

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ES A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSAVAL



PHARMACEUTICALS

PENTASA®

CORTIMENT®

PENTASA®
4 g retard granulátum

CORTIMENT®
9 mg retard tabletta

Enyhe- közép súlyos colitis ulcerosa akut fellángolásának kezelésére

[illegible][illegible]

termék	külföldi finanszírozás alapjából elfoglaltatott ár	a támogatás összege (EÜ90%,11/b)	térítési díj
Pontasa 4 g retard granulátum 30x tasakban	25 445	22 901	2 544
Corliment 9 mg retard tabletta x30	29 958	26 962	2 996

A dokumentum lezárásának időpontja: 2018.05.07

FERRING
PHARMACEUTICALS

Ferring Magyarország Kft.
1138 Budapest, Tomori utca 34.
Tel.: 06-1-236 3800, Fax: 06-1-236 3899
e-mail: fering@fering.hu

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. MIHÁLY EMESE 117 DOHÁNYZÁS ÉS VASTAGBÉLBETEGSÉGEK
DR. RÁCZ GERGELY
DR. MIHELLER PÁL
DR. TULASSAY ZSOLT

DR. KOCSIS BÉLA 131 AZ EMÉSZTŐRENDSZERI VIROM
DR. SZABÓ DÓRA JELENTŐSÉGE

DR. TALLER ANDRÁS 135 VAN-E PLACEBOHATÁS
A CROHN-BETEGSÉG KEZELÉSÉBEN?

DR. SZÁNTÓ KATA 142 A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK
DR. MOLNÁR TAMÁS BÉLRENDSZEREN KÍVÜLI TÜNETEINEK
DR. FARKAS KLAUDIA KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI

DR. DÖBRÖSSY LAJOS 147 A HASNYÁLMIRIGYRÁK KORAI
FELISMERÉSÉNEK, SZŰRÉSÉNEK
LEHETŐSÉGEI

MŰVÉSZET

KOVÁCS ESZTER 156 TISZANÁNÁTÓL A METROPOLITANIG

DR. TULASSAY ZSOLT 163 KOVÁCS ESZTER OPERAÉNEKES
MŰVÉSZPÁLYÁJÁRÓL

DR. TULASSAY ZSOLT 164 MAKRAY JÁNOS FESTŐMŰVÉSZ
SZÍNEDITÁCIÓI

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *legújabb sikere*

a SZÉP MAGYAR KÖNYV 2017
versenyen

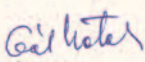
A SZÉP MAGYAR KÖNYV 2017
VERSENYEN A

MEDICINA KIADÓ
KLINIKAI BELGYÓGYÁSZAT

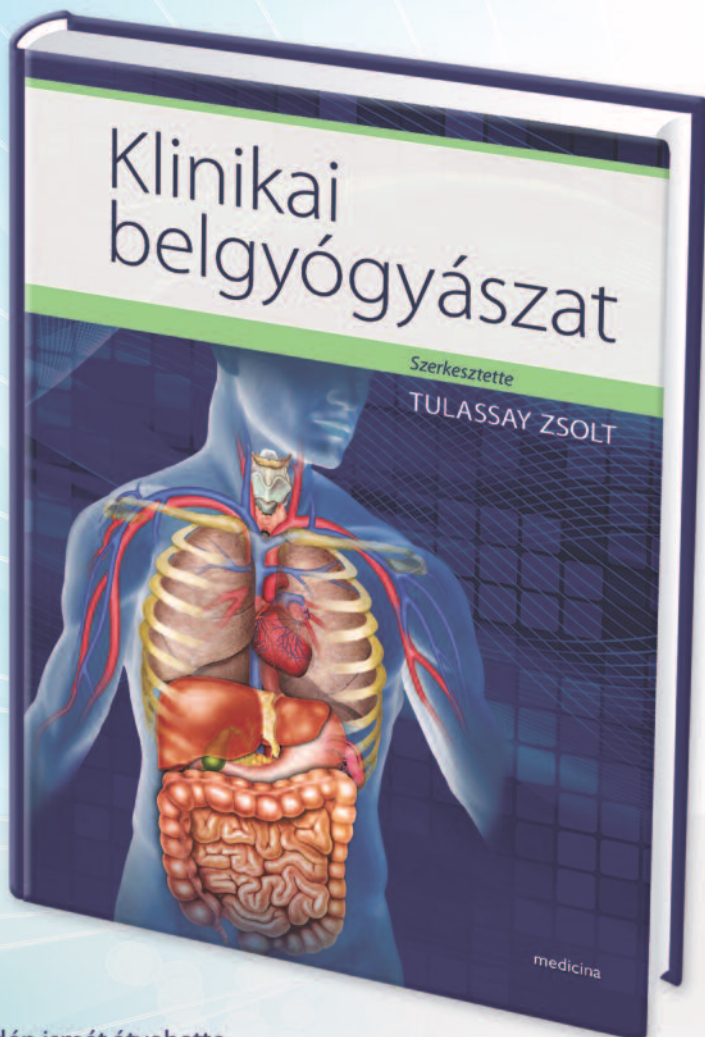
CIMŰ KÖNYVÉVEL
A TUDOMÁNYOS MŰVEK,
SZAKKÖNYVEK,
FELSŐOKTATÁSI KIADVÁNYOK
KATEGÓRIÁJÁBAN
OKLEVELET NYERT.

BUDAPEST, 2018. JÚNIUS 7.


RÁGHY ELEMÉR
A FŐZSŐRI ELNÖKE


GÁL KATALIN
A MAGYAR KÖNYVKIADÓK
ÉS KÖNYVTERJESZTŐK
EGYESÜLÉSE ELNÖKE

Tipográfus, burkoló- és kötéstervező: Bede Tamásné
Illusztrátor: Dr. Bodor Zoltán
Műszaki szerkesztő: Tihanyi József



A Medicina Könyvkiadó idén ismét átvehette
a 330 benevezett könyv közül a zsűri által díjazott, a tudományos
művek, szakkönyvek, felsőoktatási kiadványok kategóriájában egyedülként
nyert oklevelét **Tulassay Zsolt** szerkesztésében megjelent **Klinikai belgyógyászat** című művének tipográfiai
megformálásáért és kivitelezéséért.

A kötet felelős szerkesztője **Bíró Erika**, tervezője **Bede Tamásné**, műszaki szerkesztője **Tihanyi József**,
illusztrátora **dr. Bodor Zoltán**.

Terjedelme 840 oldal, formátuma 202x285 mm.

A Kiadó köszönetet mond minden közreműködőnek, aki munkájával hozzájárult e könyv sikeréhez!



E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Döbrössy Lajos

Általános orvosi diplomáját 1958-ban szerezte a Budapesti Orvostudományi Egyetemen (mai Semmelweis Egyetem), majd patológusként az Onkopathológiai Kutatóintézetben dolgozott. Nevéhez fűződik a „citodiagnosztikai átlomások” országos hálózatának kiépítése, valamint a citológiai előszűrő asszisztensek képzésének megteremtése. Később epidermiológiai tanulmányokat folytatott. 1981 és 1994 között az Egészségügyi Világszervezet (WHO) rákkontroll programjának programigazgatója. Ezután a Világbank által társfinanszírozott „felzárkózási program”, majd 2000-tól az Országos Tisztifőorvosi Hivatal szaktanácsadója.

Dr. Kocsis Béla

Igazgatóhelyettes a Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézetben. PhD tudományos munkájának címe „Plasmid-mediated fluoroquinolone resistance in Enterobacteriaceae”. Jelenlegi tudományos érdeklődése az emésztőrendszeri mikrobiom.

Dr. Mihály Emese

A Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikájának adjunktusa, belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai farmakológus szakorvos. PhD-fokozattal rendelkezik. Fő érdeklődési területe a gasztroenterológia, klinikai farmakológia, gasztroenterológiai endoszkópia, savfüggő kórképek, gyulladásos bélbetegségek diagnosztikája és kezelése, Clostridium difficile fertőzés kezelése különböző kórállapotokban, gastritisek, gastropathiák.

Dr. Szántó Kata

2017-ben szerezte általános orvosi diplomáját a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. Jelenleg PhD-hallgatóként dolgozik a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika colorectalis munkacsoportjánál, melyhez egyetemi éve alatt TDK hallgatóként csatlakozott.

Dr. Taller András

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

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.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. Czákó László

Dr. Dank Magdolna

Dr. Domján Gyula

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Hersényi László

Dr. Hunyady Béla

Dr. Járny Zoltán

Dr. Karádi István

Dr. Kempler Péter

Dr. Masszi Tamás

Dr. Patai Árpád

Dr. Poór Gyula

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szekanez Zoltán

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann István

International Editorial Board

Fabio Farinati (Padua)

Gergely István (Marosvásárhely)

Günther Krejs (Graz)

Peter Malfhertheiner (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

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Mega-Galaxis Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2018

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>

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2018/4. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Patai Árpád: Az étrend és a probiotikum szerepe a gyulladásos bélbetegségek kezelésében

Dr. Apor Péter: Az interval edzés klinikai vonatkozásai

Dr. Pár Gabriella: A nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) és a nem alkoholos steatohepatitis (NASH) kezelésének lehetőségei: jelen és jövő

Dr. Komócsi András: Antitrombotikus és antikoaguláns kezelés szívbetegségekben

Dr. Sztanek Ferenc és mtsai: A diabeteses neuropathia osztályozása és diagnosztikája a legújabb nemzetközi ajánlások alapján

Dr. Buzás György Miklós: Az Epstein–Barr-vírus és a felső emésztőtraktus benignus betegségei

Dr. Laki Zsolt és mtsai: Súlyos akut respiratorikus distressz szindróma vagy Wegener-granulomatosis

Dr. Jakó János: Belgyógyász professzoraink érmei I.

DOHÁNYZÁS ÉS VASTAGBÉLBETEGSÉGEK

Dr. Mihály Emese⁽¹⁾, Dr. Rácz Gergely⁽²⁾, Dr. Miheller Pál⁽¹⁾, Dr. Tulassay Zsolt^(1, 3)

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika

(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

(3) MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők a dohányzás egészségkárosító hatásának elemeit és annak a különböző bélbetegségek kialakulásával és lefolyásával feltételezett kapcsolatát tekintik át irodalmi adatok elemzése alapján. A vizsgálódások elsősorban epidemiológiai felmérésekre támaszkodnak, amelyek az adatgyűjtés és a retrospektív módon vizsgált betegadatok jellegéből adódóan több fontos körülmény felmérését és tisztázását (étrend, testsúly, alkoholfogyasztás stb.) nem teszi lehetővé. A nagyszámú epidemiológiai adat összességéből azonban megállapítható határozott tendencia. A dohányzás az egészséget súlyosan romboló káros hatásán túl növeli a mikroszkópos colitis, a Crohn-betegség és a vastagbélrák kialakulásának kockázatát, és kedvezőtlenül befolyásolja e betegségek kórlefolyását is. Bár az irodalomban közölt tapasztalatok szerint a dohányzás a colitis ulcerosa kórlefolyását kedvezően befolyásolja, a szenvedélybetegség elhagyása sürgető, az egészség megőrzését segítő feladat.

Kulcsszavak: dohányzás, mikroszkópos colitis, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, vastagbélrák.

Mihály E, Rácz G, Miheller P, Tulassay Z: SMOKING AND BOWEL DISEASES

SUMMARY: The authors analyze the various factors of health-damaging effect of smoking and its suspected association to the development and disease-course of different large bowel disorders. The investigation is based on epidemiological surveys and retrospective data collections. Therefore, many important factors (diet, body mass index, alcohol consumption) could not take into consideration. The large amount of epidemiological data could offer a definite tendency. Beside its health-damaging effects, smoking increases the risks of microscopic colitis, Crohn-disease, and colorectal cancer, and negatively influences the course of these disorders. Although according to the literature the smoking could have a beneficial effect on ulcerative colitis patients, the smoking addiction should be urgently withheld.

Keywords: smoking, microscopic colitis, Crohn-disease, ulcerative colitis, colorectal cancer

Magy Belorv Arch 2018; 71: 117–130.

