileg a vedolizumabhoz hasonló, de subcutan adható.[26] Mindkét gyulladásos bélbetegségben történt II. fázisú vizsgálat olyan betegekben, akik immunszuppresszióval és TNF-alfa-antagonistával nem jutottak remisszióba. Az adrilumabbal kezeltek indukciós szakaszának eredményei jelentősen meghaladták a placebo csoportét.[27, 28]

A TNF-alfa gátlása immunszuppressziót vált ki, a bélszelektív integrin gátlása viszont nem befolyásolja a bélen kívüli immunválaszt.

Anticitokin molekulák

A szerzett immunválasz kulcslépése a CD4+ T-lymphocyta differenciálódása Th1, Th2, Th17 vagy szabályozó (regulátoros szuppresszor) T-sejt irányába. Ebben az IL-12 és IL-23 citokinek kulcsszerepet játszanak, amelyek a dendritikus sejteken és a macrophagokon fejeződnek ki, és gyulladásos bélbetegségben a bélnyálkahártyában felszaporodnak. Az IL-12 és Il-23 dimer fehérjék, amelyek p40-alegysége közös. Ennek a p40-alegységnek az antagonistája az *ustekimumab*, amely humán IgG1-típusú ellenanyag, és amely a p40-hez kötődve meg-akadályozza annak kapcsolódását az IL-12R-béta-1 jelfogóhoz, megakadályozva az immunsejtek aktivitását.

Az *ustekinumab* hatékony aktív Crohn-betegség tüneteinek enyhítésére és a remisszió elérésére.[29, 30] Első-, illetve másodvonalbeli biológiai kezelésként is alkalmazható. A kezdeti testsúly alapján meghatározott iv. infúzió után, subcutan adható, 8 hetenként 90 mg adagban. Az ustekinumab a proinflammatorikus citoki-

nek gátlása révén a bélen kívüli tüneteket is befolyásolja.[31] Az egyéb anticitokin molekulák (2. táblázat) hatékonyságát még II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban ellenőrzik.

Az IL-23-ellenes, humanizált IgG1 monoklonális antitestek a risankizumab, brazikumab, *guselkumab*, amely a citokin p19-alegysége ellen irányul.[32–35] Hasonló hatású a *mirikizumab* is, amely kiméra monoklonális antitest.[36] A guselkumabbal még nem fejeződtek be a klinikai vizsgálatok, a risankizumab, a brazikumab és a mirikizumab a Crohn-betegség indukciós és fenntartó kezelésében egyaránt hatásosnak bizonyult a placebóval szemben.

A *briakinumab* (anti-IL-12/IL-23) az ustekinumabhoz hasonló hatású humanizált monoklonális antitest, amely az IL-12 és IL-23 közös p40 alegységének antagonistája.[34] A Crohn-betegségben végzett kezelés kedvezőtlen interim eredményei miatt a vizsgálatot nem folytatták.[34, 37]

A *brodalumab* (anti-IL-17RA) humanizált monoklonális antitest, amely számos IL-17 (IL-17A; IL-17F; IL-17A/F heterodimer) biológiai aktivitását gátolja közös alegységük (IL-17RA) bénításával. Crohn-betegség kezelésében kedvezőtlen eredményeket tapasztaltak, ezért a szer további vizsgálatát felfüggesztették.[38]

Új kis molekulájú szerek

A kis molekulájú szerek 500 daltonnál kisebbek, előállításuk kémiai úton történik, szerkezetük ismert. A biológiai kezeléstől eltérő célpontokra hatnak: az IBD kialakulásában jelentős, sejten belüli jelátviteli utakat károsítják. Nem fehérje természetű anyagok, immunválaszt nem serkentenek, amelynek révén időszakos (intermittáló) használatuk is lehetséges antitest képződése és hatásvesztés nélkül. Rövid hatásúak és szájon át is adhatók.[39–42]

Janus-kináz-gátló

A citokinek hatása a sejtmembránon lévő jelfogójukhoz kötődve jelenik meg. A kötődés lényeges eleme a kináz enzimek aktiválása (*3. ábra*). Számos citokin jelátvitele a Janus-kinázok (JAK) segítségével történik. A JAK enzimek a tirozin fehérje kinázokhoz tartoznak. Négy jelfogóhoz kapcsolódó JAK enzim ismert [JAK1, -2, -3 és a tirozinkináz-2 (TYK2)].

A JAK enzimek foszforilálás révén aktívvá válnak. Az aktivált enzimek foszforilálják a DNS-kötő fehérjéket (signal transducer and activator of transcription, STAT), amelyek dimerizálódva a sejtmagba vándorolnak és a génátíródást szabályozzák. A génkifejeződés módosulása citokintermelődéshez vezet (3. ábra). Az IBD kialakulásában ezen a módon a következő citokinek vesznek részt: IFN-gamma, IL-2, IL-6, IL-12, IL-23.[43, 44]

A tofacitinib nem szelektív JAK-gátló, elsősorban a JAK1 és JAK3 gátlásában vesz részt, és III. fázisú vizsgálatban középsúlyos és súlyos colitis ulcerosában, valamint Crohn-betegségben egyaránt hatékonynak bizonyult mind a kezdeti, mind a fenntartó kezelésben.[45, 46]

A *filgotinib* és az *upadacitinib* JAK1-gátlók, amelyek a II. fázisú vizsgálatok szerint a Crohn-betegség kezdeti és fenntartó kezelésében egyaránt hatásosak.[47, 48] Az *upadacitinib*bal colitis ulcerosában is biztató eredményeket tapasztaltak.[49]

Peficitinib szájon át adható JAK-gátló, amely mindhárom jelfogóhoz kapcsolódik. A colitis ulcerosában napi 75 mg-mal történt II. fázisú vizsgálat kedvezőbb arányú klinikai választ, remissziót és nyálkahártya-gyógyulást igazolt a placebóhoz viszonyítva.[50]

Mongersen (SMAD7-gátló)

A TGF-béta-1 immunszabályozó, gyulladásgátló citokin, amelynek hatását a SMAD7 fehérje gátolja (2. ábra).

A mongersen szájon át adható antisence oligonukleotid, amely a SMAD7 hírvivő RNS-hez fajlagosan kötődik, akadályozva az átíródását, és ezáltal a TGF-béta-1 jelátvitel növekszik (2. ábra). A mongersennel Crohn-betegségben nyert adatok nem egyértelműek, további elemzést igényelnek.[51, 52]

Foszfodieszteráz-4-gátló (PDE4)

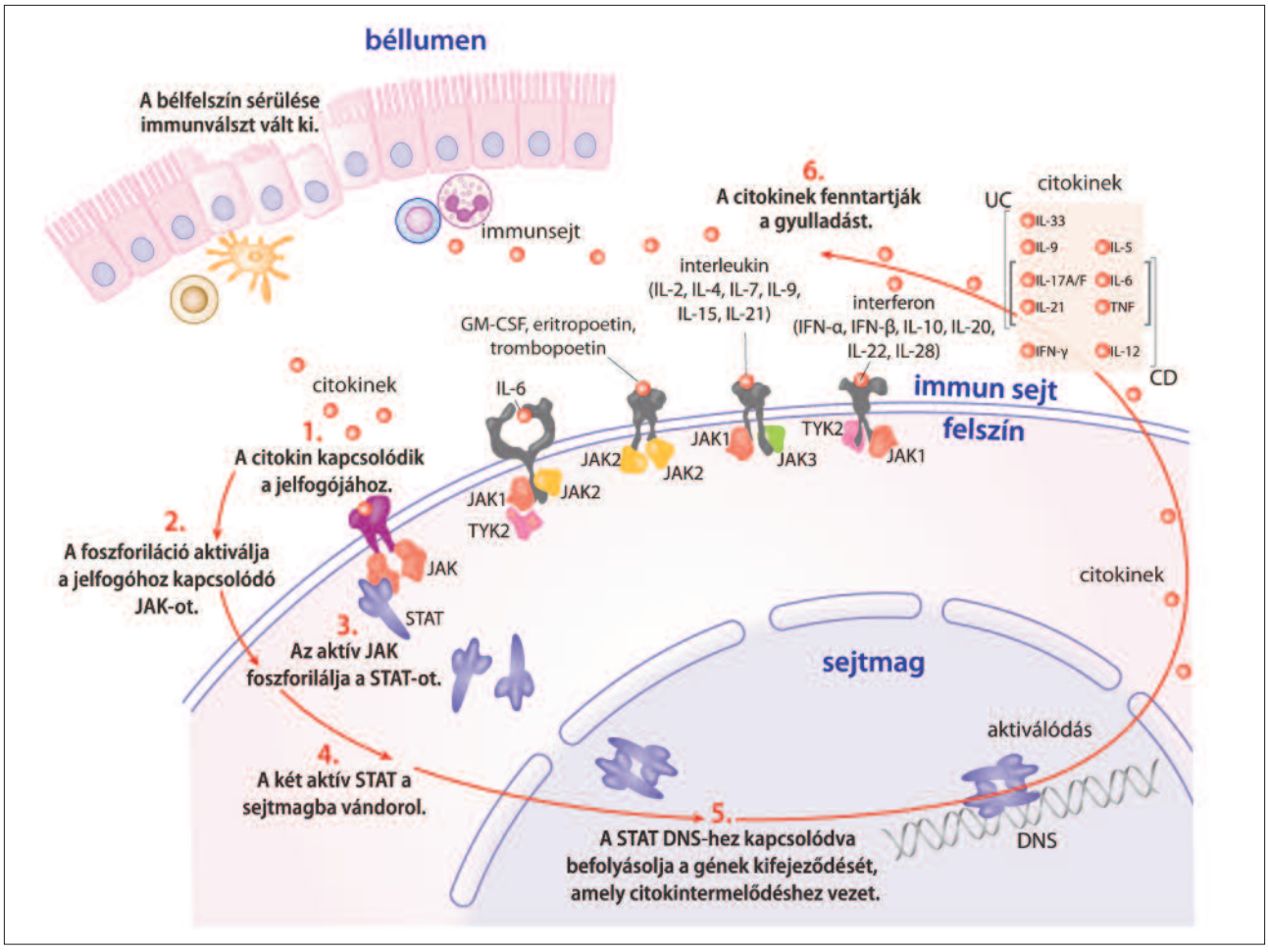
A foszfodieszteráz enzimek különböző sejttípusokban, így a gyulladásos sejtekben is katalizálják a 3,5-cAMP lebontását, és ezzel a gyulladásos kaszkád kialakulását, több citokin termelődését (2. ábra).

A sejten belüli cAMP-koncentrációt a PDE gátlása növeli, és ezzel számos proinflammatorikus citokin (pl. TNF, IL-12, IL-17, IL-23) termelődése csökkenthető.[53] Ezért ezt az enzimet gátló szerek a gyulladásos betegségek kezelésének figyelemre méltó eszközei lehetnek. A *tetomilast* II. és III. fázisú vizsgálatokban azonban nem bizonyult hatékonynak a colitis ulcerosa befolyásolására.[54] Az *apremilas* a PDE4 enzimet gátolja; hatékonysága 2. fázisú vizsgálatban, colitis ulcerosában nem bizonyult meggyőzőnek.[55] A tünetek 12 hét kezelés után viszonylag kevés betegben csökkentek (klinikai remisszió) az apremilas különböző (30, ill. 40 mg) adagjaival (31,6%, ill. 21,8%). E tünetmentes időszak 52 hét kezeléssel a betegek kevesebb mint 40%-ában állandósult.[55]

Szfingozin-1-foszfát jelfogó (S1P) modulátorok

Az S1P jelfogók számos immunológiai folyamatot befolyásolnak, így a lymphocytáknak a perifériás nyirokszervekből történő kiáramlását is.[56, 57] Az $S1P_1$ altípusú jelfogón keresztül befolyásolható a lymphocytáknak a nyirokcsomókban való megtelepedése, és megakadályozható, hogy a sejtek a keringésbe és a gyulladt szövetekbe áramoljanak (2. ábra).

A fingolimod szív- és érrendszeri, valamint májkárosító hatásai miatt háttérbe szorult. A szájon át adható *ozanimod* vizsgálata mindkét gyulladásos bélbetegség-



3. ábra. A Janus-kinázok részvétele a bélgyulladás kialakulásában

A bélfelszín sérülése immunválaszt, citokintermelődést vált ki, amely elindítja a gyulladásos folyamat különböző lépéseit (1–6).

Rövidítések: JAK: Janus-kináz, TYK: tirozinkináz, IL: interleukin, TNF: tumornecrosis-faktor, STAT: az átíródás jelzője és aktivátora (signal transducer and activator of transcription), DNS: dezoxiribonukleinsav, GM-CSF: granulocyta–monocyta kolóniastimuláló faktor

ben kedvező kezdeti eredményekkel járt.[58] Az ozanimodhoz hasonló *etrasimod* hatását colitis ulcerosában vizsgálták. Második fázisú vizsgálatban a szer 2 mg/nap adagban a placebónál kedvezőbbnek bizonyult.[59]

Amiselimod $S1P_1/S1P_5$ agonista, Crohn-betegekben történő második fázisú vizsgálatának eredménye még nem ismert.[60]

Kis molekulájú anticitokin

Laquinimod per os adható kis molekulájú gyulladásgátló, amely a proinflammatorikus citokinek gátlásával hat. A szer a Th1 és Th17 sejtek termelődését csökkenti és Th2 típusú immunválaszt vált ki.[60–62] Crohn-betegekben végzett második fázisú vizsgálatban 0,5 mg laquinimod a remisszió elérésében a placebónál jelentősen hatékonyabbnak bizonyult (48,3% vs. 15,9% remisszió).[63]

Egyéb lehetséges kezelési módok

Különböző támadáspontú szerek együttese: a gyulladás kialakulásának folyamatában különböző útvonalak párhuzamos befolyásolása elméletileg növelheti a kezelés hatékonyságát. A különböző támadáspontú szerek együttes hatásáról egyelőre csak esetismertetések számolnak be. Crohn-betegségben anti-TNF alfa, integringátló vedolizumab és az immunmodulátor methotrexat együttesével történik klinikai vizsgálat.[64, 65]

A székletátültetés szerepét elsősorban colitis ulcerosában vizsgálták. Az eredmények a kezelés hatásosságára utalnak, bár számos kérdés még megválaszolatlan.[66]

Őssejtátültetés. Haemopoeticus őssejt átültetés Crohn-betegségben eddig nem járt meggyőző eredménnyel. A mesenchymalis őssejtek átültetése (MSCT) immunszabályozó rendszert és szövetregenerációt segítő hatása miatt colitis ulcerosában és Crohn-betegségben egyaránt szóba jöhet. Az eddigi eredmények arra utalnak, hogy a helyileg adott autológ MSCT

a perianalis sipolyok kezelésének hatékony és biztonságos módja.[67]

Irodalom

1. **Neurath MF:** Cytokines in inflammatory bowel disease. Nature Reviews Immunology 2019; **14:** 329-346.
2. **Nha Soo Young, Moon W:** Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease 2019; GUT and Liver; Published online June 17.
3. **Paramsothy S, Rosentein AK, Mehandru S és mtsai:** The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. Mucosal Immunology 2018; Published online June 15.
4. **Latella G, Papi C:** Crucial steps in the natural histology of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2012; **18:** 3790-3799.
5. **Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P és mtsai:** Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2011; **140:** 1785-1794.
6. **Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I és mtsai:** Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). Inflamm Bowel Dis 2006; **12:** 543-550.
7. **Froslie KF, Jahnsen J, Moum BA és mtsai:** Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. Gastroenterology 2007; **133:** 412-422.
8. **Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P és mtsai:** Frequency and risk factors for extraintestinal manifestation in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. Am J Gastroenterol 2011; **106:** 110-119.
9. **Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF és mtsai:** Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. Inflamm Bowel Dis 2011; **11:** 471-478.
10. **Langholz E, Munkholm P, Davidsen M és mtsai:** Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology 1994; **107:** 3-11.
11. **Langholz E, Munkholm P, Davidsen M és mtsai:** Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 1992; 103:1444-1451.
12. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M és mtsai: Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. Scand J Gastroenterol 1995; **30:** 699-706.
13. **Silverberg M., Satsangi J, Ahmad T és mtsai:** Toward and integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2005; **19:** 1A-32A.
14. **Louis E, Collard A, Oger AF és mtsai:** Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. Gut 2001; **49:** 777-782.
15. **Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L és mtsai:** Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. Gut 2005; **54:** 237-241.
16. **Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF és mtsai:** The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol 2010; **105:** 289-297.
17. **Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I és mtsai:** Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; **7:** 972-980.
18. **Loly C, Belaiche J, Louis E:** Predictors of severe Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 2008; **43:** 948-954.
19. **Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN és mtsai:** Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. Gastroenterology 2007; **132:** 1672-1683.
20. **Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ és mtsai:** Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. N Engl J Med 2005; **353:** 375-381.
21. **Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G és mtsai:** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naive to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. Inflamm Bowel Dis 2017; **23:** 97-106.
22. **Feagan BG, Rubin DT, Danese S és mtsai:** Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonist. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; **15:** 229-239.
23. **Vermeire S, O'Byrne S, Keir M és mtsai:** Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet 20114; **384:** 309-318.
24. **Selinger C, Sandborn W, Panes J és mtsai:** OTU-003 Etrolizumab as induction therapy in moderate to severe Crohn's disease: results from bergamot cohort 1. Gut 2018; **67 (Suppl 1):** A53-A53.
25. **Vermeire S, Sandborn WJ, Danese S és mtsai:** Anti-MAdCAM antibody (PF-00547659) for ulcerative colitis (TURANDOT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; **390:** 135-144.
26. **Argollo M., Fiorino G., Hindryck P és mtsai:** Novel therapeutic targets for inflammatory bowel disease. J Autoimm 2017; **85:** 103-116.
27. **Sandborn WJ és mtsai:** Efficacy and safety of abrilumab (AMB 181/MEDI 7183) therapy for moderate to severe Crohn's disease. Gastroenterology 2017; **152 (5 Supplement 1):** S598.
28. **Sandborn WJ és mtsai:** Efficacy and safety of abrilumab in subjects with moderate to severe ulcerative colitis: results of a phase 2B, randomized, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled study. Gastroenterology 2017; **152 (5 Suppl 1):** S198.
29. **Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C és mtsai:** Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2016; **375:** 1946-1960.
30. **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C és mtsai:** Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. Aliment Pharmacol Ther 2018; **48:** 65-77.
31. **Amiot A, Filippi J, Abitbol V és mtsai:** Effectiveness and safety of ustekinumab induction therapy for 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID multicentre real-world cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2020; **S1:** 1039-1046.
32. **Feagan BG, Panés J, Ferrante M és mtsai:** Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: an open-label extension study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; **3:** 671-680.
33. **Sands BE, Chen J, Feagan BG és mtsai:** Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate to severe Crohn's disease: A phase 2a study. Gastroenterology 2017; **153:** 77-86.
34. **Ma C, Panaccion R, Khanna R és mtsai:** IL12/23 or selective IL23 inhibition for the management of moderate-to-severe

Crohn's disease? Best Bractice & Research Clin Gastroenterol 2019; **38-39:** 101-104.
35. **Markham A:** Guselkumab: First Global Approval. Drugs 2017; **77:** 1487-1492.
36. **Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandan BR és mtsai:** Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2020; **158:** 537-549.
37. **Pannacione R, Sandborn WJ, Gordon GL és mtsai:** Briakinumab for treatment of Crohn's disease: results of a randomized trial. Inflamm Bowel Dis 2015; **21:** 1329-1340.
38. **Targan SR, Feagan B, Vermeire S és mtsai:** A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of brodalumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2016; **111:** 1599-1607
39. **White JR, Philips F, Monaghan T és mtsai:** Review article: novel oral-targeted therapies in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2018; **47:** 1610-1622.
40. **Duijvestein M, Battat R, Vande C és mtsai:** Novel therapies and treatment strageies for patients with inflammatory bowel disease. Curr Treat Options Gastroenterol 2018; **16:** 129-146.
41. **Danese S, Fiorino G, Biroulet-Peyrin L:** Positioning therapies in ulcerative colitis. Clin Gastr Hepat 2020; **18:** 1280-1290.
42. **Nguyen NH, Singh S, Sandborn WJ:** Positioing Therapies in the Management of Crohn's disease. Clin Gastr Hep 2020; **18:** 1268-1279.
43. **De Vries LC, Wildenber ME, De Jong WJ és mtsai:** The future of Janus kinase inhibitor sin inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2017; **11:** 885-893.
44. **Olivera P, Danese S, Biroulet-Peyrin L:** JAK inhibition in inflammatory bowel disease. Expert Rev Clin Immunol 2017; **13:** 693-703.
45. **Sandborn WJ, Su C, Sands BE és mtsai:** Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2017; **376:** 1723-1736.
46. **Panes J, Sandborn WJ, Schreiber S és mtsai:** Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. Gut 2017; **66:** 1049-1059.
47. **Vermeire S, Schreiber S, Petryka R és mtsai:** Clinical remission in patients with moderate-to severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, dobule-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2017; **389:** 266-275.
48. **Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J és mtsai:** Efficacy of upadacitinib in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis. Gastroenterology 2020; **158:** 2139-2149.
49. **Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV és mtsai:** Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized trial of patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2020; **158:** 2123-2138.
50. **Sand BE, Sandborn WJ, Feagan BG és mtsai:** Peficitinib, an oral janus kinase inhibitor, in moderate-to-severe ulcerative colitis: results from a randomised, phase 2 study. J Crohns Colitis 2018; **12:** 1158-1169.
51. **Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S és mtsai:** Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. N Engl J Med 2015; **372:** 1104-1113.
52. **Feagan BG:** Effects of mongersen (GED-0301) on endoscopic and clinical outcomes in patients with active Crohn's disease. Gastroenterology 2018; **154:** 64-4 e6.
53. **Spadaccini M, D'Alessio S, Peyrin-Biroulet L és mtsai:** PDE4 inhibition and infalmmatory bowel disease: a novel therapeutic avenue. Int J. Mol Sci 2017; **18:** E1276.
54. **Schreiber S, Keshavarzian A, Iaacs KL és mtsai:** A randomized, placebo-controlled, phase II study of tetomilast in active ulcerative colitis. Gastroenterology 2007; **132:** 76-86.
55. **Danese S, Neurath MF, Kopon A és mtsai:** Effects of Apremilast, an Oral Inhibitor of Phosphodiesterase 4, in a Randomized Trial of patients with Active ulcerative coltitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020, 18,. 2526-2534.
56. **Scott FL, Clemons B, Brooks J és mtsai:** Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phospahate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. Br J Pharmacol 2016; **173:** 1778-1792.
57. **Peyrin-Biroulet L, Christopher R, Behan D és mtsai:** Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev 2017; **16:** 495-503.
58. **Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC és mtsai:** Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. N Engl J Med 2016; **374:** 1754-1762.
59. **Sandborn WJ, Biroulet-Peyrin L, Zhang J és mtsai:** Efficacy and safety of etrasimod in a phase 2 randomized trial of patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2020; **158:** 550-561.
60. **Coskun M, Vermeire S, Nielsen OH:** Novel targeted therapies for inflammatory bowel disease. Trends Pharmacol Sci 2017; **38:** 127-142.
61. **Lucaciu LA, Seicean R, Seicean A:** Small molecule drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: which one, when and why? – a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepat 2020; **32:** 669-677.
62. **Bruck W, Wegner C:** Insight into the mechanism of laquinimod action. J Neurol Sci 2011; **306:** 173-179.
63. **D'Haens G, Sandborn WJ, Colombel JF és mtsai:** Laquinimod for Crohn's disease investigators. A phase II study laquinimod in Crohn's disease. Gut 2015; **64:** 1227-1235.
64. **Hirten RP, Iacucci M, Shah S és mtsai:** Combining biologics in inflammatory bowel disease and other immune mediated in-flammatory disorders. Clin Gastroenterol Hepatol 2018; **16:** 1374-1384.
65. **Yang E, Panaccione N, Whitmire N és mtsai:** Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2020; **51:** 1031-1038.
66. **Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT és mtsai:** Faecal microbiotal transplantation of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. J Crohn's Colitis 2017; **46:** 1180-1199.
67. **Panes J, Garcia-Olmo D, Assche G és mtsai:** Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2018; **154:** 1334-1342.

Levelezési cím: Dr. Mihály Emese
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
e-mail: emesemihaly@hotmail.com

A *HELICOBACTER PYLORI* FERTŐZÉS ÉS A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK (IBD) ÖSSZEFÜGGÉSE

Dr. Taller András

Uzsoki utcai Kórház, II. Belgyógyászati Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az eradicatiós kezeléseknek köszönhetően mára a* Helicobacter pylori *fertőzés incidenciája és prevalenciája csökkent. Epidemiológiai adatok szerint ugyanebben az időszakban viszont növekvő számban jelentek meg a gyulladásos bélbetegségek, különösen a Crohn-betegség. Az életkörülmények, a diéta és következményes bélflóraváltozás egyértelműen összefügg a gyulladásos bélbetegségek kialakulásával. Egyre több adat szól a mellett, hogy a* Helicobacter pylori *és a Crohn-betegség között fordított kapcsolat van. Az összefoglaló közlemény a vonatkozó irodalmat tekinti át.***

Kulcsszavak: Helicobacter pylori*, gyulladásos bélbetegség, colitis ulcerosa, Crohn-betegség*

Taller A: ASSOCIATION BETWEEN *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Summary: ***As a result of* Helicobacter pylori *eradication therapy incidence and prevalence of this infection decreased worldwide. According to epidemiological data in the same time frame an increase in inflammatory bowel disease, especially Crohn's disease occurred. Western lifestyle, diet and consecutive change in the microbiome are known as risk factors for inflammatory bowel disease. According to the newly accumulating data* Helicobacter pylori *status is associated with development of inflammatory bowel disease. The relationship is an inverse one. This review article summarizes the literature on the subject.***

Keywords: Helicobacter pylori*, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease*

Magy Belorv Arch 2020; ***73:*** *248–254.*

A gasztroenterológiában az utóbbi években két ellentétes folyamat észlelhető: a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) fertőzés csökkenőben van, a gyulladásos bélbetegségek (IBD) miatt azonban egyre többen fordulnak orvoshoz.[1, 2] Ez a két ellentétes tendencia ma legjellegzetesebben a gyorsan iparosodó ázsiai régiókban figyelhető meg. Epidemiológiai adatok alapján úgy tűnik, mintha a *H. pylori* fertőzés csökkentené az autoimmun betegségek, így az IBD kialakulásának esélyét. Az IBD-prevalencia magasabb azokban a régiókban, ahol kevesebb a *H. pylori* fertőzés. Az is megfigyelhető, hogy azokban az országokban, régiókban, ahol a *H. pylori* endemikus volt, és megkezdték az eradicatiós kezeléseket, az IBD-incidencia folyamatosan növekedni kezdett.