A dohányzás károsító hatásai

A dohányzás az emberi halálozás leginkább megelőzhető oka. Megrövidíti az élettartamot, hatása az adagtól függ. Míg a nem dohányzók 80%-a él 70 éves korában, addig a dohányzóknak csak 50%-a éri el ezt a kort. A dohányfüstben lévő károsító anyagok többféle úton juthatnak el a szervezetben a károsítás helyszínére. A fő veszélyt az égő, szárított dohánylevelek által keletkező füst belégzése, a cigarettázás jelenti, ugyanakkor az ízesített nedves sisadohány vízzipán keresztül történő fogyasztása sem biztonságos. Egy tipikus 1 órás „sisázás” alatt 100–200-szor annyi füstöt lélegzünk be, mint a cigarettázással, és mindkét esetben a légutak nyálkahártyáján és a tüdő alveolusain keresztül szívódnak fel a káros anyagok. A pipázás, szivarozás élvezete, amelynek során a füstöt a szájüregben tartjuk, annak ellenére, hogy belégzés nélkül fújjuk ki, szintén káros az egészségre, mivel részben szájüregi betegségek okozója, részben pedig a nyálban oldott összetevők lenyelve a tápcsatornába kerülnek.

A füst nélküli dohánytermékek (snüssz, burnót, tubák) használata – szippantással, rágással vagy tubákolással – során is kioldódnak anyagok, és így szintén a nyálkahártyákon keresztül jutnak be a keringésbe.

Mindezek ellenére a dohányzás szokása és vele együtt a dohánytermesztés az egész világon elterjedt. A káros szenvedély magyarázata és célja a dohánylevelekben lévő alkaloida, a nikotin élvezete. A nikotin ugyanis akut parasymphomimeticus hatású stimuláns molekula, ami az agy dopaminszintjét növelve függőséget okoz. Ugyan a dohányzás az első alkalmakkor negatív szomatikus tünetekkel jár: gyengeség, verejtékezés, hányinger, hányás stb., azonban a későbbiekben pozitív visszacsatolást kaphat, például az étkezés után keletkező fáradtság és álmoság leküzdése okán. Az emésztőmirigyek és belek működése fokozódik, így elősegíti az emésztést. A dohányzás mellékvesére gyakorolt hatásával, catecholaminok felszabadulásával emelheti a vércukrot és a vérnyomást, fokozza a szívfrek-

venciát, növeli a szív kontraktilitását és teljesítményét. Emellett csökkentheti az éhségérzést, valamint a zsigeri vérerek szűkítésével növelheti az agyi véráramlást, így az agy vérellátását, ezáltal a szellemi munkát segíti elő. A dohányzással összefüggésben évek során kialakuló reflexek megnyugtatóan hatnak, csökkentik az idegességet, és így ezek lesznek a leszokás legnagyobb akadályai. A tapasztalt kedvező hatások miatt a láncdohányosok nehezen tudnak leszokni szenvedélyükről, amely elhagyása kellemetlen kiesési (idegességi) tünetekkel, valamint az esetek egy részében az étvágy fokozódása miatt testsúlynövekedéssel jár.

A dohány nikotintartalmának kb. fele kerül a füstbe, és a dohányzás módjától és sebességétől függően annak 20–90%-a szívódik fel. Kis része a vizelettel kiválasztódik, jelentősebb része a szervezetben lebomlik (a lebontásban elsősorban a tüdő, máj és vese vesz részt). Erős dohányos szervezetébe óránként 0,01–0,02 gramm nikotin kerül; a halálos adag pedig 0,06 gramm. A láncdohányosokra jellemző idült nikotinmérgezés jellegzetes tünetei a mélyebb hang, a gégehurut, az étvágytalanság, a szédülés, az álmatlanság, esetenként még látásromlás is.

A nikotin nem közvetlen okozója ugyan a dohányhoz köthető betegségeknek, de más vegyületekkel együtt azzá válhat. Közvetlen karcinogén hatása nem ismert, de képes kötődni dohányspecifikus nitrózoaminokhoz, amelyek már potenciális rákkeltők (pl. N'-nitrozonornikotin).

A dohányfüstben a nikotin mellett azonban mintegy 4000, potenciálisan károsabb vegyi anyag is ismert, amelyek száma időről időre növekszik. Az analitika eredményei alapján a WHO a dohányfüstöt az „ismert rákkeltő anyag” csoportba sorolta 2002-ben.

A dohányzás, ill. a dohányfüst egyes alkotóelemeinek károsító hatása okozta betegségek kialakulásáért számos patomechanizmus felelős, melyek közül alább a fontosabbakat soroljuk fel.^{33, 55}

Toxikus hatás

A füstben lévő anyagok közvetlen irritáló hatásúak a tracheobronchialis nyálkahártyára, közvetlenül a csilószőrökre, aminek gyulladás és fokozott nyáktermelés a következménye. A cigarettafüst a tüdőben a leukocyták bevándorlását idézi elő fokozott helyi elasztáztermeléssel és a tüdőszövet következményes károsodásával, ami emphysemához vezet. Az ezekért alapvetően felelős anyagok a formaldehid, a nitrogén-oxidok és a hidrogén-cianid. Toxikomechanikus károsító hatások közé sorolható a dohányfüst hőhatása és az ajak-, gingivaérintettség a pipázásnál, ill. a bagózásnál.

Gátolt oxigénszállítás és -felhasználás

A tökéletlen égés során felszabaduló szén-monoxid a vérbe kerülve gátolja az oxigenizációt, így idült hypoxiás állapothoz vezet a keringésben. A nikotin a szén-

monoxiddal kombinálódva fokozza a thrombocyták aggregációját és az endothel károsodását. Mindezek összességében szöveti perfúziós zavarhoz vezetnek, ill. súlyosbítják az atherosclerosist.

Karcinogenezis

A dohányfüst egyes összetevői, különösen a kátrány, a policiklikus aromás szénhidrogének, a benz(o)pirén, a nitrózaminok, a 2-naftil-amin és egyes fémek (arzén, kadmium, króm, ólom) erőteljes karcinogének állatokban, és nagyon valószínű, hogy a dohányzással összefüggésbe hozható rosszindulatú daganatok a genetikai rendellenességek fokozatos felhalmozódása révén jönnek létre, amelynek eredményeként pl. a tüdő benignus progenitor sejtjei diszplasztikus, majd malignus sejteké alakulnak át. A molekuláris változások sorozata nem véletlenszerű, hanem előre megjósolható folyamat, amely párhuzamosan halad előre a karcinóma irányába történő szöveti progresszióval. A 3-as kromoszóma rövid karján elhelyezkedő tumorszupresszor gén inaktivációja korai esemény, a p53 gén mutációja vagy a KRAS onkogén aktivációja viszonylag későn történik meg. A megfigyelések arra engednek következtetni, hogy az érintett nyálkahártya nagy területei mutagenizálódhatnak a rákkeltő expozíció után (mezőhatás). Ezen a talajon a további mutációkat felhalmozó sejtek végül rosszindulatú daganattá alakulnak. A dohányfüstnek kitett egyének közül azonban nem mindenkinél alakul ki daganatos betegség, mivel a karcinogének mutagén hatásait örökletes tényezők is befolyásolhatják. Így, akik pl. a P450 géneket érintő specifikus genetikai polimorfizmusokat hordoznak, azok monooxygenáz enzimrendszereiken keresztül fokozott kapacitással metabolizálják a dohányfüstből származó prokarcinogéneket, aminek következtében gyorsabban és több karcinogén keletkezik, amely maga után vonja a karcinóma kialakulásának kockázatát. Azoknak a személyeknek, akiknek perifériás lymphocytaiban kromoszómatörés jön létre a dohányzással kapcsolatos rákkeltők hatására (mutagénérzékeny genotípus), több mint tízszer nagyobb a kockázatuk a tüdőkarcinóma kialakulására, mint a kontrollcsoport tagjainak.

Nem daganatos tüdőbetegségek

A potenciálisan élettartamot megrövidítő hatások közül az egyik legnagyobb csoportot a krónikus aspecifikus légúti betegségek, vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségek (COPD) jelentik. A dohányzás szempontjából legfontosabb közülük a krónikus bronchitis és az emphysema pulmonum. A nem dohányzókhöz képest 30-szor fokozottabb a kialakulásuk kockázata, a fejlett országok lakosságának 10%-át érinti, és egyben a 4. vezető halálok. A károsodás a belégzett, toxikus anyagok közvetlen hatásával függ össze, de fontos tényező a citokinek (IL-8), elasztázok és szabad gyökök képződése és az általuk megindított folyamatos szövet-

károsodás is. A COPD kialakulására való hajlam egyénileg változó. A dohányzás hatására bekövetkező károsodás mértékét többféle genetikai tényező határozza meg. A TGF- β gén polimorfizmusai például a mesenchymalis sejtek károsodásra adott válaszában szabályozásán keresztül befolyásolják a COPD iránti fogékonyságot: bizonyos polimorfizmusok a mesenchymalis sejtekben csökkentik a TGF- β jelre adott választ, ezért a belélegzett toxinok által kiváltott elasztin-károsodás helyreállítása nem lesz megfelelő. A mátrix metalloproteázok (MMP-k) – különösen az MMP-9 és az MMP-12 – szintén szerepet játszanak az emphysema kórereditében. Az emphysemás betegek egy részében MMP-9-polimorfizmusokat és emelkedett MMP-9- és MMP-12-szintet találtak, sőt, az MMP-12-hiány egerekben védettséget jelent a dohányfüst által indukált emphysemával szemben. A perifériás légutak tágulata a pulmonalis nyomás növekedése révén cor pulmonale chronicumhoz, a szív jobb kamrájának túlterheléséhez, végül jobbszívfél-elégtelenséghez vezet.

Érrendszeri hatás

Az atherosclerosis és fő szövődménye, a szívizominfarktus szoros kapcsolatban áll a dohányzással. Ennek hátterében többféle mechanizmus áll. A nikotin részben az erek, különösen a koszorúerek spazmusát okozza, ennek tartós fennmaradása a szívizom csökkent oxigénellátásához vezet, ami idővel visszafordíthatatlan károsodással jár. Ezzel párhuzamosan a kamrafibrilláció kialakulása szempontjából csökken a küszöberték, ami a hirtelen szívhalállal függ össze. Az összes szívroham mintegy harmadrésze cigarettázókban fordul elő. A dohányfüst szén-monoxid-tartalma szintén szöveti hypoxiához, valamint a thrombocytáaggregáció fokozódásához is vezet. A dohányzás így önmagában növeli a hajlamot artériás trombózisra, de különösen fokozott ez a hatása fogamzásgátló tablettát szedő nőkben.

A dohányzás egyértelmű kórerediti tényező Buerger-kórban, mivel szinte kizárólag azokat érinti, akik tartós kapcsolatba kerültek a dohányzással. Az erek szegmentális, nem suppuratív, diffúz gyulladása és a lumenben igen gyorsan szervülésnek induló trombusok kialakulása viszont nem közvetlen hatása a dohányfüstnek: a MyD88 gén mutációjával szemben érzékeny egyénekben a légutak epithelialis sejtjeiben a dohányfüst hatására jóval nagyobb mennyiségben fokozódik az IL-33-szekréció. Az IL-33 által aktivált gyulladásos sejtek nagy mennyiségben beszűrnek az erek falát, és gyulladásos mediátorokat termelve károsítják az endothelsejteket. Mindezek összességében szegmentális elzáródással járó trombózishoz vezetnek. A kezelés elengedhetetlen része a dohányzás azonnali és teljes elhagyása, ami a folyamat progresszióját megállíthatja. A Buerger-kóros betegek esetén a passzív dohányzás is káros, emiatt közvetlen környezetüket is dohányfüstmentessé kell tenni.

Szájüregi hatás

A dohányfüst bejárja a szájüreget, káros anyagai megtapadnak a fogakon, a nyelven és a szájnyálkahártyán. E káros vegyületek csökkentik a szájüreg védekező rendszerének hatékonyságát, így a száj könnyebben lesz beteg, felgyorsul a fogkőképződés. A dohányosok körében ötször nagyobb a fogíny- és a fogágygyulladás kockázata, így fogaikat is nagyobb eséllyel veszítik el.

A füst a fogak felszínén elszíneződést is okoz, amely akár fekete színű is lehet, ez pedig olyan zavaró esztétikai hatást hoz létre, amely azonnal észrevehető. Így nemcsak fizikailag jelenthet gondot az érintett dohányosnak, hanem lelkiileg is megterhelő, önbizalomhiányos állapotot vált ki. Mindez állandó szájüregi fertőzöttséget, egészségtelen, csúnya fogsort és kellemetlen szájszagot okoz.