A világ lakosságának a fele még ma is *H. pylori* pozitív, de a jómódú országokban az epidemiológiai viszonyok jelentősen változtak. Míg a kétezres évek előtt Észak-Amerikában a prevalencia 43, az EU-ban pedig 49% volt, mára ez 27, illetve 40%-ra esett vissza. A csökkenés a városokban élők körében kifejezettebb, és az is ismert, hogy a magasabb jövedelmi viszonyok között élők körében a legalacsonyabb a prevalencia.

Az IBD az iparosodott társadalmakban jelentős népegészségügyi terhet jelent, annak ellenére, hogy a növekedés üteme lassult, néhol talán platóhoz is ért. Az elmúlt két évtizedben az immunbetegségek, így az IBD incidenciája a gyorsan iparosodó, nyugatias, városi életvitelre áttérő országokban jelentősen emelkedett.[3, 4] Ázsiai adatok szerint a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) olyan régiókban is gyakorivá vált, ahol nemrég az IBD szinte ismeretlen betegség volt. Tajvanban 1986 és 2005 között az IBD tizenötször gyakoribbá vált. A gazdasági és a higiéniai helyzet javulásával ezekben az országokban a *H. pylori* prevalencia csökkenését is regisztrálták.[1, 3, 5–7] Mivel az IBD kialakulásában a környezeti tényezőknek is szerepe van, feltételezhető, hogy a javuló higiéniai viszonyoknak, és az ezzel párhuzamosan megnövekedett antibiotikumhasználatnak is köze lehet a változáshoz.

Lehet, hogy csak a megváltozott környezeti tényezők állnak a változások hátterében, de az is elképzelhető, hogy ok-okozati összefüggés van e két tendencia között. IBD-ben tapasztalt sporadikus megfigyelések, az IBD-kezelések hatásának vizsgálata, megfigyeléses tanulmányok, a *H. pylori* negatív gastritis és IBD kapcsolatának vizsgálata, a *H. pylori* eradicatio következményeinek követése, néhány kazuisztika, ázsiai vizs-

gálatok, metaanalízisek és állatkísérletek alapján kereshető, illetve adható válasz a kérdésre.

Megfigyeléses vizsgálatok (single center observational studies)

Az első beszámolót, amely alapján a fordított összefüggés a *H. pylori* jelenléte és az IBD között felvetődhetett, Ruuska és mtsai közölték 1994-ben.[8] A megfigyeléses vizsgálatok fontosabb adatait a *1. táblázat* mutatja. Nyolcvannyolc IBD-s gyermek felső panendoszkópiája során a 41 CD eset 80%-ában találtak makroszkópos és/vagy mikroszkópos eltérést, de *H. pylori* pozitívnak csak a betegek 5%-a bizonyult. A 47 UC-nál is hasonló arányok voltak: 75%, ill. 9%. Ezt először a sulfasalazinkezelésnek tulajdonították, de hamar beigazolódott, hogy erről nincs szó.[8] Halme és mtsai arra hívták fel a figyelmet, hogy CD-ben ritka a hisztológiailag és/vagy szerológiailag igazolt *H. pylori* pozitív gastritis, viszont a *H. pylori* negatív forma viszonylagosan gyakori.[9, 10] Utóbbi úgy tűnt, mintha a CD aktivitásával még összefüggést is mutatna. Több száz Crohn-beteget és egészséges véradót vizsgálva is azt találták, hogy CD-ben a *H. pylori* szeroprevalencia szignifikánsan alacsonyabb.[11] CU vonatkozásában szignifikáns különbség a korai vizsgálatokban nem igazolódott.[12]

Az alacsonyabb prevalenciát nem az IBD-ben gyak-

1. táblázat. *H. pylori* és IBD kapcsolat a megfigyeléses vizsgálatok adatai alapján

Szerző, megjelenés éve	IDB esetszám	Kontroll esetszám	Kérdés és módszer	Eredmény	Következtetés
Ruuska[8] 1994	88* CD: 41 UC: 47	n. a.	Van-e OGD során eltérés IBD-s gyermekekben *H. pylori* prevalencia	Makro- és/vagy mikroszkópos eltérés: CD: 80%; UC: 75% *H. pylori* poz. CD: 5%; UC: 9%	IBD-s gyermekekben gyakori a *H. pylori* negatív oesophagitis, gastritis és duodenitis
Halme[9] 1996	200 CD: 100 UC: 100	100	*H. pylori* elleni IgG és IgA pozitivitás	15% CD: 13% UC: 18% kontroll: 43%	IBD-ben kevesebb a *H. pylori* fertőzött
Wagtmans[11] 1997	386 CD: 386	277 (egészséges véradó)	*H. pylori* elleni IgG és IgA pozitivitás CagA-poz.	CD – kontroll IgG poz. 12,2%–35,4%, ebből CagA-poz. 66%–69,4% IgA-poz. 17,4%–27,8% IgG + IgA poz. 8%–23,1%	IBD-ben szignifikánsan alacsonyabb a *H. pylori* pozitivitás
Parente[12] 1997	216 CD: 123 UC: 93	216 (egészséges véradó)	*H. pylori* elleni IgG	48% CD: 41% UC: 56% kontroll: 59%	
Prónai[13] 2004	IBD: 133 CD: 51 UC: 82 COPD: 135	200 IBD-hez 210 COPD-hez	Megelőző antibiotikus kezelés okozza-e az alacsonyabb prevalenciát UBT-teszt	IBD: 12,8% CD: 13,7% UC: 12,2% kontroll: 39% COPD: 66,7% kontroll: 55%	Nem az antibiotikus kezelés az alacsonyabb prevalencia oka
Sonnenberg[14] 2012	1064 CD: 371 UC: 560 IBDU: 133	64 451	Ugyanaznap végzett OGD, kolonoszkópia, biopszia *H. pylori* poz. szövettan	OR *H. pylori* poz. esetén – negativitás esetén CD: 0,48–11,06 UC: 0,59–2,25 IBDU: 0,43–6,91	A *H. pylori* pozitivitás és az IBD között fordított; a *H. pylori* negativitás és az IBD között viszont pozitív a kapcsolat
Bartels[18] 2016	56 001 UBT 10 978 UBT-poz.	–	Megmarad-e az eradicatiós kezelést követően a protektív hatás	Poz. UBT esetén esély a következő évek során CD-re: HR 0,59 (szignif.) UC-re: HR 0,9 (nem szignif.)	A protektív hatás eradicatiót követően is megmarad. A *H. pylori* státusz egyéb védőfaktorok markere lehet

Magyarázat: CagA: citotoxinasszociált gén A, CD: Crohn-betegség, COPD: krónikus obstruktív légúti betegség, IBD: gyulladásos bélbetegség, IBDU: nem klasszifikálható IBD, OGD: oesophago-gastro-duodenoscopia, OR: esélyhányados, RR: relatív kockázat, UBT: urea kilégzési teszt, UC: colitis ulcerosa
* csak gyermekeket vizsgáltak

rabban alkalmazott antibiotikus kezelés okozza. Ezt először a Tulassay munkacsoport igazolta. Krónikus obstruktív légúti betegekkel összevetve – akik az IBD-sekhez hasonlóan szintén gyakran részesülnek (akár indokolatlanul is) antibiotikus kezelésben – azt tapasztalták, hogy csak IBD-ben mutatkozik szignifikánsan alacsonyabb *H. pylori* prevalencia, a COPD-ben nem. Míg IBD-ben 12,8%, addig COPD-ben 66,7% volt 13-C-urea kilégzési teszt (UBT) alapján a *H. pylori* pozitív betegek aránya.[13]

Hogy a *H. pylori* prevalencia és az IBD között a kapcsolat valóban fordított, azt a közelmúlt újabb és nagy esetszámú vizsgálatai is alátámasztják; továbbá azt is, hogy pozitív kapcsolat van a *H. pylori* negatív gastritis és az IBD között. Több mint hatvanötezer olyan egyén adatát áttekintve, akik ugyanazon a napon estek át felső és alsó tápcsatorna endoszkópián és szövettani mintavétel is történt mindkét irányú vizsgálat során, több mint ezer betegnél igazolódott CD, UC vagy nem klasszifikálható colitis (IBDU).[14] *H. pylori* pozitivitás esetén a korrigált esélyhányados CD-re 0,48, CU-ra 0,59 és IBDU vonatkozásban 0,43-nak bizonyult. Ezzel szemben *H. pylori* negatív gastritis esetén ezek a kockázatok 11,1-nek, 2,25-nak illetve 6,91-nak adódtak. Ezek az arányok már az IBD-patogenezis vonatkozásában felvethetik új vizsgálatok szükségességét. Arra is van adat, hogy *H. pylori* negatívakban az IBD kiterjedtebb és akár súlyosabb lefolyású is lehet.[15, 16]

Kérdés, hogy a H. pylori védőhatása eradicatiós kezelést követően is megmarad-e. A dán előírások szerint aki *H. pylori* pozitív, annál kötelező az eradicatiós kezelés. Egy 2016-ban közölt keresztmetszeti kohorszvizsgálatban 56 ezer UBT-vizsgált egyénről számolnak be.[17] Közel 11 ezer *H. pylori* pozitív és sikeres eradicatiós kezelésnek tekintett beteget átlagosan 6 éven át követtek és figyelték az IBD-kialakulás gyakoriságát dán, ill. nem dán születési hely szerint két csoportra bontva. A született dánok közül csak 13%, a nem Dániában születettek körében 54% volt az UBT-pozitívak aránya. Az UBT idején a CD prevalenciája a pozitívak körében 0,07%, a negatívak körében pedig 0,24% volt, ami 0,36 esélyhányadost (OR) jelent. Ugyanez a Dániában születettek esetén 0,1%, ill. 0,24% (OR = 0,38), míg a Dánián kívül születettek körében 0,04%, ill. 0,14% (OR = 0,28) volt. *H. pylori* pozitív egyénekben tehát alacsonyabb a CD-prevalencia, mint *H. pylori* negatívaknál (OR = 0,36). UC-re az OR 0,89 volt. A követés során az UBT-pozitívakban kisebb eséllyel alakult ki CD, mint a *H. pylori* negatívakban (kockázati arány, hazard ratio HR = 0,59, ami szignifikáns különbség). UC kialakulását illetően szignifikáns eltérést nem találtak (HR = 0,90). Úgy tűnik, a sikeres eradicatiós kezelést követően is marad védőhatás, ritkábban alakul ki CD, mint olyanokban, akik *H. pylorival* egyáltalán nem fertőződtek. Lehet, hogy a *H. pylori* immuntoleranciához vezet, de lehet, hogy csak jelzője egyéb védőtényezőknek.

A *H. pylori* eradicatio következményét vizsgálta egy tajvani munkacsoport is. Tajvanban az átfertőzöttség, ellentétben a dán adatokkal, kifejezetten magas, magasabb a világátlagnál, 80%-os.[18] Közel 80 ezer egyént vontak a vizsgálatba, négy csoportra osztva őket. *H. pylori* eradicatiós kezelésen átesett, illetve ilyen kezelésben nem részesült fekélybetegeket, nem fekélybeteg és *H. pylori* eradicatiós kezelésben sosem, de húgyúti fertőzés miatt cephalosporinkezelésen részesültek, és nem fekélybeteg *H. pylori* eradicatiós kezelésben sosem részesült egészségesek csoportját követték minimum két éven át. Azt találták, hogy az IBD csak az eradicatiós kezelésben részesültek körében válik szignifikánsan gyakoribbá, a húgyúti fertőzés miatt antibiotikummal kezelteknél ilyen arányú változást nem tapasztaltak. A HR a három vizsgálati csoportban a következő volt: 2,15–1,52–1,22. A dán adatokhoz hasonlóan itt is a CD kialakulására volt nagyobb az esély.

Érdekes az etnikai hovatartozás és a *H. pylori* státusz, illetve a mikroszkópos colitis (MC) előfordulási gyakoriságáról szóló közlemény.[19] Ebben a keresztmetszeti vizsgálatban is inverz hatást tapasztaltak; a *H. pylori* infekció preventívnek bizonyult az MC-vel szemben. Ez a vizsgálat azért is figyelmet érdemelhet, mert egyrészt az MC a gyulladásos bélbetegségek közé sorolható, másrészt a Gastroenterology 2020 májusi számában megjelent svéd prospektív kohorszvizsgálat szerint az MC mind CD-re, mind UC-re kockázati tényező.[20]

Esetismertetések

Az irodalomban mindössze 3 esetismertetés olvasható, amelyek a *H. pylori* eradicatiót követően kialakult IBD-ről számolnak be.[21–23] *H. pylori* pozitív corpusgastritis miatti eradicatiós kezelést követően 6 hónappal vékonybelet érintő, stenotizáló CD-ről szól az egyik közlemény.[21] Egy olasz szerző pedig két esetet ismertet, ahol nyombélfekély miatti eradicatiós kezelést követően 3-4 hónap múlva alakult ki CD a terminális ileum területén.[22] A harmadik közleményben – akár bizarrnak is nevezhető esetismertetésben – két hónappal a gastritis endoszkópos diagnózisát és 4 nappal az eradicatiós kezelés megkezdését követően jelentkeztek az UC-ra jellemző tünetek, amit endoszkópiával és szövettanilag is megerősítettek.[23]

Metaanalízisek

Az első metaanalízis 2010-ben jelent meg. Az *2. táblázat* az elmúlt 10 évben megjelent metaanalízisek adatait, a *H. pylori* pozitivitás esetén fennálló IBD-kockázatot mutatja. Mind a hat közlemény fordított kapcsolatot tárt fel a *H. pylori* jelenléte és az IBD prevelanciája között.[7, 24–28] Különbség a földrészek, a földrajzi régiók között nem volt. Ázsiában, ahol magas a lakosság *H. pylori* átfertőzöttsége, ugyanúgy szignifikánsan

2. táblázat. *H. pylori* – IBD metaanalízisek; IBD-kockázat *H. pylori* pozitivitás esetén

Szerző, megjelenés éve	Bevont vizsgálatok száma	IBD betegszám CD/UC	Kontroll esetszám	*H. pylori* prevalencia % (IBD/kontroll)	Rizikóbecslés
Luther[25] 2010	23	2960 CD: 1654 UC: 1276	2998	27,1/40,9	RR 0,64 CD: RR 0,60 UC: RR 0,75
Rokkas[26] 2015	33	4400 CD: 2526 UC: 1874	4763	26,5/44,7	RR 0,62 CD: RR 0,38 UC: RR 0,53
Wu[27] 2015	10*	1299 CD: 751 UC: 548	1817	24,9/48,3	RR 0,48 CD: RR 0,43 UC: RR 0,55
Castagno-Rodríguez[7] 2017	40	6130 CD: 2938 UC: 2520 IBDU: 286 nem kategorizált: 386	74 659	n. a.	OR 0,43 CD: OR 0,38 UC: OR 0,53 IBDU: OR 0,43
Piovani[28] 2019	53	83 798 CD: 7869 UC: 6284	69 645	n. a.	OR 0,43 CD: OR 0,38 UC: OR 0,53
Tepler[29] 2019	3	960 CD: 688 UC: 272	788	9,4–16,5/13,2–35,4	CagA-szeropozitív vs. CagA-neg. OR 0,31 CD: OR 0,25 UC: OR 0,68 CagA-szeropozitív vs. *H. pylori* neg. OR 0,25 CD: OR 0,23 UC: OR 0,66 CagA–neg. vs. *H. pylori* neg. OR 0,74 CD: OR 0,97 UC: OR 0,97

Magyarázat: CagA: citotoxinasszociált gén A, CD: Crohn-betegség, IBD: gyulladásos bélbetegség, IBDU: nem klasszifikálható IBD, OR: esélyhányados, RR: relatív kockázat, UC: colitis ulcerosa

* kizárólag ázsiai vizsgálatok

alacsonyabb a *H. pylori* prevalencia az IBD-s betegek, különösen a Crohn-betegek körében, mint Nyugat-Európában, ahol lényegesen alacsonyabb a *H. pylori* prevalencia. A fordított kapcsolat etnikumtól, életkortól, sulfasalazin-, ASA-, szteroidkezeléstől és a *H. pylori* kimutatás módjától függetlenül fennáll.[7] A fordított összefüggés gyermekek esetén kifejezettebb (RR 0,24, míg felnőttben 0,45), és Kelet-Ázsiában markánsabb, mint Nyugat-Európában és Észak-Amerikában (RR 0,35 vs. 0,46).[7] CD vonatkozásban minden esetben szignifikáns különbség igazolódott. Az IBD kialakulását befolyásoló tényezők között kilenc egyértelműen fokozott és hét biztosan védőhatásút találtak a vizsgálatba bevont közleményekben szereplő lehetséges hetvenegy környezeti rizikófaktor között.[27] Protektívnek bizonyult a *H. pylori* is, különösen a CagA-pozitív törzsekkel történt fertőződés. Szignifikáns különbséget azonban ekkor is csak CD esetén tapasztaltak, UC-ben az eltérés nem volt szignifikáns. A CagA-negatív *H. pylori* fertőzöttek és a *H. pylori* negatív egyének vonatkozásában érdemi különbség nem mutatkozott (OR 0,74).[28]

Tepler és mtsai öt állatkísérletes colitisről (3 kémiai + 1 kémiai és T-sejt-transzfer által kiváltott + 1 *Salmonella typhimurium* indukált colitis) szóló tanulmányt is bevontak a metaanalízisbe.[28] A colitisessé tett egereket

H. pylorival fertőzték. Ezt követően minden esetben csökkent a colitis súlyossága. Ennek hátterében csökkent Th17-választ, fokozott Treg- és Th2-választ, illetve a *H. pylori* DNS immunreguláló hatását tapasztalták, de észleltek CagA-dependens macrophagpolarizációt (CagA-pozitív törzsek jelenlétében proinflammatorikus M1 macrophagok helyett M2 antiinflammatorikus macrophagok jelennek meg, amelyek TGF-β-termelés révén támogatják a Treg-differenciálódást) is a colon lamina propriában, a lépben és a mesenterialis nyirokcsomókban. Azt találták, hogy a *H. pylori* DNS csökkenti a dendritikus sejtekben a proinflammatorikus citokinek termelését.

Feltételezett patomechanizmus

Az IBD etiológiája ismeretlen, patofiziológiája összetett. Szerepe van ebben genetikai prediszpozíciónak, (a megváltozott) környezeti tényezőknek és mikrobiomnak, a diszregulált immunfolyamatoknak és a normális mucosalis immuntolerancia elvesztésének is. A bélrendszer homeosztázisában a regulátor T-sejteknek (Treg) meghatározó szerepük van. Foxp3-expresszió révén gátolják azokat a nemkívánatos T-sejtes immunválaszokat, amelyeket a mikrobák és az ételallergének váltanak ki. Hatásukat elsősorban az IL-10 és a TGF-β antiinflammatorikus citokinek útján fejtik ki. A *Bacteriodes fragilisről*, a normál bélflóra részét képező baktériumról kimutatták, hogy serkenti az IL-10-termelést. Aktív IBD-ben a keringésben a Treg-szám csökkent. IL-10-blokádot követően egerekben colitis alakul ki. Dysbiosis esetén a gazdaszervezet a kommenzális bélflórára is megváltozott módon reagálhat. Ezek és az ehhez hasonló megfigyelések alapján feltételezhető, hogy közvetlen kapcsolat van bizonyos bakteriális termékek jelenléte és a tápcsatorna ép antiinflammatorikus funkciója, a homeosztázis között.

A *H. pylori* több tízezer éve együtt él az emberiséggel. A fertőződés jellemzően gyermekkorban történik, és az emberek többségében panaszt, tünetet nem okoz. Kb. 10%-ban fekélybetegséggel, 1-3%-ban gyomorcarcinomával és kevesebb mint 0,1%-ban MALT-lymphomával hozható kapcsolatba. A *H. pylori* a gyomorban blokkolja a proinflammatorikus adipocitokin leptin termelését, ami IBD-ben jellemzően magas. A *H. pylori* és dentritikus sejt interakció Foxp3 útján a Treg-sejtek aktivációjához vezet, amely aztán TGF-β útján csökkent proinflammatorikus citokin termeléshez, azaz a Th1/Th17 típusú immunválasz fékezéséhez vezet.[24] A *H. pylori* törzsek virulens faktorokat expresszálhatnak. A citotoxinasszociált gén (CagA) és a vakuolizáló citotoxin (VacA) toxikus formájának jelenléte nagyobb eséllyel vezet fekélybetegséghez és gyomortumorhoz, mint az ezt nem hordozó törzsek. Hogy ki lesz hordozó és ki betegszik meg, az a baktériumra adott specifikus T-sejt-választól függ. A hordozókra a Treg-dominanciájú, míg a betegekre a Th1/Th17 típusú immunválasz jellemző. A gyerekek még nagyszámú kórokozó jelenléte esetén is tünetmentesek maradnak, mert a Treg-típusú *H. pylori* elleni immunválasz ezt eredményezi, és ez magyarázza az immuntolerancia kialakulását is. Az immuntoleranciát biztosító antitestek már kisded korban megjelennek. Az immuntolerancia akár idegen, akár saját antigén indította Th1/Th17 típusú válasz ellen véd. *H. pylori* pozitivitás esetén (az anti-Hp-Ab-nek köszönhetően) az EHS (enterohepaticus Helicobacter species) és a Campylobacterek ellen is védőhatás mutatható ki.

Megbeszélés

A karcinogén kórokozók között említhető *H. pylori* – amely több mint 100 000 éve kíséri az emberiséget – a leggyakoribb bakteriális kórokozó. A világ lakosságának több mint fele fertőzött. A közlemények jellemzően arról a 10–20%-ról szólnak, amikor krónikus gastritist, fekélyt, lymphomát vagy carcinomát akarunk kezelni vagy megelőzni. Figyelmen kívül hagytuk, hogy a fertőzöttek 80–90%-a egy életen át tünetmentes hordozó marad. Mivel a fertőzöttek zöme tünetmentes, a hosszú ideje tartó együttes lét mind a baktérium, mind az ember számára előnyöket is hozott/hozhatott. Ilyen lehet az IBD elleni védelem, amely mellett egyre több adat szól. Az IBD-ről is elmondható, hogy kockázati tényezőiről egyre többet, az esetleges preventív tényezőkről viszont alig tudunk valamit.

A *H. pylori* átfertőzöttség csökkenésének köszönhetően a gyomorcarcinomák száma csökkent. Ugyanezen időszakban növekedett az immunmediált betegségek, az IBD és az allergiás betegségek incidenciája. Hogy ez véletlen egybeesés, vagy pedig ok-okozati összefüggés áll fenn, azt ma epidemiológiai és kísérletes kutatásokkal igyekeznek tisztázni. Jó tíz éve jelentek meg az első közlemények, amelyek azt mutatták, hogy *H. pylori* pozitív egyénekben légúti és egyéb allergiák, illetve atópiás dermatitis ritkábban fordul elő, mint *H. pylori* negatívakban.

A *H. pylorinak* – egyre inkább úgy tűnik – kettős hatása van, egyrészt gyomor- és extragastricus betegségeket okoz, másrészt allergiás és krónikus gyulladásos megbetegedésekkel szemben véd. Jelenléte immuntoleranciához vezethet és korlátozhatja a gyulladásos folyamatokat, míg az eradicatio T-sejt-mediált immunbetegségekhez vezethet. A protektív hatás azonban éppen azoknak a CagA-pozitív törzseknek köszönhető, amelyek a fekélybetegséget, a MALT-lymphomát és a gyomorcarcinomát is okozzák.[28]

A közleményeknek azonban vannak bevallott gyengéi. A metaanalízisek mindegyikében jelentős heterogenitást tapasztaltak, ami az értékelhetőséget korlátozta. A kontroll non-IBD csoport is nagyon heterogén volt – az egészségestől a gyomor-bél rendszeri tumorosokig sok mindenki benne volt; retrospektív vizsgálatokról volt szó; néha a mintavételek és az előzetes kezelések is bizonytalanok voltak, illetve nem egyeztek.

A szerzők szinte egybehangzóan további prospektív vizsgálatokat javasolnak, amelyek az eradicatio hatását lennének hivatottak tisztázni. A környezeti tényezők, a higiénés viszonyok és a mikrobiom befolyásoló, zavaró hatásának kiiktatása végett pedig újabb állatkísérletekre lenne szükség. Az étkezési szokások átalakulása és a higiénés viszonyok javulása a mikrobiom változásához, az pedig egyes betegségek ritkábbá, mások gyakoribbá válásához vezetett. Az Ázsiában tapasztalható mértékű IBD-prevalenciának számos egyéb, a *H. pylorinál* talán meghatározóbb oka is van, hisz az adatok annyira határozott eltérést nem igazolnak, amellyel magyarázni lehetne az epidemiológiai változásokat.[18]

Figyelemre méltó az is, hogy UC vonatkozásában ritkán találtak szignifikáns eltérést, CD-ben viszont minden közleményben. A kísérletes adatok alapján ez magyarázható lehet, hiszen a CD-re a Th1-, míg az UC-re a Th2-dominanciájú immunválasz jellemző.

Az epidemiológiai adatok szerint az IBD okozta szociális és gazdasági terhek növekedésével kell számolni a közeljövőben. Sürgető feladat a kiváltó okok megtalálása és a megfelelő kezelés biztosítása.

Ha a *H. pylori* valóban véd az IBD ellen, akkor az eradicatiós javaslatokat újra kell gondolni. De megváltozhat akár az IBD kezelése is. Az sem kizárt, hogy ezek az új ismeretek az immunfolyamatok kezelésében is új utakat, új lehetőségeket hoznak majd. Számos – eddig nem is ismert – kérdés vár tisztázásra.