A dohányzás elsősorban nem a fogak szuvasodását okozza, hanem a fogágyat teszi tönkre, azaz a fogak körül csontpusztulást okoz, amely a fogak meglazulásához és kieséséhez vezet. A napi 5–10 cigarettát elszívók háromszor annyira ki vannak téve a fogágybetegség kialakulásának, mint a nem dohányzók. Ha már kialakult a fogágybetegség, a dohányzás elhagyása segíthet a betegség folyamatának lassításában, de a betegség vissza nem fordítható, csak a kezdeti szakaszban.

Napi öt cigaretta tízszeresére emeli a szájüregi rosszindulatú daganatok kialakulásának esélyét. A dohányzás hatása a szájnyálkahártyára egyértelműen káros. Ezt a területet érinti ugyanis a legforróbb füst, amely kiszáritja, kimarja azt, és végzetes elváltozásokat hoz létre. A hámréteg az ilyen megváltozott területeken vastagabb, de gyengébb minőségű, és jobban átereszt a daganatkeltő anyagokat, így sokkal nagyobb a daganat kialakulásának kockázata. Magyarországon a szájüreg rosszindulatú daganatainak előfordulása nem csökken, sőt összességében egyre gyakoribb.

A dohányzás gyengíti az immunrendszert, és lassítja a fogászati betegségek gyógyulását. A nikotin káros a fogínyre, a benne található sejtekre, és lassítja a vérkeringést. A védekezőrendszer gyengülése miatt különböző gyulladások is kialakulhatnak a szájban. A dohányosokban a csont pusztulása kétszer valószínűbb, még tökéletes szájhigiénia esetén is, mint azoknál, akik nem cigarettáznak. A dohányzás nemcsak a saját fogakat, hanem a fogpótlásokat is veszélyezteti. Azokban, akik napi 5–10 cigarettát elszívnak, a súlyos fogágybetegség kialakulásának lehetősége háromszor gyakoribb, mint a nem dohányzóknál.

A pipázás és szivarozás során keletkező erősen maró hatású, forró füst – mindazon túl, hogy lényegében a papír kivételével az összes károsító anyagot tartalmazza, amit a dohányfüst – helyileg koncentráldódik a szájüregben, ami szintén rákkeltő hatású. A pipások jellegzetes malignus tumora az ajak- és szájüregi rák, a szivarozás emellett a gége- és nyelöcsőrák kialakulásának esélyét növeli.

Emésztőrendszeri hatás

Dohányosokban gyakrabban észlelhető gyomor- és nyombélfekély, mint az átlagos népességben. Ennek kialakulása összetett, részben a nyálkahártya ereinek tartós spazmusa és a következményes ischaemia játszik fő szerepet, részben a nyálban oldódott és lenyelt közvetlen toxikus anyagok szerepe is bizonyítható. A bélbetegségek és a dohányzás összefüggésének bemutatása a dolgozat későbbi, kiemelt témája.

Dohányzó várandósok, magzatra gyakorolt hatás

Az anya dohányzása növeli a spontán vetélés és a koraszülés kockázatát, valamint intrauterin retardációt okoz, mivel a dohányfüst – elsősorban szén-monoxid-tartalma miatt – a terhesség alatt magzati hypoxiát okoz. Azoknak a csecsemőknek a születési súlya azonban, akiknek az anyja a terhesség előtt abbahagyta a dohányzást, normális.

Passzív dohányzás

A dohányzás ártalmaitól teljesen ma már senki sem védett. Dohányzók és nem dohányzók helyett helyesebb aktív és passzív dohányzókról beszélni. A környezeti dohányfüst expozíció ugyanolyan károsító hatású, mint az aktív dohányzás. Becslések szerint a passzív dohányzásnak kitett nem dohányzók relatív tüdőrákkockázata kb. 1,3-szoros azokhoz képest, akik nincsenek dohányfüstnek kitéve. Fokozott a koszorúér-meszesedés és a szívizominfarktus kialakulásának kockázata. Azoknak a gyermekeknek a körében, akik családjában egy felnőtt dohányzik, gyakoribbak a légúti betegségek és az asthma bronchiale.

Dohányzás és mikroszkópos colitis

Mikroszkópos colitisben (MC) endoszkóppal ép vastagbél-nyálkahártya látható, és a kórisme csak szövettani vizsgálattal állapítható meg. A mikroszkópos colitisnek két formája ismert, amelyek a szövettani eltérések alapján különíthetők el egymástól. Lymphocytás colitisben (LC) a lamina propriában idült gyulladásos beszűrődés, lymphocyt- és plazmasejt-szaporulat, az epitheliumban növekedett lymphocytaszám tapasztalható. Kollagén colitisben (CC) a subepithelialis kollagén megvastagodott ($>10\ \mu\text{m}$). A kollagénréteg szélességének felső határa szabályosan $7\ \mu\text{m}$, $15\ \mu\text{m}$ rétegvastagság már kórjelző. Az idült, nem véres, vízserű hasmenések 10–20%-ának hátterében valószínű a mikroszkópos colitis. A kollagén colitis ötven-hatvanéves nőkben hétszer-tízszor gyakoribb, mint férfiakban. A mikroszkópos colitis kialakulásának oka nem ismert.

A mikroszkópos colitis és a dohányzás összefüggését több vizsgálat is fölvetette.^{20, 22, 23, 72, 76} A megfigyelések európai és észak-amerikai népességben történtek. A dohányzás mennyiségi jellemzésére a vizsgálatok a

betegeket három csoportba sorolták. *A jelenleg is dohányzók* hetente hétnél több cigarettát szívtak el, legalább a vizsgálatot megelőző 6 hónap során. *A korábban dohányzók* a mikroszkópos colitis kórismjét megelőző időben valamikor dohányoztak, a kórisme idejében azonban nem. A betegek harmadik csoportja soha nem dohányzott.

Vigren közleménye 10 év adatait elemzi (2001–2010 között) visszatekintő (retrospektív) vizsgálatban olyan svéd lakosok leleteinek feldolgozásával, akik kollagén colitisben szenvedtek.⁷² A szerzők a kollagén colitis előfordulását 5,4/10 000-nek találták, és nőkben 2,8-szer gyakrabban fordult elő, mint férfiakban. A kórkép a dohányzókban gyakoribb volt, mint a nem dohányzókban (OR: 2,95, 95% CI: 2,01–4,32).

Fernandez-Banarez prospektív, spanyol népességben végzett, többközpontú vizsgálatában a mikroszkópos colitis mindkét formájáról közölt adatokat.²² Ebben a vizsgálatban mind a kollagén colitis (OR: 2,4, 95% CI: 1,05–7,6), mind pedig a lymphocytás colitis (OR: 3,8, 95% CI: 1,6–9,2) gyakrabban fordult elő dohányzókban a nem dohányzókkal összehasonlítva. Dohányzókban a mikroszkópos colitis átlagosan 10 évvel fiatalabb életkorban jelentkezik. Ez arra utal, hogy a dohányzás járulékos tényezőként valóban hozzájárul a betegség kialakulásához. Nőkben 60–65 éves életkorban leggyakoribb a mikroszkópos colitis megjelenése. A dohányzás időtartama és mértéke, a szerzők adatai szerint, nem függött össze a mikroszkópos colitis megjelenésével. A mikroszkópos colitis két formájának aránya nem függött az aktív, illetve csak a közeli környezetben szereplő dohányzástól, a klinikai tüneteket azonban az aktuális dohányzás súlyosbította.

A tünetek újbóli jelentkezésének aránya (relapszus) az aktív és a csak korábban dohányzók között nem különbözött. Azokban a betegekben azonban, akikben a mikroszkópos colitis fiatalabb korban derült ki, a betegség gyakrabban vált ismét aktívvá.

Yen 340 MC-ben szenvedő betege adatait dolgozta fel (CC: 124 beteg, LC: 216 beteg).⁶ Elemzésük szerint a dohányzás (jelenlegi és korábbi egyaránt) növelte az MC gyakoriságát (OR: 2,12, 95% CI: 1,56–2,88). A kockázatot az aktív dohányzás jelentősebben fokozta (OR: CC: 5,36, LC: 3,81, összes: MC: 4,37, 95% CI: >1). A nem és az életkor ebben a betegcsoportban nem függött össze az MC jelentkezésével. A dohányzás és az MC összefüggésének elemeit az 1. táblázat foglalja össze.

A kórtani háttér nem ismert pontosan. A dohányzás valószínűleg több támadásponton befolyásolja az MC kialakulását. A vastagbél nyálkahártyájának vérrellátása dohányosokban csökken,^{22, 76} a kis erek szerkezete torzul, amely az MC kialakulásának irányába ható tényező. Griga vizsgálatai igazolták, hogy CC-ben az éreredetű (vaszkuláris) endothelialis növekedési faktor szintje nő,²⁶ ami szerepet játszik a subepithelialis mátrix felszaporodásában és a gyulladás kialakulásában. A nikotin a lamina propria T-sejtjeit serkenti, amely az

1. táblázat. A dohányzás és a mikroszkópos colitis (MC) kapcsolatának főbb elemei

- A dohányzás az MC kockázati tényezője
- Az aktuális és a korábbi dohányzás egyaránt növeli a kockázatot
- Az MC mindkét formája gyakoribb dohányosokban
- Dohányosokban az MC kb. 10 évvel korábban alakul ki
- Az MC megjelenése nem függ a nikotinhatás tartamától és mértékétől
- A tünetek visszatérésének kockázata nem különbözik a jelenleg is és a csak korábban dohányzóknál
- A fiatalabb életkorban megjelenő MC visszatérésének kockázata fokozottabb

átíró (transzkripció) tényezők sejtes kifejeződésének (expressziójának) olyan változását idézi elő, amely ezeknek a sejteknek a Th1 fenotípus irányú átalakulását segíti: CC-ben a Th1-gyel összefüggő génexpressziós profil növekedett.^{32, 66} A dohányzás immunszuppressziós hatása révén befolyásolhatja a bélbaktériumok összetételét, amely azért lehet különös jelentőségű, mert például CC-ben a nyálkahártya átjárhatósága a baktériumok számára fokozottá válik.⁴³ MC gyakoribb kialakulása dohányosokban epidemiológiai felmérések alapján bizonyított. A kiváltó ok azonban egyértelműen nem állapítható meg, feltehetően több tényező együttes hatásának érvényesüléséről lehet szó.

Dohányzás és gyulladásos bélbetegségek (IBD)

A dohányzás hatása a gyulladásos bélbetegségek kórlefolására már évtizedekkel ezelőtt felvetődött.^{7, 8, 28, 59, 64} Az elmúlt években számos vizsgálat eredménye vált ismertté, amelyek többsége az összefüggést megerősítette. A dohányzás hatásának pontos módja azonban nem derült ki, a háttérben számos tényező szerepét mérlegelték, egyetlen mindent megmagyarázó kórfolyamat azonban eddig nem volt megállapítható. Az egyértelműnek látszó megfigyelések ellenére a dohányzással kapcsolatos kérdések megbeszélése a gyulladásos bélbetegségben szenvedőkben nem vált a mindennapos orvosi gyakorlat részévé.⁴⁵

Epidemiológia

Irodalmi adatok arra utalnak, hogy a dohányzás eltérően befolyásolja a gyulladásos bélbetegségek kórlefolását: a Crohn-betegséget (CD) rontja, a colitis ulcerosát (UC) azonban javítja. A közleményekben a betegek csoportosítása a dohányzás ideje alapján történik (jelenleg is, csak korábban, soha nem dohányzók; lásd mikroszkópos colitis leírásánál).

A Crohn-betegség és a dohányzás epidemiológiai összefüggését esetkontrollált tanulmányában elsőként Persson vizsgálta svéd betegek körében 1984 és 1987 között.⁵¹ A jelenleg is dohányzók relatív kocká-

zata a soha nem dohányzókhoz viszonyítva férfiakban 1,33-ra (95% CI: 0,7–2,6), nőkben pedig 4,99-re (95% CI: 2,7–9,2) növekedett. Ez a kockázati arány colitis ulcerosában viszont csökkent [férfiakban 0,96 (95% CI: 0,5–1,8); nőkben 0,72 (95% CI: 0,4–1,4)]. Bár az adatok statisztikailag nem szignifikánsak, a tendencia egyértelmű.

Mahid metaanalízise a jelenleg is és a korábban dohányzók adatait elemezte.³⁷ Az aktuálisan dohányzók Crohn-betegség-kockázata nőtt (OR: 1,76; 95% CI: 1,40–2,22), a dohányzás elhagyása pedig növelte a colitis ulcerosa kockázatát (OR: 1,79; 95% CI: 1,37–2,34). Az aktuálisan dohányzók körében azonban a colitis ulcerosa kockázata csökkent (OR: 0,58; 95% CI: 0,45–0,75).

Calkins metaanalízisében bemutatta, hogy a dohányzók (OR: 2,0; 95% CI: 1,65–2,47) és a korábban dohányzók (OR: 1,8; 95% CI: 1,33–2,51) relatív kockázata a Crohn-betegség kialakulására a soha nem dohányzókhoz képest mintegy kétszeresére növekszik.¹¹

Penny Nagy-Britanniában és Írországban lakó mormon közösségben vizsgálta az IBD gyakoriságát, akik közismerten elutasítják a dohányzást.⁵⁰ A colitis ulcerosa ebben a népességben ötször gyakoribbnak bizonyult, míg a Crohn-betegség előfordulása nem különbözött a nem mormon lakosokhoz képest.⁵⁰

Érdekes adatokat tár fel a dohányzási szokások változása is.⁷¹ Hat évtized svéd összehasonlító adatai (1930–1990) alapján az UC nemek közötti eltérő gyakorisága csökkent. Korábban az UC nőkben volt gyakoribb, a vizsgált időszak végére ez a különbség megszűnt. Ezzel párhuzamosan az évtizedek alatt a dohányzás szokása a nők körében is elterjedt. A nem dohányzó gyermekekben nem változott az UC gyakorisága.

Kilenc esetkontrollált vizsgálat metaanalízise szerint a jelenleg is dohányzók összesített kockázata UC keletkezésére 0,41 (95% CI: 0,34–0,48) a nem dohányzókhoz viszonyítva.⁷¹ A szerzők az adatokat elemezve arra a következtetésre jutottak, hogy a nem dohányzók egész életében az UC-re vonatkozó kockázat 2,9 (95% CI: 2,6–3,2) a dohányzókhoz képest.

Higuchi közölte a legnagyobb kohorszvizsgálat eredményét, amelyben a dohányzással kapcsolatos adatokat prospektív módon pontosan elemezve gyűjtötte össze.³⁰ Az amerikai egészségügyben dolgozó nővérek közül 229 111 személy egészségi állapotának változását tekintették át 32 év időtartamban. Ezen időszak alatt 736 személyben alakult ki gyulladásos bélbetegség, 336-ban CD és 400-ban UC. A soha nem dohányzókhoz viszonyítva a többvariációs kockázat a jelenleg is dohányzóknál 1,90 (95% CI: 1,42–2,53), a csak korábban dohányzóknál 1,35 (95% CI: 1,05–1,73) volt. Az elszívott cigaretták mennyisége a kockázattal összefüggött: nagyobb mértékű dohányzás jobban fokozta a kockázatot, a dohányzás elhagyása viszont mérsékelte. A többváltozós kockázat a soha nem dohányzó UC-ben szenvedőkhöz viszonyítva a jelenleg is dohányzóknál 0,86 (95% CI: 0,61–1,20), a csak koráb-

ban, de jelenleg már nem cigarettázókban pedig 1,56 (95% CI: 1,26–1,93) volt. Az UC kockázata a dohányzás elhagyása utáni 2–5 évben jelentősen fokozódott (OR: 3,06, 95% CI: 2,00–4,67), és így is maradt több mint 20 éven át. A közlemény erénye a jelentős számú vizsgált személy és a megfigyelés hosszú időtartama. Hátránya, hogy az egészségügyben dolgozó nők válogatott népességcsoportot jelentenek, és esetleg nem képviselik a teljes népesség jellegzetességeit. A szerzők azonban hangsúlyozzák, hogy korábbi vizsgálataik szerint ez a női csoport valamennyi kockázati tényező tekintetében [dohányzás, testtömeg (BMI), étrendi szokások stb.] megfelel az átlagos amerikai női népességnek. A személyek vizsgálatba való részvételének kezdete 25–55. életévük közé esett, ezért az adatok a fiatalabb korcsoportra nem vonatkoztathatók.

Az irodalmi adatok többsége arról szól tehát, hogy a két gyulladásos bélbetegséget a dohányzás ellentétes módon befolyásolja.

Számos szerző közölt adatot a passzív dohányzás és az IBD összefüggéséről is. Sandler a környezeti dohányfüst hatását vizsgálta az UC kialakulásának kockázatára.⁶⁰ A dohányzó környezetben élő fiatalabbak kockázata mérséklődött (OR: 0,5) azokhoz képest, akik dohányfüstmentes környezetben éltek.

Lashner szerint a passzív dohányzás születéskor (OR: 3,02) és az anya dohányzása (OR: 2,09) egyaránt növeli az IBD kialakulásának kockázatát 18 éves életkorig.³⁴ A kockázat független attól, hogy a környezetben élők közül ki dohányzik. Ez arra utal, hogy a cigarettafüst IBD-re való hatása nem a placentán vagy az anyatej útján érvényesül, hanem inkább a belégzés szerepe az elsődleges.

Persson esetkontrollált tanulmányában a környezeti dohányfüst szerepét vizsgálva 15 éves életkorig a két kórképben eltérő kockázatot talált (CD: OR = 1,5; UC: OR = 0,98).⁵¹ Eliakim zsidó közösségben végzett többközpontú esetkontrollált vizsgálatában nem tapasztalt különbséget az IBD formája és a passzív dohányzás között.¹⁸

Az epidemiológiai adatok nem adnak magyarázatot arra, hogy a dohányzás miért befolyásolja különbözően a két típusú gyulladásos bélbetegséget. Bridger felveti, hogy genetikailag fogékony egyéneknél a dohányzás befolyásolja a betegség fenotípusát, és ezért vagy CD, vagy UC klinikai képe bontakozik ki.⁹

A dohányzás hatása a gyulladásos bélbetegségek kórlefolására

A dohányzás nemcsak az IBD gyakoriságát, hanem klinikai lefolyását is befolyásolja. Holdstock 1984-ben megjelent tanulmányában hívta fel a figyelmet először arra, hogy a dohányzás a Crohn-betegség lefolyását kedvezőtlenül befolyásolja.³¹ Igazolta, hogy dohányzó Crohn-betegekben gyakoribb a tünetek visszatérése (relapszus), a fájdalom, nagyobb a kórházi kezelés és a műtét szükségességének valószínűsége a nem dohány-

zó betegekkel összehasonlítva. A dohányzás különösen a női betegek életminőségét rontja.

Cottone a dohányzást független kockázati tényezőként tartja számon a klinikai tünetek (OR: 1,46), a sebési szövődmények (OR: 2,0) és az endoszkópos kép rosszabbodásában 182 olyan Crohn-beteg adatának elemzése alapján, akikben 20 éves időtartam áttekintése során műtét vált indokolttá.¹⁴ A kórkép lefolyása nem különbözött a korábban és az aktuálisan is dohányzó betegek között.

Ryan tapasztalata szerint a dohányzás elhagyása csökkenti a reoperáció kockázatát visszatérő Crohn-betegségben.⁵⁷ Kanadai vizsgálatok szerint az aktuális dohányzás a tünetek visszatérésének kockázatát kétszeresére növeli olyan betegekben, akik gyógyszeres kezeléssel egyensúlyban (remisszió) voltak.⁶⁸ A dohányzás növeli a szteroid- és immunszuppresszív kezelés szükségességét, és különösen a női betegek kórlefolását rontja.¹³ A kórisme után megkezdett dohányzás a műtét kockázatának fokozódásával jár.

To 33 vizsgálat metaanalízisével arra a következtetésre jutott, hogy dohányzóknál a CD fellángolásának (OR: 1,56; 95% CI: 1,21–2,01), a műtét utáni fellángolásoknak (OR: 1,97; 95% CI: 1,36–2,83), az első műtét (OR: 1,68; 95% CI: 1,33–2,12) és a második műtét (OR: 2,17; 95% CI: 1,63–2,89) szükségességének kockázata egyaránt fokozódik a nem dohányzókkal összehasonlítva.⁷⁰ A dohányzók betegségének fellángolása 55–85%-kal, a műtét utáni visszatérő aktivitás kétszer, az első műtét szükségessége 54–68%-kal, a második műtét szükségessége pedig kétszer gyakoribb. A dohányzás elhagyása csökkenti, de nem szünteti meg a kockázatot.

A dohányzás és a Crohn-betegség kórlefolása között etnikai különbségek is észlelhetők. Izraelben nem tapasztaltak kapcsolatot a dohányzás és a szteroid- és az immunszuppresszív kezelési igény, valamint a dohányzás és a műtét, a kórházi kezelés szükségessége és a kórkép aktivitása között.⁴⁶ Medina és munkacsoportja 63 spanyol beteg kórlefolásának elemzésekor nem tapasztalt különbséget a dohányosok és nem dohányzók között, a visszaesés, a kórházi kezelés és a műtét szükségessége és a műtét után kialakuló szövődmények gyakoriságában.³⁸ Moum Norvégiában hasonló következtetésekre jutott.⁴²

A dohányzás és a Crohn-betegség lokalizációja között is tapasztaltak összefüggést. Lindberg a dohányzók Crohn-érintettségét gyakrabban észlelte az ileumban, mint a colonban.³⁶ Ez az adat összhangban lehet azzal a megfigyeléssel, hogy a dohányzás javítja a colitis ulcerosa kórlefolását, azért, mert a vastagbélben kevesebbszer fordult elő eltérés. Dohányzóknál gyakoribb a sipoly és a tályog is.

Polito dohányzó zsidó származású Crohn-betegekben gyakrabban észlelt fistulát és szűkületet.⁵² A nem dohányzó Crohn-betegek a dohányzóknál jobban válszólnak infliximabkezelésre.⁴⁹

Cosnes vizsgálatában a dohányzás elhagyásának

következményeit vizsgálta 474 dohányzó Crohn-beteg bevonásával.¹³ A résztvevők 12%-a egy évnél hosszabb ideig absztinens maradt. Ezekben a betegekben a betegség fellángolása ritkábbá vált, elérte a nem dohányzók szintjét, és hasonló változást tapasztaltak a szteroid- és az immunsuppressziós kezelés szükségessége között is. Az anoperinealis szövődmények arányában nem mutatkozott különbség a két betegcsoport között. A dohányzás hatásának elemeit a Crohn-betegség lefolyására a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat. A dohányzás hatásának elemei a Crohn-betegség kórlefolrásában (Birrenbach nyomán⁵)

- A klinikai tünetek és az endoszkópos eltérések rosszabbodása
- A korai műtét szükségességének fokozott kockázata
- A szteroid- és immunsuppresszív kezelés szükségességének növekedése
- Az infliximabkezelés csökkenő hatékonysága
- A sipoly, a szűkület és a tályog kialakulásának fokozott kockázata
- Rosszabb életminőség (elsősorban nőkben)

A dohányzás a colitis ulcerosa természetes lefolyását is módosítja. Boyko dohányzó, UC-ben szenvedő beteget kevésbé szorultak kórházi kezelésre, bár a colectomia szükségessége nem különbözött a nemdohányzókétól.⁸ Fraga vizsgálatában nem dohányzó és a dohányzást elhagyó betegekben viszont a colectomia arányát gyakoribbnak találta, viszont a betegség fellángolását ritkábban észlelte azokban, akik a kórisme idején dohányzóvá lettek.²⁴ Francia betegek adatainak retrospektív elemzésével igazolódott, hogy a dohányzó colitis ulcerosások szteroidigénye kisebb.⁴⁰ Odes Izraelben végzett vizsgálatai szerint a dohányzók betegségének kiterjedtsége mérsékeltebb volt, és kisebb arányban szorultak kórházi kezelésre és műtetre.⁴⁶ Az eddig ismertetett irodalmi adatoknak ellentmondó eredmények is ismertek azonban.^{2, 31} Spanyol adatok szerint a műtét szükségessége és a műtét utáni szövődmények gyakorisága nem függ a dohányzási szokásoktól.³⁸ Norvégiában végzett felmérések szerint a visszaesés és a műtét szükségessége nem függött a dohányzástól.⁴²

A pouchitis és a dohányzás kapcsolata ellentmondó adatokat tárt fel. Merrett szerint a dohányzás megelőzi a pouchitis kialakulását azokban a betegekben, akik UC miatt kényszerültek colectomiára.³⁹ Más felmérések viszont az ellenkezőjét találták.²⁹

Az első nagy, rendszerezett metaanalízis To nevéhez fűződik.⁶⁹ Tizenhat vizsgálat eredményét rendszerezve azt tapasztalta, hogy a colectomia kockázati tényezője, a betegség proximális terjedésének aránya, illetve a pouchitis keletkezésének mértéke mérsékeltebb volt dohányzóknál, a betegség aktivitásának fellángolása viszont kissé gyakoribbnak bizonyult. Az eredmények statisztikai vizsgálattal nem érték el a szignifikancia határát.