Irodalom

1. **Hooi JKY, Lai WY, Ng WK és mtsai:** Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2017; **153:** 420-429.
2. **GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators:** The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; **5:** 17-30.
3. **Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M:** Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA. Gut Pathog 2016; **8:** 8. doi: 10.1186/s13099-016-0091-7.
4. **Ng SC, Tang W, Leong RW és mtsai:** Enviromental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. Gut 2015; **64:** 1063-1071.
5. **Peleteiro B, Bastos A, Ferro A és mtsa:** Prevalence of Helicobacter pylori infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. Dig Dis Sci 2014; **59:** 1698-1709.
6. **Burucoa C, Axon A:** Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2017; **22 (Suppl 1.)**
7. **Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Lee WS és mtsa:** Dual role of Helicobacter and Campylobacter species in IBD: a systematic review and meta-analysis. Gut 2017; **66:** 235-249.
8. **Ruuska T, Vaajalahti P, Arajärvi P és mtsa:** Prospective evaluation of upper gastrointestinal mucosal lesions in children with ulcerative colitis and Crohn's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994; **19:** 181-186.
9. **Halme L, Rautelin H, Leidenius M és mtsa:** Inverse correlation between Helicobacter pyloni infection and inflammatory bowel disease. J Clin Pathol 1996; **49:** 65-67.
10. **Halme L, Kärkkäinen P, Rautelin H és mtsai:** High frequency of Helicobacter negative gastritis in patients with Crohn's disease. Gut 1996; **38:** 379-383.
11. **Wagtmans MJ, Witte AM, Taylor DR és mtsai:** Low seroprevalence of Helicobacter pylori antibodies in historical sera of patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1997; **32:** 712-718.
12. **Parente F, Molteni P, Bollani S és mtsai:** Prevalence of Helicobacter pylori infection and related upper gastrointestinal lesions in patients with inflammatory bowel diseases. A cross-sectional study with matching. Scand J Gastroenterol 1997; **32:** 1140-1146.
13. **Prónai L, Schandl L, Orosz Z és mtsai:** Lower prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with inflammatory bowel disease but not with chronic obstructive pulmonary disease – antibiotic use in the history does not play a significant role. Helicobacter 2004; **9:** 278-283.
14. **Sonnenberg A, Genta RM:** Low prevalence of Helicobacter pylori infection among patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2012; **35:** 469-476.
15. **Xiang Z, Chen YP, Ye YF és mtsai:** Helicobacter pylori and Crohn's disease: a retrospective single-center study from China. World J Gastroenterol 2013; **19:** 4576-4581.
16. **Jin X, Chen YP, Chen SH és mtsa:** Association between Helicobacter pylori infection and ulcerative colitis—a case control study from China. Int J Med Sci 2013; **10:** 1479-1484.
17. **Bartels LE, Jepsen P, Christensen LA és mtsai:** Diagnosis of Helicobacter pylori infection is associated with lower prevalence and subsequent incidence of Crohn's disease. J Crohns Colitis 2016; **10:** 443-448.
18. **Lin KD, Chiu GF, Waljee AK és mtsai:** Effects of anti-Helicobacter pylori therapy on incidence of autoimmune diseases, including inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; **17:** 1991-1999.
19. **Sonnenberg A, Turner KO, Genta RM:** Interaction of ethnicity and H. pylori infection in the occurence of microscopic colitis. Dig Dis Sci 2017; **62:** 1009-1015.
20. **Khalili H, Burke KE, Roelstraete B és mtsai:** Microscopic colitis and risk of inflammatory bowel disease in a nationwide cohort study. Gastroenterology 2020; **158:** 1574-1583.
21. **Jovanovic IR, Milosavjevic TN, Jankovic GP és mtsai:** Clinical onset of the Crohn's disease after eradication therapy of Helicobacter pylori infection. Does Helicobacter pylori infection interact with natural history of inflammatory bowel diseases? Med Sci Monit 2001; **7:** 137-141.
22. **Tursi A:** Onset of Crohn's disease after Helicobacter pylori eradication. Inflamm Bowel Dis 2006; **12:** 1008-1009.
23. **Chiba M, Tsuji T, Takahashi K és mtsai:** Onset of ulcerative colitis after Helicobacter pylori eradication therapy: a case report. Perm J 2016; **20:** e115-118.
24. **Luther J, Dave M, Higgins PD és mtsa:** Association between Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. Inflamm Bowel Dis 2010; **16:** 1077-1084.
25. **Rokkas T, Gisbert JP, Niv Y és mtsa:** The association bet-

ween Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease based on meta-analysis. United European Gastroenterol J 2015; **3:** 539-550.
26. **Wu XW, Ji HZ, Yang MF és mtsai:** Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease in Asians: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2015; **21:** 4750-4756.
27. **Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L és mtsai:** Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. Gastroenterology 2019; **157:** 647-659.
28. **Tepler A, Narula N, Peek RM Jr és mtsai:** Systematic review with meta-analysis: association between Helicobacter pylori CagA seropositivity and odds of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2019; **50:** 121-131.

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

A SZÉRUM FETUIN-A-KONCENTRÁCIÓJA HIV-NEGATÍV ÉS HIV-POZITÍV BETEGEKBEN

Dr. Márkus Bernadett[1], Dr. Ujhelyi Eszter[2], Dr. Vörös Krisztián[1], Dr. Kalabay László[1]

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Családorvosi Tanszék, Budapest
(2) G1 Labordiagnosztikai Kft., Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A fetuin-A döntően a máj által termelt multifunkcionális fehérje, amely részt vesz az elhízás, az inzulinrezisztencia és az érelmeszesedés kialakulásában, emellett gátolja az ectopiás kalcifikációt és negatív akut fázis fehérjeként viselkedik. Szérumkoncentrációját kezeletlen HIV-fertőzöttekben még nem vizsgálták. A retrospektív, keresztmetszeti vizsgálatban a szerzők a szérum-fetuin-A-koncentrációt 56, anonim szűrésen HIV-pozitívnak és 10 HIV-negatívnak bizonyult egyén szérumában radiális immundiffúzióval mérték. Az adatokat 85 egészséges kontrollszemély értékeivel hasonlították össze. A szérum-fetuin-A-koncentrációt alacsonyabbnak találták a HIV-pozitív, mint a HIV-negatív személyekben, de a HIV-negatív személyek értékei is alacsonyabbak voltak az egészséges kontrollokénál. A HIV-fertőzés során nem jön létre a krónikus hepatitis-C-infekcióban észlelhető paradox emelkedés. A fetuin-A további vizsgálata hasznos lehet a HIV-fertőzésben észlelhető zsíranyagcsere-változások kialakulásának megértéséhez.***

Kulcsszavak: ***fetuin-A, HIV-fertőzés***

SERUM FETUIN-A CONCENTRATION IN HIV NEGATIVE AND HIV POSITIVE PATIENTS

SUMMARY: ***Fetuin-A is a multifunctional protein produced almost exclusively in the liver. It has a role in the development of obesity, insulin resistance and atherosclerosis. Fetuin-A is an inhibitor of ectopic calcification and is a negative acute phase protein. So far its serum concentration has not been mesaured in patients with untreated HIV infection. In a retrospective cross-sectional study the authors measured fetuin-A concentrations of 56 patients, who were found positive and 10 negative during anonymous screening. Their results were compared to 85 healthy controls. Serum fetuin-A levels of HIV positive patients were lower than those of HIV negatives but their values were lower than those of healthy controls. In contrast to chronic hepatitis C infection the paradoxical rise of fetuin-A levels could not be observed. Further studies of fetuin-A in HIV infection may improve our understanding of altered lipid metabolism and early atherosclerosis in this disease.***

Keywords: ***fetuin-A, HIV infection***

Magy Belorv Arch 2020; ***73:*** *255–257.*

A fetuin-A multifunkcionális glikoprotein. Felnőttkorban döntően a máj termeli, a szérumkoncentrációt is ez határozza meg, de a zsírszövetben és a placentában is szintetizálódik.[1, 2] Szerepet játszik az inzulinrezisztencia, a metabolikus szindróma, a 2-es típusú diabetes mellitus és az érelmeszesedés kialakulásában és gátolja az ectopiás kalcifikációt.[3–7] Negatív akut fázis fehérje, szérumkoncentrációja csökken heveny fertőzésekben.[8]

A fetuin-A szérumkoncentrációját vírusfertőzésekben alig vizsgálták. Munkacsoportunk a fetuin-A-koncentráció paradox emelkedését észlelte krónikus hepatitis-C-vírus-fertőzéses betegekben, amely interferon-α- és ribavirinkezelésre normalizálódott. Megfigyelé-sünket később mások is megerősítették direkt antivirális kezelést kapott krónikus C-hepatitises betegekben.[10] A kezelés megkezdése előtt a csak HCV-pozitív betegek fetuin-A-szintje szignifikánsan magasabb volt a HCV/HIV kettős pozitív betegekéhez képest. A kezelés csak a HIV-negatív esetekben csökkentette a fetuin-A-koncentrációt, a HCV/HIV kettős pozitívokban ez nem következett be. Megint mások a fetuin-A-szint átmeneti csökkenését találták HAART-kezelésben részesülő HIV-pozitív betegekben.[11] A kezeletlen HIV-fertőzés szérum-fetuin-A-koncentrációra gyakorolt hatását még nem vizsgálták.

Rövidítések: CRP: C-reaktív protein, HAART: igen aktív antiretrovirális kezelés (highly active antiretroviral therapy,), HCV: hepatitis-C-vírus, HIV: humán immundeficiencia-vírus, RID: radiális immundiffúzió, TLR-4: Toll-like receptor-4

Vizsgált személyek és alkalmazott módszerek

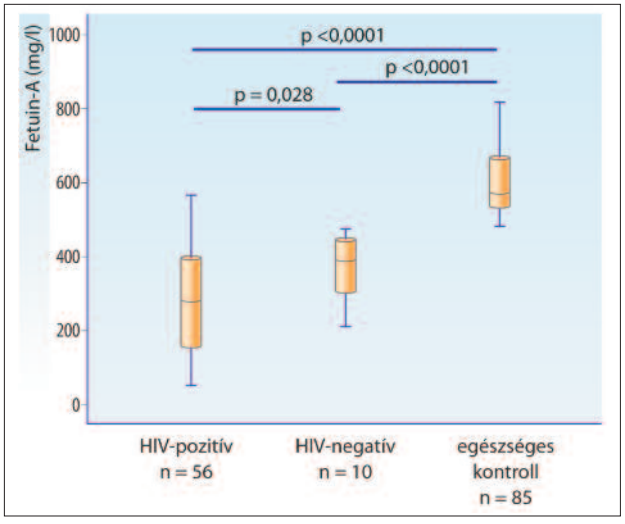
Retrospektív, keresztmetszeti vizsgálatunkban a szérum-fetuin-A-koncentrációt 56, anonim szűrésen HIV-pozitívnak, és tíz, HIV-negatívnak bizonyult egyén szérumában mértük. Az adatokat 85 egészséges kontrollszemély értékeivel hasonlítottuk össze. A mintákat az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet Halmi úti HIV-szűrő állomása bocsájtotta rendelkezésre.

A szérum fetuin-A-koncentrációját radiális immundiffúzióval 10 × 10 cm-es lemezen, Litex agaróz gélben határoztuk meg, kecskében termelt monospecifikus antihumán antitestet használva (IgG-frakció, DiaSorin /Insstar Inc., Stillwater, MI, USA, Cat No. 81931, 13,7 mg/ml, végső koncentráció: 84 µl/11,5 ml gél; intraassay variációs koefficiens: 3,6%, interassay variációs koefficiens: 6,2%). Standardként egészséges véradók poolozott plazmáját alkalmaztuk.

Egyéb laboratóriumi paraméterekkel történő összehasonlítás a vérvétel anonim volta miatt nem volt lehetséges.

Eredmények

A szérum-fetuin-A-koncentrációt alacsonyabbnak találtuk a HIV-pozitív, mint a HIV-negatív személyekben, de a HIV-negatív személyek értékei is alacsonyabbak voltak az egészséges kontrollokénál (*1. ábra*).



1. ábra. Szérum-fetuin-A-koncentráció anonim HIV-szűrésen vizsgált és egészséges személyekben. A páronkénti összehasonlítás Mann–Whitney-teszt p-értékei láthatók. Kruskal–Wallis-teszt, Tamhane post-hoc teszt: p = 0,022 a HIV-pozitív és HIV-negatív személyek között

Megbeszélés

A fetuin-A-molekula szerepéről HIV-fertőzésben nincsenek pontos ismereteink, szérumszintjének alakulásáról is igen kevés adat áll rendelkezésre. Egy korai, a gyulladásos fehérjéket kódoló gének és a HIV-fertőzés gyakoriságának kapcsolatát vizsgáló tanulmányban nem találtak a fertőzésre hajlamosító fetuin-A-polimorfizmust.[12] Barbai és mtsai 15 HAART-ban részesülő beteg IL-2- (Proleukin) kezelése során a fetuin-A-koncentráció azonnali csökkenését, majd 2-3 héten belül történő visszaállását észlelték.[11] A RID-del mért értékek az általunk mérttel azonos nagyságrendben voltak. Az eredmények összevetését mégis nehezíti, hogy nem történt összehasonlítás egészséges kontrollokkal, valamint az antiretrovirális kezelés önálló hatását sem lehetett megítélni.

A HIV-pozitívokban talált alacsonyabb fetuin-A-értékek oka lehet maga a vírusfertőzés, vagy az ahhoz társuló gyulladás. Nem kizárt, hogy a HIV-fertőzés gyanúját felvető gyulladásos folyamat (és az ehhez társuló akut fázis reakció) vitte a személyek egy részét szűrővizsgálatra. Az IL-2-kezelés hatására a pozitív akut fázis fehérje CRP szintje szintén csak átmenetileg emelkedett náluk[11] és egy másik tanulmányban is.[13] HIV-pozitív betegeik közül Barbai és mtsai emelkedett CRP-t találtak *M. aviummal* és Cryptosporidiummal fertőzött két betegükben. Megfigyelésünkkel összhangban a HCV és HIV kettős pozitív betegek fetuin-A-szintje mintegy 34%-kal volt alacsonyabb a csak HCV-pozitív betegekéhez képest.[10]

Eredményeink arra utalnak, hogy a HIV-fertőzés során nem alakul ki az akut fázis fehérjék paradox irányú változása, ahogy azt a HCV-hepatitis esetében megfigyeltük.

A fetuin-A zsírszöveti expresszióját is megfigyelték.[14] A molekula a keringő szabad zsírsavakhoz és a macrophagok TLR-4 receptoraihoz egyaránt kötődik, így összekötő kapocsként szerepel a zsírszövet-felszaporodás kiváltotta gyulladás elindításában.[15]

A zsírszövet mennyisége és a fetuin-A-koncentráció között többen találtak egyenes összefüggést.[14] A fetuin-A-szint nem alkoholos zsírmájban is emelkedett. A fetuin-A gátolja az inzulinrezisztenciát csökkentő adiponektin képződését.[17] E megfigyelések tükrében a fetuin-A-molekula szérumszintjének, szöveti expressziójának további vizsgálata hasznos ismeretekkel szolgálhat a HIV-fertőzésben észlelhető zsíranyagcsere-változásokról, így a HIV-fertőzés és a HAART-kiváltotta lipodystrophia, valamint a betegséget kísérő felgyorsult érelmeszesedés megértéséhez.

Irodalom

1. **Triffitt JT, Gebauer U, Ashton BA és mtsai:** Origin of plasma alpha-2 HS-glycoprotein and its accumulation in bone. Nature 1976; **262:** 226-227.
2. **Denecke B, Graber S, Schafer C és mtsai:** Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. Biochem J 2003; **376:** 135-145.
3. **Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schafer C és mtsai:** Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. Circ Res 2011; **108:** 1494-1509.

4. **Stefan N, Fritsche A, Weikert C és mtsai:** Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. Diabetes 2008; **57:** 2762-2767.
5. **Stefan N, Hennige AM, Staiger H és mtsai:** Alpha(2)-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. Diabetes Care 2006; **29:** 853-857.
6. **Reinehr T, Karges B, Meissner T és mtsai:** Fibroblast Growth Factor 21 and fetuin-A in obese adolescents with and without type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2015; **100:** 3004-3010.
7. **Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM és mtsai:** Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. Circulation 2006; **113:** 1760-1767.
8. **Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP és mtsai:** Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. J Clin Invest 1979; **64:** 1118-1129.
9. **Kalabay L, Nemesanszky E, Csepregi A és mtsai:** Paradoxical alteration of acute-phase protein levels in patients with chronic hepatitis C treated with IFN-alpha2b. Int Immunol 2004; **16:** 51-54.
10. **Pavone P, Alfieri G, Corano-Scheri G és mtsai:** Systemic adipokines, hepatokines and interleukin-6 in HCV-monoinfected and HCV/HIV coinfected patients treated with direct antiviral agents (DAAs). Clin Res Hepatol Gastroenterol 2018; **42:** e45-e48.
11. **Barbai VH, Ujhelyi E, Szlavik J és mtsai:** Changes in the levels of some acute-phase proteins in human immunodeficiency virus-1 infected patients, following interleukin-2 treatment. Clin Exp Immunol 2010; **161:** 134-141.
12. **Cleve H, Weidinger S, Gurtler LG és mtsai:** AIDS: no association with the genetic systems GC (D-binding protein), ORM (orosomucoid = alpha-1-acid glycoprotein), and A2HS (alpha-2-HS-glycoprotein). Infection 1988; **16:** 31-35.
13. **Porter BO, Shen J, Kovacs JA és mtsai:** Interleukin-2 cycling causes transient increases in high-sensitivity C-reactive protein and D-dimer that are not associated with plasma HIV-RNA levels. AIDS 2009; **23:** 2015-2019.
14. **Perez-Sotelo D, Roca-Rivada A, Larrosa-Garcia M és mtsai:** Visceral and subcutaneous adipose tissue express and secrete functional alpha2hsglycoprotein (fetuin a) especially in obesity. Endocrine 2017; **55:** 435-446.
15. **Pal D, Dasgupta S, Kundu R és mtsai:** Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. Nat Med 2012; **18:** 1279-1285.
16. **Haukeland JW, Dahl TB, Yndestad A és mtsai:** Fetuin-A in nonalcoholic fatty liver disease: in vivo and in vitro studies. Eur J Endocrinol 2012; **166:** 503-510.
17. **Hennige AM, Staiger H, Wicke C és mtsai:** Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. PLoS One 2008; **3:** e1765.

Levelezési cím: Dr. Kalabay László
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Családorvosi Tanszék
1428 Budapest, Pf.: 2.
e-mail: kalabay.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

VERONESE LAKOMÁI

Dr. Krutsay Miklós

A régi idők festőművészei gyakran merítették alkotásuk tárgyát a Bibliából vagy a mitológiából. A Szentírásban szereplő vendégségeket, lakomákat ábrázoló műveket többnyire a gazdagabb kolostorok rendelték meg, étkezőtermük (refektóriumuk) díszítésére. A művészeknek a helyiségek terjedelméhez kellett alkalmazkodniuk, ezért a képek nagy méretben készültek.



1. ábra. P. Veronese: Önarckép (1563, Szentpétervár)

A Veronában született, de nagyrészt Velencében, a késői reneszánsz (manierizmus) korában élt Paolo Caliari, ragadványnevén il Veronese, azaz „A veronai" (1528–1588, *1. ábra*), Tiziano, Bassano és Tintoretto kortársa és polgártársa, számos ilyen megbízatást kapott. A helyszínt rendszerint palotaudvarnak ábrázolta. Az érett reneszánsz arányosságkeresését feladva a főszereplőket gyakran aszimmetrikusan helyezte el. Mellettük bőséges, szabad területet hagyott, amelyet emberalakokkal (köztük gyermekek, négerek, bohócok, törpék) és kutyákkal töltött ki. A változatos helyzetekben megfestett személyek sokszor csak lazán kapcsolódnak a kép főtémájához, díszes ruházatuk – anakronisztikusan – a festő korában megszokott itáliai viseletet mutatja.

A művész 1559-ben festette vászonra „Vacsora Emmauszban" c. olajképét, amely a párizsi Louvre-ban található (*2. ábra*). A Biblia szerint Jézus halála után két tanítványa Jeruzsálemből a közeli Emmausz felé tartott. Jézus csatlakozott hozzájuk, de ők nem ismerték fel. A faluba megérkezve vacsorához ültek. Jézus megtörte a kenyeret és osztott nekik belőle, úgy, mint az utolsó vacsorán. A tanítványok ekkor ismerték fel, de ő eltűnt előlük (Mk16,12–13; Lk24,13–35). Veronese a 241 × 415 cm méretű képen a három főszereplő mellett saját családjából még 14 személyt ábrázolt (csecsemőt, gyermekeket, nőket is), díszes ruhában. Az előtérben kutyával játszadozó, két szőke kislány a kép mélységét van hivatva növelni. A társaság közönyösen nézi a nevezetes történést, amely Jézus feltámadásának egyik bizonyítéka. (Hasonlítsuk össze Rembrandt, ill. Caravaggio azonos című művével, amelyek szűkszavúságukkal a lényegre törekednek.)

A „Kánai menyegző" c., 1563-ban készült képén a mester Jézus első, nyilvános csodatettét örökítette meg (*3. ábra*). A galileai esküvői lakomán, amelyre Jézust, anyjával és tanítványaival együtt meghívták, elfogyott a bor. Jézus parancsára a szolgák vízzel töltötték meg a korsókat, majd vittek belőle a násznagynak. Ő úgy találta, hogy az ital igen jó bor, és megfeddte a vőlegényt, hogy azt miért csak a lakoma végén adja elő (Jn2,1-12). A hatalmas (677 × 994 cm méretű) képet Veronese a velencei S. Giorgio Maggiore templom melletti bencés kolostor refektóriuma részére készítette, 15 hónap alatt. A kép közepén Jézus és Mária szenvtelen arccal ül a falatozó sokaság közepette. Az asztal mellett a művész a kor neves személyiségeit is megörökítette: I. Ferenc francia királyt, I. Mária angol királynőt, II. Szolimán szultánt, V. Károly császárt, Vittoria Colonnát, Pole bíborost, Szokoli Mohamed pasát stb. Az alsó szint előterében, középen zenészeknek ábrázolt, neves velencei festők ülnek. Balról Veronese egyfajta hegedűvel (viola da braccio), mellette Tintoretto, J. Bassano, majd Tiziano (nagybőgővel). Tőle jobbra P. Aretino kóstolja a bort, amelyet a szolgák kancsókba töltenek. 1797-ben Napóleon katonái a festményt elrabolták és feltekercselve a párizsi Louvreba vitték. A császár bukása után, a visszaszállítás nehéz-



2. ábra. P. Veronese: Vacsora Emmauszban (Párizs)



3. ábra. P. Veronese: Kánai menyegző (Párizs)



4. ábra. P. Veronese: Lakoma Simon farizeus házában (Torinó)

ségére hívatkozva a franciák egy másik képet adtak helyette.

Veronese 1565-ben festette a veronai S.S. Nazaro e Celso templom melleti bencés kolostor ebédlőterme számára „Lakoma Simon farizeus házában" c. olajképet (*4. ábra*). Simon vendégségbe hívta Jézust, amelyen váratlanul megjelent egy közismerten bűnös életű nő. Ez könnyeivel öntözte, hajával letörölte és illatos olajjal megkente Jézus lábát, ő pedig kijelentette, hogy megbocsátotta bűneit „mert nagyon szeretett". Ezen a vendégek rosszallóan összesúgtak (Mt26,6–13; Mk14,3-9; Lk7,36–50). A 314 × 451 cm méretű alkotást most a torinói Sabauda-képtárban őrzik. Jézust jobbról, árnyékban ábrázolja.

Ugyanezt a témát használta fel 1570-ben a művész a velencei S. Maria dei Servi templom melletti szervita kolostor ebédlője részére készített olajfestményen (*5. ábra*). A középen ülő Jézus fején nincs gloriola. A 454 × 974 cm méretű képet Velence XIV. Lajosnak ajándékozta. Most a versaillesi kastélyban található.

Ugyanebben az évben, ugyanezt a lakomát festette meg a művész a velencei S. Sebastiano templom melletti kolostor számára (*6. ábra*). A képen Jézus balról ül, a társaságban nők és gyermekek is vannak. (A Veronese a templomot számos freskóval díszítette, és 1588-ban itt helyezték végső nyugalomra.) A 275 × 710 cm méretű olajképet 1817-ben átvitték a milánói Brera-képtárba.

A művész 1571-ben ismét készített egy képet a kánai menyegzőről (*7. ábra*). Ezen a bort ízlelő násznagy képe dominál. A 207 × 457 cm méretű olajfestmény a drezdai „Régi Mesterek Képtárában" függ.

Veronese 1573-ban egy hatalmas méretű „Utolsó vacsorát" festett a velencei S.S. Giovanni e Paolo melletti domonkosrendi kolostor refektóriuma részére. Ez a vacsora teológiailag rendkívüli jelentőségű, mert ott nevezte Jézus a kenyeret és a bort testének, ill. vérének, és ez az átváltozás ismétlődik meg a későbbiekben a szentmisében (Mt26,17–29; Mk14,12–24; Lk22,7–38; Jn13–17). Évszázadok során számos festő választotta témának. A leghíresebb a Leonardo da Vinci által készített freskó Milánóban (1498). Veronesét a kép elkészülte után rövidesen felszólította a helybeli inkvizíció, amelynek székhelye éppen a dominikánus kolostorban volt, hogy a képen Jézus lábánál ülő kutyát fesse át Mária Magdolnává. Minthogy vonakodott, eljárást indítottak ellene. A fennmaradt kihallgatási jegyzőkönyv szerint megkérdezték, hogy miért festett a képre bohócokat, részegeket, kutyákat és egyéb ilyen csúfságokat. Azt hitte, hogy az Utolsó vacsoránál ezek



5. ábra. P. Veronese: Lakoma Simon farizeus házában (Versailles)



6. ábra. P. Veronese: Lakoma Simon farizeus házában (Milánó)



7. ábra. P. Veronese: Kánai menyegző (Drezda)

jelen voltak? A szorult helyzetben lévő festő azt hangoztatta, hogy a művészek szokása szerint töltötte ki az üres helyeket ezekkel az alakokkal. Végül elrendelték, hogy a képet határidőn belül, saját költségén javítsa ki. Veronese e helyett csak a festmény címét változtatta meg, és azóta a „Lakoma Lévi házában” címet viseli (*8. ábra*). Így elvesztette kiemelkedő teológiai tartalmát, de kifogásolt részletei, „a csúfságok” megmagyarázhatókká váltak. A bibliai Lévi ugyanis gazdag vámszedő volt, akinek foglalkozását és társaságát a zsidók megvetették. Jézus mégis elfogadta lakomára szóló meghívását, sőt Lévit tanítványai közé szólította. Emiatt az írástudók és a farizeusok zúgolódtak (Mt9,9–13; Mk2,14–17; Lk5,27–32). (Lévi később Máté néven apostol és evangelista lett.) Az 555 × 1309 cm méretű kép ma a velencei Gallerie dell'Accademiában látható.

Az „Utolsó vacsorát” még egyszer, 1585-ben, a velencei S. Sofia templom számára is megfestette a művész (*9. ábra*). A 220 × 523 cm méretű olajképet oszlop felezi, Jézus a bal szélen ül, a vacsora asztala diagonálisan helyezkedik el. A művet 1811-ben átvitték a milánói Brera-képtárba.

Veronese fenti képein nem törekedett az evangéliumi események valósághű bemutatására. (Különös, hogy az inkvizíció csupán egyetlen művét kifogásolta.) Egyeseken Jézus alakját csak nehezen találjuk meg, mert a kép oldalára szorul és gloriola sem jelzi. A sok szereplő elvonja figyelmünket a teológiai mondanivalóról. Az építészeti keret és a személyek ruházata távol áll attól, amit az 1500 évvel korábbi bibliai jelenetekről elképzelünk. A művész főként arra használta fel megbízatását, hogy dekoratív alkotást hozzon létre, és kiváló technikáját csillogtassa nagyszabású palotabelsők, pompás öltönyök, egyéni arckifejezések és változatos testhelyzetek ábrázolásában.