Az irodalmi adatok alapján nem bizonyítható egyértelműen az, hogy a dohányzás kedvezően befolyásolja a colitis ulcerosa természetes lefolyását. A dohányzás betegségkeltő és halálozást növelő hatása miatt a függőben lévő kérdés megválaszolására ellenőrzött (kontrollált) vizsgálat megszervezése nem etikus. A dohányzás egyéb, egyértelmű káros hatásainak, valamint a colitis ulcerosában bizonytalan kedvező hatásának ismeretében azt célszerű tanácsolnunk a betegeknek, hogy a dohányzást hagyják abba.

A dohányzás UC-re gyakorolt kedvező hatását feltételezve számos próbálkozás történt a gyulladásos bélbetegség nikotinnal történő befolyásolására. Ezek a vizsgálatok nikotintapasszal, illetve nikotintartalmú rágó gumival történtek.

Pullan bal colonfélben kialakult UC kezelésében próbálkozott transdermalis nikotin tapasszal, placebóval összehasonlítva.⁵³ Mind a 72 beteg kapott mesalamin, közülük 12 szteroidot is állandó adagban. A nikotin adagja 15–25 mg/24 óra volt, amely 8,3–12,1 ng/ml plazmakoncentrációt eredményezett. Ez az érték kb. egyharmada annak, amelyet napi 20 cigaretta elszívása okoz. Mindkét betegcsoport klinikai tünetei és a szövettani kép egyaránt javult. A nikotin csoportba sorolt 35 betegből 17-ben, a placebo csoport 37 betegéből kilencben alakult ki teljes remisszió.

Sandborn 22 mg/24 óra adagú transdermalis tapaszt alkalmazott 4 héten át.⁵⁸ A nikotin csoport betegeinek 39%-ában, a placebo csoportban viszont csak 9%-ban észlelt javulást a klinikai tünetekben.

A nikotin tapasz (25 mg/16 óra, illetve 15 mg/24 óra) és a per os prednisolon kezelés (15 mg, illetve 30 mg/nap) összehasonlítására is történt vizsgálat.²⁷ A két csoport között a vizsgálok különbséget nem észleltek, bár a szteroidkezelés hatékonynak bizonyult.

A fenntartó kezelésben, 6 hónapon át alkalmazott nikotin tapasz (15 mg/16 óra) a placebo hatásától nem különbözött.⁶⁷

A nikotin tapasz alkalmazásakor számos mellékhatást is észleltek (kontrakt dermatitis, hányinger, fejfájás, alvászavar, tachycardia, izzadákonyság). Hozzászokás nem alakult ki.

A nikotin nem vált elfogadottá az UC kezelésében, és olyan újabb próbálkozásokról sincs adat, amelyek meggyőzően bizonyíthatnák e módszer hatékonyságát.

A dohányzás hatásának kialakulása

A dohányzás hatása a bél működésére és az immunitásra

Egy cigaretta átlagosan 6–12 mg nikotint tartalmaz, amelyből a cigaretta elszívásakor 1–3 mg jut a szervezetbe. A nikotin a ganglionokban és az agyban különböző nikotin-kolinerg jelfogókon hat, amely révén acetylcholin, catecholamin és különböző hormonok szabadulnak fel. Ezek a mediátorok számos szerv és szervrendszer működését befolyásolják.

Az emésztőrendszerben a nikotin akutan hatva növeli a bélrendszer tónusát és a motoros aktivitást, ezáltal hányingert és hasmenést okozva azoknak, akik korábban nem dohányoztak. Az idült dohányosokban nemcsak a motilitás változik, hanem az emésztőrendszer szekréciós és védekezőműködése is, számos hormon és mediátor felszabadulásával, amely a nyálkahártya és az epithelium szerkezeti egységét is megváltoztatja.¹⁹ A nyálkahártya oxigénellátottsága is romlik, nő a karboxi-hemoglobin szintje, károsítva az endotheliumot és a mitokondriumokat.

A dohányzás jelentősen befolyásolja az immunrendszer működését is¹⁹: csökkenti a természetes öltsejtek aktivitását, károsítja a neutrofil granulocyták kikapadását és mozgását; a bélben az IgA szintjét csökkenti, az IgE-eltávolítást pedig növeli; a gyomornyálkahártya prosztoglandin E2 szintjét csökkenti. A dohányzás az egészséges colon nyálkahártyájában növeli az IL-8 és csökkenti az eikozanoidok szintjét.

A bél baktériumflórájának változása az utóbbi évtizedben a figyelem előterébe került, mind különböző külső tényezők hatásának elemzésével, mind pedig kóros folyamatokkal összefüggésben. Biedermann vizsgálta elsőként a dohányzás elhagyásának befolyását a bélbaktérium-összetételre.⁴ A dohányzás közvetlen hatásának megítélésére olyan vizsgálat volna mértékadó, amelynek során nem dohányzók meghatározott szűrési időtartam után cigarettázni kezdenek, állandó mennyiségben, majd a vizsgálat harmadik periódusában elhagyják a dohányzást. Életkörülményeik, étkezési szokásaik a vizsgálat során nem változhatnak. A bélbaktérium-összetétel meghatározására mindhárom periódusban sor kerülne. Az önként vállalkozó egészséges vizsgálati személyek számát, nemét, illetve egyéb fontos jellemzőit előzetes statisztikai becsléssel lehetne felmérni. Ilyen vizsgálat nem készült, és elvégzése a dohányzás általános károsító hatásainak ismeretében nem volna etikus.

Biedermann megfigyelése azonban jó támpontot ad a dohányzás és a bélflóra változásának megközelítésére.⁴ A szerzők a *16S rRNA* baktériumgén jelenlétét vizsgálták a széklemben kontrollált prospektív vizsgálatban. A vizsgált személyek csoportjai a következők voltak: a) 10 egészséges dohányzó, akik abbahagyták a cigarettázást; b) öt, egyébként egészséges személy, akik folytatták a dohányzást; c) öt egészséges személy, aki soha nem dohányzott. A vizsgálat azt igazolta, hogy a dohányzás elhagyása lényegesen befolyásolta a bélmikrobiom összetételét. Jelentősen nőtt a bélflóra sokszínűsége, és növekedett a Firmicutes és Actinobacteria törzs aránya. A Bacteroidetes és Proteobacteria törzshöz tartozók száma viszont csökkent.

Benjamin és Opstelten Crohn-betegekben vizsgálta a bél baktériumflórájának összetételét és sokszínűségét.^{1, 47} Benjamin aktuálisan is dohányzó 29 Crohn-beteg és 8 kontroll személy adatait hasonlította össze.¹ Vizsgálatában a dohányzás szignifikáns és független hatását igazolta Crohn-betegek bélbaktériumflórájára.

A *Bifidobacterium*, a *Bacteroides*-*Prevotella* arány statisztikailag is értékelhetően nagyobbak, a *Faecalibacterium prausnitzii* viszont csökkentebbnek bizonyult egészséges kontroll személyek adataihoz viszonyítva.

Opstelten 21 dohányzó leletét hasonlította össze 21 nem dohányzó Crohn-betegével.⁴⁷ A baktériumgén-variabilitás és a genus- és species-sokszínűség (diverzitás) a dohányzó betegekben szignifikánsan csökkent. A *Collinsella*, *Enterorhabdus*, *Gordonibacter* törzs és a *Faecalibacterium prausnitzii* arány is mérséklődött.

Az eddigi adatokból határozott, egyirányú következtetés nem vonható le. Két megállapítás azonban valószínűnek látszik: a) a dohányzás befolyásolja a bél baktériumflórájának összetételét egészségesekben és Crohn-betegekben egyaránt, b) a bél baktériumflórájának változása szerepet játszhat az IBD kialakulásában és fenntartásában. A két megállapítás közötti kapcsolat felderítése további vizsgálatok témája lehet.

Dohányzás és a gyulladásos bélbetegségek kóreredete

A dohányzás számos tényező befolyásolásával hat a gyulladásos bélbetegségek kialakulására és lefolyására. Az epidemiológiai adatok arra utalnak, hogy a dohányzás különbözőképpen hat az UC és a CD kórlefordulására. E tapasztalat kellő magyarázatára nincs elegendő bizonyíték.

Az IBD megjelenésében három tényező különösen jelentős: a nyálkahártya-epithelium védekezőképessége, az immunvédekezés és a gyulladásos mediátorok.

A nyák vastagsága a két kórképben eltérő,²¹ UC-ben sekélyebb és a kórkép aktivitásával együtt változik, CD-ben azonban a mucusréteg vastagabb, amely a kóros glükóziláció miatt a szabályszerűségeitől kevesebb védelmet nyújt. A különböző rétegvastagság a gyulladás típusát is befolyásolhatja. A neutrofil granulocyták jelentős felszaporodása UC-ben éppen a neutrofil granulomok secretagóg hatású összetevőinek (pl. elasztáz) következtében a mucusréteg csökkent. A kehelysejtek számának csökkenése miatt csökkenhet a mucosa azon képessége, amely lehetővé teszi a különböző hatásokra válaszként megjelenő nyákképződést. Az UC aktivitásával, a gyulladás időtartamával és a betegség kiterjedésével párhuzamosan nő a szialomucintermelődés is.¹⁷

CD-ben a nagyobb vastagságú nyákréteg segítheti citokinek felszabadulását, amely a mélyre terjedő gyulladás és a neurofil granulocyták és macrophagok megváltozott működése eredményeként serkenketheti a nyákképződést. A csökkent neutrofil granulocyták aktivitás következményeként a gyulladásos faktorok a nyákrétegen át a mélyebb rétegekbe jutva kiváltják a CD-re jellegzetes, lymphocyták és macrophag által keltett szöveti válaszokat.

A dohányzás károsítja a phagocyták működését, csökkentve baktericid és bakteriosztatikus aktivitásukat.⁵ A NOD2/CARD15 gén CD-ben tapasztalt gyakoribb mutációja az antimikrobás peptidok csökkent ter-

melődéséhez vezet. A dohányzás az antibakteriális védelmet ezen az úton is befolyásolhatja, amely a CD és az UC közötti különbség lehetséges tényezője lehet.

A dohányzás a citokinszinteket is befolyásolja. Sher a dohányzók colonnyálkahártyájában szignifikánsan csökkent citokinjelenlétet tapasztalt.⁶¹ UC-ben különösen az IL-1 β és az IL-8, CD-ben pedig az IL-8-szint csökkent a nem dohányzók adataival összehasonlítva.

A dohányzóknál az oxigén-szabadgyökök aktivitása nagyobb, csökkent antioxidáns kapacitással. A vastagbél-nyálkahártya sérülését fokozhatja a dohányzóknál észlelt fokozott mieloperoxidáz-leukotrién-B₄, reaktív oxigénmetabolit szint és a nitrogén-monoxid-szintetáz aktivitás. A dohányzás csökkenti a szabadgyök-scavenger aktivitást is a colonnyálkahártyában.

Az eikozanoidmediált gyulladás szerepe alapvető a kórfolyamatban. Motley a dohányzók vastagbél-nyálkahártyájában a nem dohányzókéhoz képest a colonmucosa eikozanoidszintjét jelentősen kisebbnek találta.⁴¹ A csökkenés elsősorban a prosztaglandin-E, 6-keto-prostaglandin-F₁-alfa és a leukotrién B₄, C₄, D₄, E₄ értékben volt jelentős.

A bél átjárhatósága UC-ben növekszik, amelynek révén a károsító anyagok hatása jobban érvényesülhet. A dohányzás egészségesekben viszont csökkenti a permeabilitást, ami a két IBD-ben tapasztalt különbözőség egyik lehetséges magyarázata lehet.