8. ábra. P. Veronese: Lakoma Lévi házában (Velence)



9. ábra. P. Veronese: Utolsó vacsora (Milánó)

BARKOS BEA ÉS SIMON MIKLÓS MUNKÁIRÓL

Esszé és versek

Marton Árpád

A legrégibb magyar falu. Juhász Gyula nevezte így a Szegedhez húzódó, a Tisza töltéséhez kucorodó falvat, írók, költők és festők ihletadó térségét, e majálisozó, nyájas kedélyű alföldi világközepe községet: Tápét. A tragikus véget ért festő, Heller Ödön éppúgy ide kerekezett ki eredeti magyar paraszti atmoszférákért, ahogyan a népies zsánerkép mestere, Nyilasy Sándor is – előbbi a dolgos kétkeziek: szántóvetők, vízenjárók, pákászok-madarászok és gyékényesek konok és szilaj



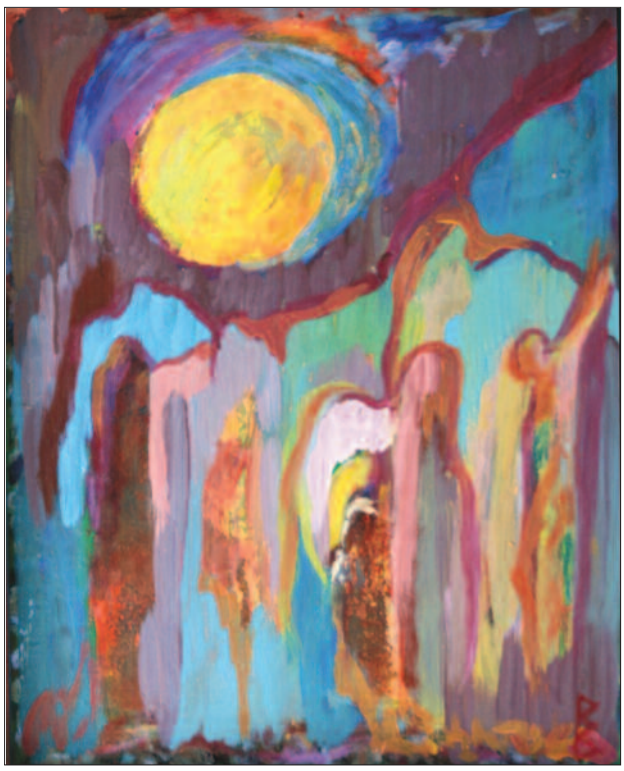
Simon Miklós: Pléh Krisztus

élni akarását, rögbe kapaszkodó elszánását tekintette erőt adó példaképpen, utóbbi már inkább a polgáriasan magakellető, városi léptékkel kacérkodó, idealizált parasztidillt mutatta meg országnak-világnak. Heller a bőgőbrummogásos, Juhász Gyula megénekelte Tápét, Nyilasy a falu vasárnapi, ünneplőben pipiskedő orcáját örökítette meg. De megfordult itt Bartók és Kodály is, Balázs Béla kíséretében; Móriczot Bálint Sándor kalauzolta, Móra a lebői ásatások segéderőitől szedte össze a Tápéi furfangosok anekdotaanyagát, Babits és Kosztolányi meg Juhász Gyula társaságában rándult ki a folyópartra, az immár menthetetlen elpihenő komp állomáshelyétől kicsivel lentebb, oda, ahol a Kárpátok és Erdélyország lelke olvad egybe a Tisza és Maros



Barkos Bea: A Föld születése (zománcplasztika)

szerelmes egyesülésének képében. A Radnótit megigéző magyar faluba.



Barkos Bea: Esti csend

Arrafelé, ahol Attila mondabeli nyughelyét vélték tudni a régi világbeli jól értesültek. Ahol az Árpád-kori templomtoronyból mintha ma is a tatárt átböjtölt, törököt megugrasztó harangszavacska nyelvelne a pogányvörösen izzó, bronzveretű napkoronggal, alkonyórán.

Innét, a Tisza és a Maros találkahelyétől valók Barkos Bea és Simon Miklós festményei/zománcai. És mert lelkükből éppen Tápén leledzettek, nem is csoda, ha mélyre eresztik gyökerük a két magyar folyó gazdag televényébe. Ki-ki a maga módján. Miklós mintha a Maros mentén kerekedne útra, valahányszor erdélyi falvacskák rejtelmes hallgatásához; a Hargita fenséges őserejéhez fordul ihlető látványért. A művész, akit származása egyenesen rákényszerített a maga útjának kitaposására, hetedik évtizede faggatja kitartóan minden művészet legfőbb mesterét és kiapadhatatlan témaforrását: a látható világot. Tábláin az odakinti válik egy szép arányú, kiegyensúlyozott létezés hálatelt és nyugodalmas képi lírájává. Ahogyan zománcait is a rend, az arány, a hierarchikus hangsúlyok és az elemi erejű, tiszta színek teszik menedékké a zűrzavartól, káosztól és énvesztéstől fenyegetett világban.



Simon Miklós: A természet erői (tűzzománc)



Simon Miklós: Délhegy (Hargita)



Simon Miklós: Játék (tűzzománc)

Simon Miklósnak a természet az első számú mestere. S hogy mit tanult Simon Miklós a természettől? Mindenekelőtt is csöndet. A filozófia szemlélete szerint lelketlen létezők nagy, lélekkel teli hallgatását. A magukban valók türelmét. Békét a szentendrei sziget zegzugaitól, állhatatosságot ösztövér hegyektől, a Duna-kanyar vízpárát zizegő pirkadataitól a káprázat ezerszólamú liturgiáját. A tűnődés jóleső fényűzését ringatózó ladikoktól. Rőt levelek lobogó szimfóniájától a megmaradás büszke dacát. A végtelen bizonyosságát kedvesen alászitáló visszfényekből, meghitt részletek szívet sajdító melegségéből.

E tájábrázoló, természetelvű piktúra rendesen lírai realizmusnak mondatik. Hogy mennyi joggal, afelől nem vagyok bizonyos. Mert vessünk csak egyetlen pillantást ama nyájasnak nevezett tájékra. Nem szertefoszló-e? Nem fenyegeti-e talán időtudatunkat percről percre a tovatűnés, az örökre elillanás, a semmibe hullás mindünk lelkét mélységes szorongásban tartó lehetősége? Látjátok, feleim, azt a felhőbodort, amely csak most is, hogy a messzi torony fölött megképzett, májusi könnyedséggel? Soha még egyszer az évmilliárdok



Simon Miklós: Jelennek múltja



Barkos Bea: Fohász



Simon Miklós: Pásztor

lepergésében nem fog ugyanígy elénk tarajozni, mint ahogy eddig sem akadt pontos hasonmása az idő végtelenjében. Gyökeresen tragikus felismerés, ha mélyére tekintünk a kósza fények, levegőatmoszférák, a véletlen – vagy sorsszerű – találkozásuk pillanatában tetten ért látványelemek egyszeriségének!

Minthogyha a kezdeti évek kettős törekvése: a pasztelles líraiságban szelíden pengő létáhítat és a plasztikus monolitként láttatott emberalakok robusztus, izmos életereje egyesülne az újabb tájképekben, amelyek maguk is portrék, önarcképek! Völgy hajlatában fellobbanó fűzöld zuhatagaik, viharvörös orkánjaik



Barkos Bea: Kráter



Simon Miklós: Gyimes

sodra, a falfelületeken matató kósza, puha fény bugaci kemencék zugában, lövétei házak pártája alatt, egyetlen szemvillanásnyi időre, tán épp az utolsó percben felzengő fényorgonáik – lírai tájfestészet helyett helyesebb a drámai, mi több: a tragikus jelzőt alkalmaznunk, ha a világ festőiségétől megigézett művész nekilát, hogy a kép négyszögébe rögzítse, a vászon szövetébe hurkolja a látható világ változásában már-már megragadhatatlan, sajdítóan messzefutó, szép nosztalgiáját. Esztétikája letisztult, mondhatni naiv. Áhítatra inti a vizuális jelenségek önértéke, a látható dolgok méltósága.

És habár Simon Miklós lírikus hajlamai vitán felül állnak, a szerkezetekbe rendező, geometrikus-konstruktív szemléletnek sincsen híjával. Ez utóbbiak mutatkoznak meg már a hetvenes évek monumentális, monokróm szénrajzain – portréin és egészalakos figurális képein –, amelyeknek letisztult tömbszerűsége évtizedek elteltével is őrzi érvényességét. Rajzos kontúrjai, amelyeknek szigorúságát dekorativitásuk oldja, a kétezres években festett erdélyi tájképeinek is legjava hányadát fémjelzik, kéz a kézben a realista tájképi témákat expresszívvé, látomásossá tévő, intenzív színhasználattal és az erőteljes, lüktető textúrákkal. Geometrikus rend és felizzó líraiság mégis a zománc hologramszerűen sokarcú, a változást-sokértelműséget benső esztétikai elemévé tévő műfajában találkozik összsze a leginkább szembeszökőn: e fegyelmezett síkidomok hálójába foglalt fénytavacskák és energiacentrumok higgadt, mégis lüktetésben lévő organizmusa csakugyan románcszerűen elevenné igézi a zománc hűvös felületeit. Fegyelmezettség és puhaság, zártság és egymásra vonatkoztatottság teszi izgalmasan sokrétűvé eme aprólékos bíbelődéssel készült, mégis monumentális hatású lemezeket: bennük egyszerre érhető tetten a gyermek játékához fogható belefeledkezés és a világ rendezettségét firtató intellektuális érdeklődés – világérzés és világlátás párosa tehát, e minden igazi művészetet megjellegző kettős készség. Simon Miklós visszafogott művész. Épp emiatt izgalmasak e bátor, fel-



Barkos Bea: Leletmentés

szabadult, kezdeményező és sokszor játékos formai kísérletek, amelyekben a művész – a szigorú anyagok törvényeinek igájában és a geometrikus hálózat nyújtotta lehetőségek keretében – a dolgok megörökítése helyett mintegy a dolgok életre hívójaképpen, megteremtőjeként áll elébünk. A rekeszek közé ékelt, domborított intarziák mindmegannyi fosszília, a maradandóság egy-egy talizmánja, a játék aranyfedezete.



Simon Miklós: Szárhegyi kolostorbelső



Simon Miklós: Kompozíció (tűzzománc)

Az utóbbi évek termésében mind lángolóbban lobbannak fel a fények. Virágtanulmányok szikráznak világtanulmányokká, verőfényes tengeri atmoszférák párállnak elő csapongó, laza színszekvenciákból. A létezők léttel telítődnek, hogy a láthatatlan dús áradásában,



Barkos Bea: Palmetta



Barkos Bea: Termékenység (tűzzománc)

emanációjában szinte átizzik, cellulóz gyanánt, a világ. Természetmester tanítványa előtt ki-kitárul a természetfölötti.

Bea folyama az ösztönök, delejek és varázsolások forrásvidékéről fakad elő, s vágtat megzabolázhatatlan sodorban az ismeretlen, a tenger felé. Ahogy korábban, zománcképein és -plasztikáin, immár festményein is ősösztönösségű, regebeli mód öntörvényű, lávaszerűen örvénylő, szavak és kontúrok bilincseit szétrobbantó színenergiák, indulatindák bűvösködnek, lázadoznak, paráználkodnak boszorkányos nemtörődömséggel. Magma materek és magna Materek. Mintha a föld gyomra,



Simon Miklós: Gyimesekben

amely a zománcégető kemence katlanában ismétli el kicsiben teremtés és alakítás, létre dajkáló asszonyi mágiázás csodatudományát, utóbb magát a kozmoszt akarná magába nyelni, hogy indulatos, fortyogó energiaömlenyeit kiárassza az egész végtelen űrbe, labdaként játszadozva évmilliós bolygókkal, vonzások és taszítások milliárdjával, s hogy ebben a szilaj és zabolázhatatlan nagy vigasságban kedvükre hempergőzzenek meg mesés világelemek: hetvenkedő parazsak, rőt sárkányfűkévék, hetyke églajtorjái, kusza lapulevél-legyezők, tűzszemű színtócsák, napfoltok százféle káprázatból. Napot fordítók, vizet fakasztók, tüzet általugrók. Zománcba izzított virágénekek, színszivárványba babonázott százszorszép szirmok.

S mert – ahogyan azt Balázs Bélától halljuk – a művészet az élet öntudata, e gesztikus, nosztalgiákat balladázó festészet az ártatlanságunk elvesztéséé; a tudat kiútkeresésének látlelete, bentibe való kitörésé, mélybe alálebegésé, a tudatelőttes feltárulásáé. Otthonunk nem lévén az elomló időben hontalanságunk csak a bizonyosságsejtéseket rezonáló, szép káprázat, a lelkünket meleggé sajdító. Ne higgyetek e képek meseszerűségének. Avagy ha mégis: ne keressetek indázó színgyökereik kusza pompájában dajkaregét, de mitikus képzeteket, bájoló-bűvös sejtelmek lenyomatát, ahogy, akár fosszíliákban az évmilliók, leképeződnek a táblán. Léleklenyomatokat, létleleteket. Való-más vallomásokat. Vigasztalásunkra valókat. Szomorkodtatókat. Ami ugyanaz.

A keresztény szellemiség úgy tartja: a tűz megtisztít. A misztikusok nyelvén: a tűz salaktalanító találkozás egymással, önmagunkkal az isteniben. Barkos Bea és Simon Miklós közös éveinek termését az teszi igazán értékessé, hogy két alkotó ember felelős párbeszéde hitelesíti. Hogy tiszta és kendőzetlen lenyomata egy közös igazságkeresésnek. Átizzásnak, felszikrázásnak, nyugodt, melegséget adó együtt elégésnek. Az alkotás ugyanis – inkább, mint bárminő filozófiai levezetés – szabadságbizonyíték. A létvállalás bátor aktusa. S a művészet akkor igaz, ha a szabadság végső fokáig izzik, ha tűzben égett. Mert – ahogyan Viktor E. Frankl tanít – az ember csakis szabadságát aktualizáló módon válhat végleges és egyetlen önmagává. És a legmagasabb rendű szabadság-tett az alkotó ember, a művész teremtő munkája. Nem feledtetve, hogy – ugyancsak Frankl szerint – a végső értelem nem más, mint a szenvedés vállalása. Ahol a művész és a misztikus tapasztalata egybeér. E művész- és emberpáros életében is ezt szemlélhetjük. Tartalmas és minden lobbanással szebb tűzben – égni.