A cinkhiány CD-ben jelentősebb, mint UC-ben.¹⁰ A dohányzók szérumszintje lényegesen csökkent a nemdohányzókhoz viszonyítva.⁴⁴ A cink elsősorban a biológiai membránok épségéhez szükséges, a károsodás kivédésében szerepe alapvető. Hiánya növeli a kadmium okozta oxidatív károsodás iránti fogékonyságot. A kadmium a cigarettafüstben is található jelentős mennyiségben.

A dohányzás okozta vérkeringési változások is szerepet játszanak az IBD kórfolyamataiban. UC-ben a végbélben a vérátáramlás jelentősen nő.⁶³ A dohányzás viszont csökkenti a vérátáramlást, amely UC-ben mutató kedvező hatásának részleges magyarázata lehet.

A CD kialakulásában az idült mesenterialis vasculitis következtében létrejövő többgócú emésztőrendszeri infarktushoz is szerepet tulajdonítanak.⁷³ A dohányzás fokozza a prokoaguláns aktivitást és a kisér-trombózist.

A stressz szerepe az IBD kialakulásában nem bizonyított. Az azonban ismert, hogy a központi idegrendszer befolyásolhatja a bél gyulladásos folyamatait, a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely citokin-aktivációja révén, és kortikoszteroid-felszabaduláshoz vezet.⁶⁵ A dohányzás és a stressz összefüggésére az utal, hogy a dohányzás serkenti az endogén adrenokortikoid elválasztást.

A genetikai adottságok szerepe jelentős az IBD kialakulásában. Izraelben végzett vizsgálat arra utal, hogy a dohányzás nem befolyásolja az UC és a CD gyakoriságát a kontroll személyekhez viszonyítva.⁵⁴ A vizsgálok arra a következtetésre jutottak, hogy a zsidó népes-

ség különlegesen erős genetikai hajlama fontosabb tényező, amely mellett a dohányzás legfeljebb csak másodlagos jelentőségű lehet.

A dohányzás egészségesek vastagbélműködésére gyakorolt hatásának további elemei – a sejtes és humorális immunválasz és a motilitás befolyásolása – szintén szerepet játszhatnak az IBD kialakulásában és kórfolyásában.

A dohányzás és az IBD kapcsolata egyetlen okra nem vezethető vissza. A CD-ben és az UC-ben megfigyelhető eltérő hatás sem magyarázható egyértelműen eddigi ismereteink alapján. A dohányzás és az IBD összefüggése azonban tapasztalati tény. A kórfolyamatok részleteinek felderítése további vizsgálatok eredményétől várható. A dohányzás és az IBD kölcsönhatásának lehetséges elemeit a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat. A dohányzás és az IBD kapcsolatának lehetséges elemei

- A sejtes és humorális immunitás megváltozása
- A bélbaktériumok arányának és sokszínűségének megváltozása – dysbiosis
- Az antioxidáns-kapacitás és az oxigénszabadgyök-képződés csökkentése
- A citokinszint változásai
- Endogén glükokortikoid-felszabadulás
- A colonnyálkahártya mucustartalmának változása
- A végbél vérátáramlásának változása
- Fokozott prokoaguláns aktivitás és kisértrombózis-kockázat
- Cinkhiány
- A bélnyálkahártya átjárhatóságának változása
- A bél motilitásának megváltozása
- Genetikai adottságok

Dohányzás és vastagbélrák

A dohányzás a XX. században a becslések szerint a világon kb. 100 millió halálesetért volt felelős. Ennek ellenére a Föld lakosságából ma mintegy 1,3 milliárd személy dohányos.⁶ Az elsődleges tüdőrákok kb. 80%-a a belégzett dohányfüstben található rákkeltő anyagokkal függ össze, míg az oropharynxot és a géget ezek a karcinogén összetevők közvetlenül károsítják. A dohány lebomlási termékei számos egyéb szerv (vese, húgyhólyag, cervix, alsó húgyutak, hasnyálmirigy) rosszindulatú daganatának kialakulásában is fontos szereplők. Az emésztőrendszer daganatai közül a nyelőcső- és a gyomorrák megjelenésében a dohányzás lényeges kockázati tényező. A vastagbélrák kifejlődésében a dohányzás hatásáról ellentmondó adatok is találhatók. Botteri⁶ metaanalízisében igazolta ugyan, hogy a dohányzás kétszeresére növeli a colorectalis carcinoma (CRC) megelőző (precursor) állapotának ismert colorectalis polypus gyakoriságát, a dohányzást a Nemzetközi Rákkutató Szervezet (International Agen-

cy for Research on Cancer, IARC) mégsem tekinti a vastagbélrák kockázati tényezőjének.³⁵ A különböző irodalmi adatok és a nemzetközi szervezet nemleges állásfoglalása miatt különös figyelmet érdemelnek azok a metaanalízisek, amelyek a megjelent adatok kritikus elemzésére vállalkoznak.

Liang közleményében 36 vizsgálat eredményét összegzi, elemezve a dohányzás és a CRC összefüggését, külön-külön a vastagbél és a rectum rosszindulatú daganat gyakoriságát és az azzal összefüggő halálozást.³⁵ Adataik szerint a korábbi és a jelenlegi dohányzás egyaránt növeli mindkét vizsgált paramétert. A jelenleg is dohányzóknál szignifikánsan nőtt a rákbetegséggel összefüggő halálozás (RR = 1,40), a korábban dohányzóknál a CRC (RR = 1,25) és az aktuálisan is cigarettázóknál a colon- és rectumdaganatokat együtt vizsgálva (RR = 1,15) a daganat gyakorisága. A dohányos vastagbélrákos betegek kevésbé válaszolnak a daganatellenes radiokemoterápiára, mint a nem dohányzók.³⁵ Az elemzés szerint dohányosokban a rectumcarcinoma gyakrabban fordul elő, mint a proximális vastagbélrákok.

A különbözőség a dohányzás mennyiségi adataiban is tükröződött, amely arra utal, hogy a két eltérő anatómiai helyen kialakuló daganat eltérő jellegzetességű lehet. A dohányzás mennyiségi adatainak és a daganat kialakulásának összefüggését vizsgálva az adatok egyértelműen egy irányba mutatnak.

A mennyiségi mutatókat négy szempont szerint vizsgálták. A naponta elszívott cigaretták száma (RR = 1,38, 40 cigaretta/nap a maximum), a cigarettázás szenvedélyének időtartama (RR = 1,20, 40 év dohányzás maximum), a cigaretta csomag-év (RR = 1,51, 60 csomag/év maximum) és a dohányzás elkezdésekor betöltött életkor (RR = 0,96, a kockázat ennyivel csökken minden tíz évvel, amellyel a dohányzás később kezdődött) egyaránt jelentősen növelte a vastagbélrák kialakulásának kockázatát. A dohányzással eltöltött évekkel párhuzamosan szignifikánsan nő a rectumcarcinoma gyakorisága.

A korábban közölt ellentmondó adatok magyarázataként elsősorban a dohányzás időtartamának hiányos vizsgálata jöhet szóba. A dohányzás rákkeltő hatásának megjelenéséhez hosszabb követési idő szükséges. A metaanalízisben a fokozott kockázat kissé markánsabb volt a korábban dohányzóknál, mint a jelenleg is cigarettázóknál. Ez a megfigyelés arra utal, hogy a dohányzás hatása nem visszafordítható (irreverzibilis), és fennáll több évig is a szenvedélybetegség elhagyása, gyógyulása után.

Figyelemre méltó összefüggések figyelhetők meg a CRC és az adenoma kialakulásának kockázata között. Liang³⁵ 60 doboz cigaretta/év esetén a CRC-re vonatkozó relatív kockázatot 1,45-nek találta, míg Botteri⁶ adatai szerint ugyanezen cigarettamennyiség elszívásakor a colorectalis adenoma kialakulásának kockázata 2,08.

A dohányzás és az adenoma kialakulása között észlelt szorosabb összefüggés magyarázatára több feltevés

adódik. Ezek a következők: a) a rák kialakulásához hosszabb indukciós időszak szükséges; b) a dohányzás az adenomák különböző típusának kifejlődését segíti; c) a különböző jellegű adenomák malignus elfajulásának kockázata eltérő.

Valószínű, hogy a dohányzás a vastagbélrák kialakulásához számos specifikus szomatikus változás kezdeményezésével járul hozzá. Így például a kóros promotermetilációs minta [high level CpG island methylator phenotype (CIMP-high)], a mikroszatellita-instabilitás (MSI) és a BRAF-mutáció megjelenésével. Kísérleti adatok szerint a cigarettázás közvetlenül epigenominstabilitást okoz a CpG-szigetek hipermetilációjának indukciójával.⁷⁴

A metaanalízis adatai kétségtelenné teszik, hogy a dohányzás számos bizonyított rákkeltő anyagnak a keringésbe kerülése, illetve a bélbe való közvetlen bejutása révén növeli a vastagbélrák kockázatát.

Botteri metaanalízisében 106 közlemény adatait áttekintve 26-ban talált értékelhető, összehasonlítható és a gondos elemzésbe bevonható adatot.⁶ Ezek alapján a dohányzók és a soha nem dohányzók között a CRC kialakulásának kockázatában statisztikailag is szignifikáns különbséget tapasztalt (RR = 1,18; 95% CI: 1,11–1,2), és dohányzóknál fokozott a CRC-vel összefüggő halálozás is (RR = 1,25; 95% CI: 1,14–1,37).

A dohányzás a CRC kockázatát 10,8 eset/100 000 személy-évre növelte (95% CI: 7,9–13,6). Az elszívott napi cigarettaszám és csomag-év mennyisége is fokozta a kockázatot.

Botteri egyenes összefüggést talált a dohányzás mértéke (cigarettaszám/nap és időtartama években) és a CRC kockázata között.⁶ Minden további 10 cigaretta/nap elszívása növeli a folyamatosan (RR = 7,4; 95% CI: 5,7%–9,2%) és a jelenlegi (RR = 10,6; 95% CI: 8,7%–12,5%) dohányzók kockázatát. A cigarettázás időtartamát vizsgálva azt tapasztalták, hogy minden további, dohányzással eltöltött 10 év 9,5%-kal növeli a CRC kockázatát. Ez azt jelenti, hogy minden második, legalább 50 éve dohányzóban kialakul vastagbélrák (57,5%).

A dohányzás a CRC-vel összefüggő halálozás abszolút kockázatát is növelte (6 haláleset/100 000 személy-év; 95% CI: 4,2–7,6). A dohányzás időtartama is fontos tényező, a 30 évnél régebben cigarettázóknál a CRC szignifikánsan gyakrabban fordul elő.

A rák kialakulása és az azzal összefüggő halálozás a rectumban gyakoribb volt, mint a proximálisabb vastagbélszakaszon. A vastagbélrák kialakulásának leggyakoribb útja az adenoma–CRC átalakulás, amely kb. 15%-ban ún. fogazott („serrated”) adenomából indul ki. A fogazott adenomák fontos jelzői a mikroszatellita-instabilitásnak, amelyben a rosszindulatú elfajulás veszélye fokozott. Az eltérő elhelyezkedés egyik magyarázata a nagyszámban rosszindulatúvá váló fogazott adenomák lokalizációja is lehet. A nem fogazott adenomáknak a vastagbélben nincs predilekciós megjelenési helye.

A mikroszatellita-instabilitásról (MSI) négy vizsgálatban olvashatók adatok. Az összehasonlítás azonban különböző MSI csoportokban történt, ezért a vizsgálatok adatai nem vonhatók össze. Yang⁷⁵ és Chia¹² szerint a CRC kialakulása olyan dohányzókban gyakoribb, akikben az MSI nagyobb, mint akikben az MSI csekély, vagy stabil. Ebben a vizsgálatban jelenleg, csak korábban és korábban nem dohányzó betegek adatai szerepelnek (4. táblázat).