SÁRGA, KÉK

Simon Miklós nyolcvanadik születésnapjára

Nap fénye, alkony ujjnyoma a házon.
A vásznon újraszületik
minden, mi volt vagy
nem is lehetett. Leletek
lét ködéből: sárgából, kékből,
álomból és valóból.
Amilyen, vagy amilyennek
lennie kellene. Helyek és dolgok
szelleme színekből-árnyból.
Aki voltál, és aki e szép
öncsalás nélkül nem lehetnél.
Sosemvolt régi otthon
világlik át a lombon.
Zsúpon s hegytetőn mintha
valami ismerős köszönne. Hinta
leng emlék-majálisokból.
Fényfoltokból-síkokból,
sodródó látszatokból
ecseted teremt rendet,
mert – akár árva gyermek –
rettegsz az elveszéstől. A Széptől
remélsz hát egy tál leveskét,
a Szépben ölelgeted
anyád elporlott testét.
Mennyi könnyet old s köt a festék
színekké lelked kanavászán!
Akárha sárga lámpa
meleg otthonossága
egykor, gyerekszobádba.
Azúr és márga. Árva lelked
ölelve lel föl régi kertet.
Aklok, palánkok, kazlak és kemencék,
templomok csöndes íve,
szent romok, vizecskék,
asztag vastag fehérje,
folyókanyar hajnali fénye
köréd sereglenek. Világod világlik.

BOGUMIL TÁNC
(eredeti gyűjtés)

Verd a dobot, fújd a sípot,
tamburás, ne szunnyadj,
feledd a bút, hagyd a zokszót,
révületre gyulladj!
Szilajabban, az áldóját,
járjuk tündérbálba'!
Mi van abban? Rugaszkodjunk
szédítő bűbájba!
Bűvös-bájos nagyasszony
hat falut jóllakasszon,
erdő mélyén, fák odvában
csillagforrást fakasszon!
Fújjad, dudás, fújjad,
ne kíméld az ujjad,
okozóját bajnak-búnak
menten megbosszuljad!
Csiribiri, boruljon rád
bűvös selyempaplan,
roggyanjon térd, dobbanjon láb,
rottyanjon a katlan.
Megforgatlak – szétszaggatlak,
hetit meg a nyolcát,
könnyűszerrel rabul ejtlek,
könnyű szívvel elveszejtlek
ugyan az áldóját!
Ropjad, csizmád szakadjon,
bűvös-bájos nagyasszony
országlása-, rontásának
tüstént vége szakadjon!

HÁROM KRISZTUS-ARC
Simon Miklós képei alá

I.
Ez az örökös Getsemáné,
vérverejtékző éjszaka.
A datolyaág mindig másé,
s mint szúrós töviskorona,

úgy virít rajtad a gyalázat.
Sercint fuldokló szövétnek,
s míg böfögnek és kacarásznak,
lelked átadod az égnek.

II.
Kit rúgtak-ütöttek-vertek:
Tehozzád írom e verset,
Leköpött, megvetett Krisztus,
Ki áldani véresen is tudsz.

Nem lázadsz, csak szíved reszket.
Vonszolod rút fakereszted,
S a harmadik kakasszóra
Szögeznek csúfos bitóra.

III.
A táj vörösen lángol.
Mint vérpatak a keresztfádon,
Fürösztve gyötrött arcodat.
Kiáradt a létáldozat.



Barkos Beáta

1957-ben született Szegeden. Pályáját bölcsészként, a magyar ősvallás kutatójaként kezdte, majd a képzőművészetben találta meg a gondolatait kifejező formanyelvet. Elvégezte a kaposvári, majd a szegedi egyetem rajz és vizuális kommunikáció szakát – mesterképzésen is.

Mindeközben állandó alkotói és kiállítói tevékenysége kapcsán vált ismertté.

Tanítja a tűzzománctechnikát hazánkban és külföldön egyaránt. A tűzzománc minden műfaját űzi. A sík és domborított felületek megmunkálása egyaránt jellemzi munkásságát.

2011-ben a 8. Firenzei Kortársművészeti Biennálén tűzzománc munkáival képviselte hazánkat.

Köztéri munkák: Algyő, termálfürdő, Szent Borbála – tűzzománc plasztika, Szeged, Piarista templom, tabernákulum.

Díjak: 2013, 2016 – Szeged város alkotói díj.



Simon Miklós

1937-ben született Szegeden. 1964 óta kiállító művész. Első munkái egy nemzetközi kiállításon, Párizsban szerepeltek. Azóta Európa szinte minden országába, az Amerikai Egyesült Államokba és a Távol-Keletre jutottak el művei. A Szegedi Szépmíves Céh alapító tagja és a Mester Tanoda Alapítvány alapítója.

Fő témaköre az ember, a természet és az ember által alakított környezet. Erős érzelmi kötődés fűzi Erdélyhez, amiről az ottani művésztelepeken készült alkotások tanúskodnak. Művészete szellemiségében, stílusában közel áll a hajdan nagyhírű Nagybányai Művésztelep alkotóinak törekvéseihez.

Művészi pályáját 2005-ben Berki Viola-díjjal, 2006-ban, 2011-ben és 2015-ben Szeged város alkotói díjjal ismerte el szülővárosa.

2014-ben a Szegedért emlékéremmel tüntették ki.

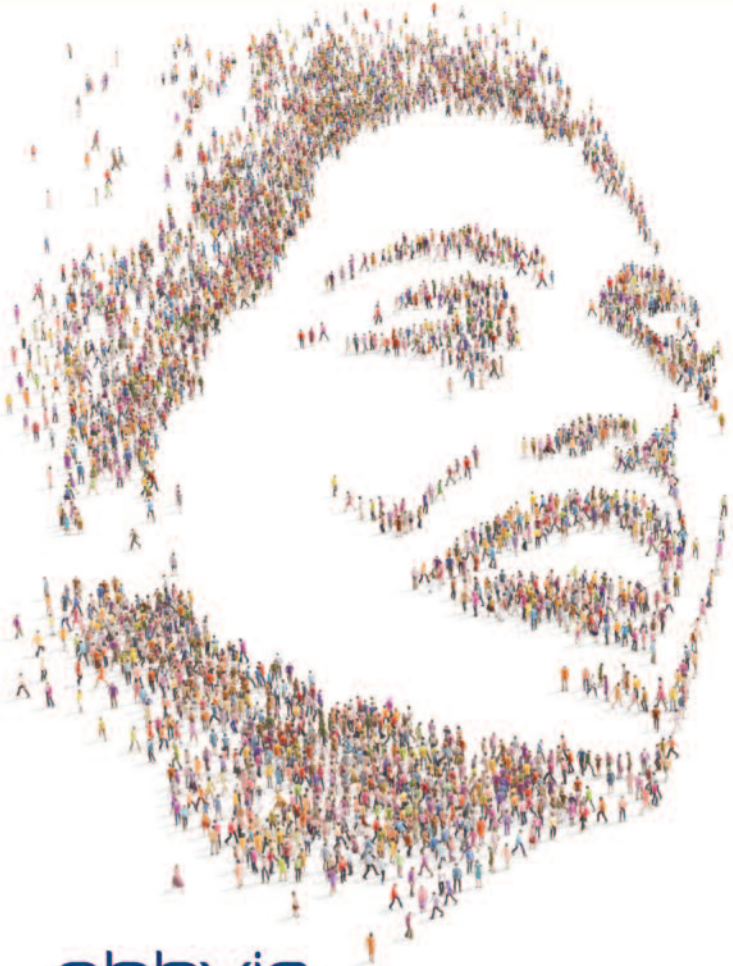
2011-ben a 8. Firenzei Kortársművészeti Biennálén tűzzománc munkáival képviselte hazánkat.

A tudománytól a gyógyulás mosolyáig

BEMUTATJUK:

Viekirax▼ + Exviera▼:

szájon át szedhető, IFN-mentes kombináció ± ribavirin
krónikus GT1 és GT4 HCV fertőzés kezelésére



A Viekirax és az Exviera a krónikus hepatitis C kezelésére javasolt felnőtteknél

- **97%** SVR12 válaszarány az ajánlott séma szerint kezelt, GT1 HCV fertőzött betegpopulációban (n=1045/1075)[1,2]
- **12 hetes** kezelési séma az 1b genotípusú HCV fertőzött nem cirrózisos vagy kompenzált cirrózisos, valamint 1a genotípusú HCV fertőzött nem cirrózisos betegek esetén[1,2]
- Következetesen magas gyógyulási arány többféle, az ajánlott séma szerint kezelt betegtípusban – akár a legnehezebben kezelhetők némelyikében is[1,2]
- **8 hetes** kezelés megfontolandó korábban nem kezelt, 1b genotípussal fertőzött, minimális vagy középsúlyos fibrosisban szenvedő betegeknél[1,2]

abbvie

AbbVie Kft.
1095 Budapest
Lechner Ödön fasor 7.
Tel: +36 (1) 455-8600
Fax: +36 (1) 455-8699



exviera®
daszabuvir
filmtabletta

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmtabletta (ombitaszvir, paritaprevir, ritonavir): www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viekirax-epar-product-information_hu.pdf
Exviera 250 mg filmtabletta (daszabuvir): www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exviera-epar-product-information_hu.pdf

BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A GYÓGYSZER ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!

Forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselete: AbbVie Kft. 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 7. Telefonszám: +36 1 455 8600

Exviera: A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 402 131 Ft. Térítési díj: 402 131 Ft. Forrás: www.neak.gov.hu. Letöltés: 2020.02.27.
Az aktuális árak megtalálhatók a www.neak.hu oldalon. Az Exviera 2017. januártól tételes keretes finanszírozás keretében érhető el.

Viekirax: A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 4 613 616 Ft. Térítési díj: 4 613 616 Ft. Forrás: www.neak.gov.hu. Letöltés: 2020.02.27.
Az aktuális árak megtalálhatók a www.neak.hu oldalon. A Viekirax 2017. januártól tételes keretes finanszírozás keretében érhető el.

Irodalom: *1.* Viekirax alkalmazási előírás *2.* Exviera alkalmazási előírás

HU-VIEX-200004 · Lezárás dátuma: 2020.02.27.

ROSUVASTATIN SANDOZ®

rozuvasztatin

10 mg, 20 mg és 40 mg filmtabletta **30x** **60x**

Bővebb információért kérjük olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon.

Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Adatbázisok, nyilvántartások; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve: **Ezetimibe Sandoz 10 mg tabletta**; Keresés indítása; ➔ ; 🗑 ikon vagy **Alkalmazási előírás** hiperlink.



2020. október 1-től érvényes ár*	Bruttó fogyasztói ár*	Emelt támogatás összege (Ft)**	Térítési díj emelt támogatás esetén (Ft)	Közgyógyellátásra kiváltható-e
Ezetimibe Sandoz® 10 mg tabletta, 30x	3 810 Ft	3 331 Ft	**479 Ft**	✓

* Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat!
Elérési útvonal: http://www.neak.gov.hu; szakmának; gyógyszer/gyse/gyógyfürdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszertörzs; végleges; Publikus gyógyszertörzs – lakossági tájékoztató.

** EÜ90 1/e

Készítmény neve	bruttó fogyasztói ár (Ft)*	támogatás összege (Ft)*	térítési díj (Ft)*
Rosuvastatin Sandoz® 10 mg filmtabletta, 30x	1 128 Ft	800 Ft	**328** Ft
Rosuvastatin Sandoz® 20 mg filmtabletta, 30x	2 315 Ft	1 770 Ft	**545** Ft
Rosuvastatin Sandoz® 40 mg filmtabletta, 30x	3 772 Ft	2 815 Ft	**957** Ft
Rosuvastatin Sandoz® 10 mg filmtabletta, 60x	2 255 Ft	1 600 Ft	**655** Ft
Rosuvastatin Sandoz® 20 mg filmtabletta, 60x	4 597 Ft	3 540 Ft	**1 057** Ft
Rosuvastatin Sandoz® 40 mg filmtabletta, 60x	7 298 Ft	5 630 Ft	**1 668** Ft

* A 2020. október 1-től érvényes árak alapján.
Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat! Elérési útvonal: http://www.neak.gov.hu; szakmának; gyógyszer/gyse/gyógyfürdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszertörzs; végleges; Publikus gyógyszertörzs – lakossági tájékoztató.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon.

Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Adatbázisok, nyilvántartások; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve: Rosuvastatin Sandoz 10 mg filmtabletta 30x, 60x; 20 mg filmtabletta 30x, 60x; 40 mg filmtabletta 30x 60x, a Keresés indítása: ➔ / 🗑 ikon vagy Alkalmazási előírás hiperlink.

A CÉLRAVEZETŐ



Kizárólag egészségügyi szakembereknek szóló kommunikáció. Kérjük, ne tegyék a fogyasztók részére elérhetővé vagy láthatóvá.
A dokumentum lezárásának időpontja: 2020. szeptember 11. • RSdz2741/09.20

EZETIMIBE SANDOZ®

ezetimib

10 mg tabletta • 30x

SANDOZ A Novartis Division

Sandoz Hungária Kft. • 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47.
Tel.: 430-2890 • **Fax:** 430-2899 • www.sandoz.hu