4. táblázat. A mikroszatellita-instabilitás (MSI) mértékének és a dohányzás időtartamának összefüggése a vastagbélrák (CRC) kóréredetében

Dohányzás időtartama	CRC kockázata (RR) növekedett MSI-vel	CRC kockázata (RR) csökkent MSI-vel
Jelenleg/soha	6,64 ^a ; 2,6 ^b	1,93 ^a ; 1,5 ^b
Korábban/soha nem	2,68 ^a ; 1,8 ^b	1,6 ^a ; 1,2 ^b

RR = a CRC kialakulásának relatív kockázata a soha nem dohányzó népességhez viszonyítva
^a = Yang⁷⁵ adatai
^b = Chia¹² adatai

Slattey dohányzókban gyakran észlelt fokozott, kevésbé gyakran stabil MSI-t (jelenleg is dohányzók RR = 2,3; 95% CI: 1,5–3,3; korábban dohányzók RR = 1,3; 95% CI 1,0–1,8).⁶² Diergaarde vizsgálatában a dohányzás és az MSI között nem tapasztalt összefüggést.¹⁵

A dohányzás elhagyása csökkentheti a CRC megjelenésének kockázatát. Rohan azok kockázatát, akik a vizsgálat időpontját megelőző 10 éve hagyták el a szenvedélyüket, nagyobbak találta (RR = 1,74; 95% CI: 0,91–3,33), mint azokat, akik már több mint 10 éve nem dohányoznak (RR = 1,33; 95% CI: 0,70–2,57).⁵⁶

Ozasa azok kockázatát nagyobbak észlelte, akik a dohányzást 5 éven belül hagyták el (RR = 2,05, 95% CI: 1,23–3,42), mint azokat, akik 5–14 év között (RR = 0,96, 95% CI: 0,55–1,68) vagy 15 évnél régebben (RR = 1,27; 95% CI: 0,76–2,17).⁴⁸ A dohányzás elhagyásának ideje óta eltelt időtartam is befolyásolja tehát a CRC kockázatát.

A metaanalízisek értékelésénél figyelembe kell vennünk azt is, hogy azok nem tartalmaznak számos egyéb fontos körülményt (étrend, testsúly, BMI, alkoholfogyasztás, fizikai aktivitás stb.). Az irány (tendencia) azonban egyértelmű, a dohányzás fokozza a vastagbélrák kockázatát.

Drew a dohányzás és a szinkron CRC összefüggését vizsgálta.¹⁶ 134 305 személy utánkövetése nyomán 1981 szoliter és 45 szinkron CRC adatait elemezték. Eredményeik szerint a szinkron vastagbélrák kockázata jelentősen fokozódik dohányzókban. A jelenleg is dohányzók szinkron tumor kockázata a soha nem

dohányzókéhoz viszonyítva lényegesen nagyobb (RR = 5,27, 95% CI: 2,08–13,4). A dohányzás több mint 10 évvel régebben történt elhagyása csökkenti a szinkron tumor kockázatát (RR = 0,42, 95% CI: 0,19–0,65), míg a szoliter CRC kockázata nem változik (RR = 1,10, 95% CI: 0,94–1,29) (p = 0,001). Drew összehasonlította a jelenleg, a korábban és a soha nem dohányzók kockázatát olyan szoliter CRC daganatban szenvedőkével, akikben a különböző molekuláris biológiai eltérések is kimutathatók voltak (CpG-sziget metilátor fenotípus, mikroszatellita-instabilitás növekedése és BRAF-mutáció). Azt tapasztalták, hogy a dohányzás lényegesen jelentősebb kockázati tényező, mint a genetikai és epigenetikai eltérések.

A dohányzás és a vastagbélrák pontos epidemiológiai összefüggésének tisztázását számos tényező hátráltatja. Sem a retrospektív szemlélet, sem a prospektív tervezés alapján nem képzelhető el olyan vizsgálat, amely egyéb, befolyásoló események hatását biztonsággal kizárná. Csak a dohányzásra koncentráló, minden egyéb körülményt kizáró vizsgálat aligha várható. Az eddigi eredmények egyértelmű irányba mutatnak, a dohányzás biztosan fokozza a vastagbélrák megjelenésének, a szinkron tumor kialakulásának kockázatát, elhagyása pedig csökkenti azt.

Következtetések

A dohányzás befolyásolja a különböző bélbetegségek kialakulását. Fokozza és kedvezőtlenül befolyásolja a mikroszkópos colitis és a Crohn-betegség gyakoriságát, kialakulását és lefolyását, és fokozza a vastagbélrák kialakulásának kockázatát. Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a colitis ulcerosa tüneteit, aktivitását a dohányzás kedvezően befolyásolhatja. A megállapítások elsősorban epidemiológiai adatokon alapulnak, amelyek a felmérés jellegéből adódóan egyéb tényezők szerepét nem mérlegelhették, sőt, a dohányzás mértékéről, időtartamáról nyert adatok is csak hozzávetőleges pontosságúak. Biztosan megállapítható azonban, hogy a dohányzás káros a különböző bélbetegségek kialakulása szempontjából (is), és elhagyása sürgető feladat. A colitis ulcerosa esetekben felmerült bizonytalan kedvező hatás nem mérhető a dohányzásnak a szervezetet érintő általános, súlyos, romboló hatásához. A dohányzás megszüntetésének általánossá tételéhez a bélbetegségekre kifejtett káros hatása is további érvekkel szolgál.

A közlemény az OTKA-K111743 támogatásával készült.

Irodalom

1. Benjamin JL, Hedin C.R.H, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Prescott NJ, Pessoa-Lopez P, Mathew CG, Sanderson J, Hart AL, Kamm MA, Knight SC, Forbes A, Stagg AJ, Lindsay JO, Whelan K: Smokers with active

- Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2012; **18**: 1092-1100.
2. **Benoni C, Nilsson A**: Smoking habit in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1984; **19**: 824-830.
 3. **Bernstein CN**: Review article: changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease – clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **46**: 911-919.
 4. **Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ, Steuer-Stey C, Frei A, Frei P, Scharl M, Loessner MJ, Vavricka SR, Fied M, Schreiber S, Schuppler M, Rogler G**: Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *Plos One* 2013; **8**: e59260.
 5. **Birrenbach T, Böcker U**: Inflammatory Bowel Disease and Smoking. *Inflamm Bowel Dis* 2004; **10**: 6, 848-859.
 6. **Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P**: Smoking and colorectal cancer. A meta-analysis. *JAMA* 2008; **300** (23): 2765-2778.
 7. **Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS**: Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987; **316**: 707-710.
 8. **Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD**: Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988; **23**: 1147-1152.
 9. **Bridger S, Lee JC, Bjarnason I**: In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *GUT* 2002; **51**: 21-25.
 10. **Burke JP, Fenton MR**: Effect of a zinc-deficient diet on lipid peroxidation in liver and tumor subcellular membranes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985; **179** (2): 187-191.
 11. **Calkins BM**: A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; **34**: 1841-1854.
 12. **Chia VM, Newcomb PA, Bigler J, Morimoto LM, Thibodeau SN, Potter JD**: Risk of microsatellite-unstable colorectal cancer is associated jointly with smoking and nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Cancer Res* 2006; **66** (13): 6877-6883.
 13. **Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F**: Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; **120**: 1093-1099.
 14. **Cottone M, Rosselli M, Orlando A**: Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994; **106**: 643-648.
 15. **Diergaarde B, Vrieling A, Kraats van AA, Muijen van GN, Kok FJ, Kampman E**: Cigarette smoking and genetic alterations in sporadic colon carcinomas. *Carcinogenesis* 2003; **24** (3): 565-571.
 16. **Drew DA, Nishihara R, Lochhead P, Kuchiba A, Qian ZR, Mima K, Noshio K, Wu K, Wang M, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S**: A prospective study of smoking and risk of synchronous colorectal cancers. *Am J Gastroenterol* 2017; **112**: 493-501.
 17. **Ehsanullah M, Naunton MM, Filipe MI, Gazzard B**: Sialomucins in the ulcerative colitis treated with colectomy and ileorectal anastomosis. *Histopathology* 1985; **9**: 223-235.
 18. **Eliakim R, Reif S, Lavy A**: Passive smoking in patients with inflammatory bowel disease: an Israeli multicentre case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; **12**: 975-979.
 19. **El-Tawil AM**: Smoking and inflammatory bowel diseases: what in smoking alters the course? *Int J Colorectal Dis* 2010; **25**: 671-680.
 20. **Esteve M, Viver JM**: Epidemiological risk factors in microscopic colitis: A prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 411-417.
 21. **Faure M, Moennoz D, Montigon F, Mettraux C, Mereier S, Schiffrin EJ, Obled C, Breuillé D, Boza J**: Mucin production and composition is altered in dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *Dig Dis Sci* 2003; **48** (7): 1366-1373.
 22. **Fernández-Banares F, de Sousa MR, Salas A, Beltrán B, Piqueras M, Iglesias E, Gisbert JP, Lobo B, Puig-Diví V, García-Planella E, Ordás I, Andreu M, Calvo M, Montoro M, Esteve M, Viver JM**: Impact of current smoking on the clinical course of microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 1470-1476.
 23. **Fernández-Banares F, Casanova MJ, Arguedas Y, Beltrán B, Busquets D, Fernández JM, Fernández-Salazar L, García-Planella E, Guagnozzi D, Lucendo AJ, Maniceno N, Marín-Jiménez I, Montoro M, Piqueras M, Robles V, Ruiz-Cerulla A, Gisbert JP**: Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish microscopic colitis group. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; **43**: 400-426.
 24. **Fraga XF, Vergara M, Medina C**: Effects of smoking on the presentation and clinical course of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; **9**: 683-687.
 25. **Garcia Rodriguez LA, Gonazalez-Perez A, Johansson S**: Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **22**: 309-315.
 26. **Griga T, Tromm A, Schmiegell W**: Collagenous colitis: implications for the role of vascular endothelial growth factor in repair mechanisms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; **16**: 397-402.
 27. **Guslandi M, Tittobello A**: Outcome of ulcerative colitis after treatment with transdermal nicotine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; **10**: 513-515.
 28. **Harries AD., Baird A., Rhodes J**: Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br. Med J (Clin Res Ed.)* 1982; **284**: 706.
 29. **Hata K, Watanabe T, Shinozaki M**: Patients with extraintestinal manifestations have a higher risk of developing pouchitis in ulcerative colitis: multivariate analysis. *Scand J Gastroenterol* 2003; **10**: 1055-1058.
 30. **Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS**: A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 1399-1406.
 31. **Holdstock G, Savage D, Harman M**: Should patients with inflammatory bowel disease smoke? *BMJ* 1984; **288**: 362.
 32. **Kikuchi H, Itoh J, Fukuda S**: Chronic nicotine stimulation modulates the immune response of mucosal T cells to Th1-dominant pattern via nAChR by upregulation of Th1-specific transcriptional factor. *Neurosci Lett* 2008; **432**: 217-221.
 33. **Kopper L, Schaff Z**: *Patológia. Medicina Könyvkiadó ZRt., Budapest, 2004.*
 34. **Lashner BA, Shaheen NJ, Hanauer SB**: Passive smoking in

- associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease in children. *Am J Gastroenterol* 1993; **88**: 356-359.
35. **Liang PS, Chen TY, Giovannucci E**: Cigarette smoking and colorectal incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; **124**: 2406-2415.
 36. **Lindberg E, Jamerot G, Huitfeldt B**: Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut* 1992; **33**: 779-782.
 37. **Mahid S, Minor KS., Soto R.E., Hornung CA, Galandiuk S**: Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; **81** (11): 1462-1471.
 38. **Medina C, Vergara M, Casellas F**: Influence of the smoking habit in the surgery of inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; **90**: 771-778.
 39. **Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M**: Smoking may prevent pouchitis in patient with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1996; **38**: 362-364.
 40. **Mokbel M, Carbonnel F, Beaugier L**: Effect of smoking on the long-term course of ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1988; **22**: 858-862.
 41. **Motley RJ, Rhodes J, Williams G**: Smoking, cicosanoids and ulcerative colitis. *J Pharm Pharmacol* 1990; **42**: 288-289.
 42. **Moum B, Ekblom A, Vatn MH**: Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease: results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990-93. *Scand J Gastroenterol* 1997; **32**: 1005-1012.
 43. **Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernández-Banares F, Hjortswang H, Madisch A, Munck LK, Ström M, Tysk C, Miehke S**: Microscopic colitis: Current status, present and future challenges. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012; **6**: 932-945.
 44. **Northrop-Clewes CA, Thurnham DI**: Monitoring micronutrients in cigarette smokers. *Clin Chim Acta* 2007; **377** (1-2): 14-38.
 45. **Nulsen B, Sands BE, Shah BJ, Ungaro RC**: Practices, attitudes, and knowledge about Crohn's disease and smoking cessation among gastroenterologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; **30**: 155-160.
 46. **Odes HS, Fich A, Reif S**: Effect of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001; **46**: 1717-1721.
 47. **Opstelten JL, Plassais JC, van Mil SW, Achouri E, Pichaud M, Siersema PD, Oldenburg BL, Cervino AC**: Gut microbial diversity is reduced in smokers with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; **22**: 2070-2077.
 48. **Ozasa K**: Collaborative cohort study for evaluation of cancer. Smoking and mortality in the Japan Collaborative Cohort Study for evaluation of Cancer (JACC). *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; **8** (suppl.): 89-96.
 49. **Parsi MA, Achkar JP, Richardson S**: Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; **123**: 707-713.
 50. **Penny WJ, Penny E, Mayberry JF**: Mormons, smoking and ulcerative colitis. *Lancet* 1983; **2**: 1315.
 51. **Persson PG, Ahlbom A, Hellers G**: Inflammatory bowel disease and tobacco smoke – a case-control study. *Gut* 1990; **31**: 1377-1381.
 52. **Polito JM, Harris ML, Bayless TM**: Crohn's disease, heavy smoking and Jewish heritage independently associated with clinical phenotype of fistulizing disease. *Gastroenterology* 1995; **108**: A896.
 53. **Pullan RD, Rhodes BC, Ganesh S**: Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N. Eng. J Med* 1994; **330**: 811-815.
 54. **Reif S, Lavy A, Keter D, Fich A, Eliakim R, Halak A, Broide E, Niv Y, Ron Y, Patz J, Odes S, Villa Y, Gilat T**: Lack of association between smoking and Crohn's disease but the usual association with ulcerative colitis in Jewish parintes in Israel: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2000; **95** (2): 474-478.
 55. **Robbins K**: A patológia alapjai, 9. kiadás. *Medicina Könyvkiadó ZRt., Budapest*, 2014.
 56. **Rohan TE, Jain M, Rehm T**: Cigarette smoking and risk of death from colorectal cancer in women. *Colorectal Dis* 2000; **2** (5): 298-303.
 57. **Ryan WR, Allan RN, Yamamoto T**: Crohn's disease parints who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg* 2004; **187**: 219-225.
 58. **Sandborn WJ, Tremaine WF, Offord KP**: Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 364-371.
 59. **Samuelsson S**: *Ulceros colit och proktit (disserration)*. Uppsala, Sweden: Department of Social Medicine, University of Uppsala; 1976.
 60. **Sandler RS, Sandler DP, McDonnel CW**: Childhood exposure to environmental tobacco smoke and the risk of ulcerative colitis. *Am J Epidemiol* 1992; **135**: 603-608.
 61. **Sher ME, Bank S, Greengberg R**: The influence of cigarette smoking on cytokine levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; **5**: 73-78.
 62. **Slattery ML, Curtin K, Andreson K**: Associations between cigarette smoking, lifestyle factors, and microsatellite instability in colon tumors. *J Nati Cancer Inst* 2000; **92**: 1831-1836.
 63. **Srivastava ED, Russel MA, Feyerabend C**: Effect of ulcerative colitis and smoking on rectal blood flow. *Gut* 1990; **31**: 1021-1024.
 64. **Sommerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ**: Smoking and Crohn's disease. *Br. Med J (Clin Res Ed)* 1984; **289**: 954-956.
 65. **Sternberg EM**: Neuroendocrine factors in susceptibility to inflammatory disease: focus on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Horm Res* 1995; **43**: 159-161.
 66. **Tagkalidis PP, Gibson PR, Bhathal PS**: Microscopic colitis demonstrates a T helper cell type 1 mucosal cytokine profile. *J Clin Pathol* 2007; **60**: 382-387.
 67. **Thomas GA, Rhodes J, Mani V**: Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1995; **332**: 988-992.
 68. **Timmer A, Sutherland LR, Martin F**: Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease: the Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's disease Study Group. *Gastroenterology* 1998; **114**: 1143-1150.
 69. **To N, Ford AC, Gracie DJ**: Systematic review with meta-analysis: the effect of tobacco smoking on the natural history of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; **44**: 117-126.
 70. **To N, Garcia DJ, Ford AC**: Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural

- history of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; **43**: 549-561.
71. **Tysk C, Jarnerot G:** Has smoking changed the epidemiology of ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol* 1992; **27**: 508-512.
 72. **Vigren L, Olesen M, Benoni C, Sjöberg K:** An epidemiological study of collagenous colitis in southern Sweden from 2001-2010. *World J Gastroenterol* 2012; **18**: 2821-2826.
 73. **Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP:** Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet* 1989; **2**: 1057-1062
 74. **Wang T, Chen M, Liu L:** Nicotine induced CpG methylation of Pax6 binding motif in StAR promoter reduces the gene expression and cortisol production. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; **257**: 328-337.
 75. **Yang P, Cunningham JM, Halling KC:** Higher risk of mismatch repair-deficient colorectal cancer in alpha (1) – antitrypsin deficiency carriers and cigarette smokers. *Mol Genet Metab* 2000; **71**: 639-645.
 76. **Yen EF, Pokhrel B, Du H, Nwe S, Bianchi L, Witt B, Hall Q:** Current and past cigarette smoking significantly increase risk for microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; **18**: 1835-1841.

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

AZ EMÉSZTŐRENDSZERI VIROM JELENTŐSÉGE

Dr. Kocsis Béla, Dr. Szabó Dóra

Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A humán virom, a humán mikrobiom részeként, az emberi szervezetben jelen lévő vírusok összeségét jelenti. Fontos szerepet játszik a mikrobiális ökoszisztémában mind egészségben, mind egyes betegségekben. A humán viromhoz az emberi szervezetben latensen vagy tranziensen jelen lévő humán és állati vírusok, valamint a bakteriofágok tartoznak. A napjainkban elérhető nukleinsav-szekvenálási módszerekkel és az azokra épülő bioinformatikai eszközökkel elemezhető a humán virom, különös tekintettel az emésztőrendszeri virom. Ismereteink a viromról még nem teljesek, standardizált módszerek szükségesek ahhoz, hogy a vizsgálati eredmények összehasonlíthatók legyenek. A humán emésztőrendszeri virom egyénre jellemző, stabil szerkezetű és jellemzően a bakteriofágok dominálnak benne. A születést követően a virom a mikrobiotával párhuzamosan kialakul. Az irodalmi adatok elsősorban a Chron-betegségben megfigyelhető viromváltozásokat taglalják, amelyek szerint a bakteriofágok közül a Caudovirales rendnek (Myoviridae, Siphoviridae és Podoviridae családoknak) van központi szerepe, illetve a norovírus, adenovírus és a humán endogén retrovírusok állhatnak még a betegség hátterében.

Kulcsszavak: mikrobiom, virom, emésztőrendszeri vírusok, Crohn-betegség, metagenom

Kocsis B, Szabó D: IMPORTANCE OF INTESTINAL VIROME

SUMMARY: The human virome is a part of human microbiome and represents all viruses in human body. It plays an important role in the microbial ecosystem both in health and in certain diseases. The human virome comprises latent and transient human viruses, animal viruses and bacteriophages. Nowadays, nucleic acid sequencing methods are available and based on that bioinformatic tools enable us to analyse human virome. Our knowledge about human virome is still incomplete, therefore standardized methods are required to make all available data comparable. The human intestinal virome is unique, individual and a stable structure where bacteriophages are dominant. It develops in parallel with the microbiota after birth. So far, investigations regarding intestinal virome is detailed in Chron's disease where bacteriophages namely, Caudovirales order and Myoviridae, Siphoviridae, Podoviridae families have central role and furthermore Norovirus, Adenovirus and Human endogenous retroviruses may also have a role.

Keywords: microbiome, virome, intestinal viruses, Crohn's disease, metagenome

Magy Belorv Arch 2018; 71: 131–134.

A humán virom az emberi szervezetben élő vírusok összeségét jelenti, amely egy komplex mikrobiális mátrixot alkot a szervezetben megtalálható más mikrobákkal, baktériumokkal, gombákkal, archeákkal együtt. A vírusok igen diverz mikroorganizmusok, nagy változékonysággal. A nukleinsav-szekvenálási módszerekkel jól vizsgálható és elemezhető a vírusok jelenléte, száma, illetve szerepük az egyes kórképekben.^{1, 24}

A virom magában foglalja a különböző anatómiai helyeken a DNS- és RNS-vírusokat. A bakteriofágok, a baktériumokat fertőző vírusok, szintén a virom tagjai. Litikus és lizogén bakteriofágokat különböztetünk meg, amelyek specifikus gazdasejtreceptorokon keresztül kötődnek a fertőzött bakteriális sejtekhez. Litikus fág fertőzés során virionok milliói képződnek, lizálják a gazdasejtet, és a környezetbe kijutva új gazdasejteket keresnek. A litikus fágok lehetnek szűk és

széles gazdasejt-spektrumúak, annak függvényében, hogy csak egyes baktériumokat képesek megfertőzni, vagy számos baktériumfajt.⁷

A lizogén fágok azonban nem pusztítják el a gazdasejtet, hanem profág formájában integrálódnak annak genomjába a sejtciklus akadályozása nélkül. A sejtszótódás során a profág átörökítődik a leánysejtekbe, és egyes környezeti hatásokra (UV sugárzás, antibiotikum-hatás) litikussá válik.⁹ A bakteriofágoknak transzdukción keresztül központi szerepük van az emésztőrendszeri baktériumok közötti géntranszferben, ezzel fenntartva a baktériumok és a vírusok diverzitását. Így a bakteriofágoknak a toxinok, az antibiotikum-rezisztencia gének, a sejtfelszíni antigének cseréjében, változtatásában van szerepük.^{20, 27} A bakteriofágok részt vesznek az emésztőrendszerben a mikrobiális ökoszisztéma és a gazdaszervezet kapcsolatának szabályo-

zásában.¹⁷ A bakteriofág-fertőzéssel szemben a baktériumokat a „clustered regularly interspaced short palindromic repeats” (CRISPRs) védi, és ez a rendszer a prokariota sejt adaptív immunitásában játszik szerepet. A metagenom-analízis az emésztőrendszeri baktérium, vírus (bakteriofág) genomok vizsgálata mellett a CRISPR rendszer vizsgálatára is alkalmas, így részletes képet nyújt az emésztőrendszeri mikrobiomról.²³

Az emésztőrendszeri virom vizsgálati módszerei

A vírusok klasszikus vizsgálati módszerei közé az elektronmikroszkópos vizsgálat és a vírustenyésztés tartozik. Ma már azonban az egyre szélesebb körben elérhető molekuláris vizsgálatok a leghatékonyabb módszerek a virom vizsgálatához. A viromot a legalapossabban metagenomanalízissel tudjuk vizsgálni, amely szekvenciaalapú elemzéssel alkalmas a mikrobiális genomok vizsgálatára, különös tekintettel a humán emésztőrendszeri mikrobiomra és viromra.^{6, 12, 19, 22, 28}

E módszerrel a bélnyálkahártya felszínén biopsziás mintánként $\sim 1,2 \times 10^9$ vírus mutatható ki, a széklethez grammonként 10^8 – 10^9 vírus.^{8, 10, 11} Az emésztőrendszerben jelen lévő vírusok többsége a bakteriofágok közé tartozik, a Caudovirales rendbe sorolható. Feltételezések szerint azonban több mint 10^{15} különböző bakteriofág lehet még jelen a humán bélrendszerben.^{5, 7, 8, 11} A Caudovirales bakteriofágokhoz tartozik számos ismert fágcsalád, úgymint a Myoviridae, a Siphoviridae és a Podoviridae, amelyek mindegyikére a 30–250 kilobázisú duplaszálú DNS genom jellemző. Minden egyén vastagbélre jellemző a saját fágpopulációja.^{5, 8}

Metagenom-analízissel az emésztőrendszeri viromot első alkalommal egy egészséges 33 éves férfi széklethelyén vizsgálták. A Siphophage volt a domináns, e mellett Myophagok, Podophagok és Microphagok voltak még jelen. Figyelemre méltó volt, hogy számos baktériumhoz, mint pl. *Listeria monocytogenes*hez, *Burkholderia thailandensis*hez és *Lactococcus lactis*hez társult bakteriofágok is jelen voltak, azonban a vizsgált szekvenciák 59%-a ismeretlen volt. Számos szekvencia olyan fágok jelenlétét igazolta, amelyek különböző Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumokat fertőznek, jelezve, hogy a bélben jelen lévő bakteriális mikrobióta is befolyásolja a viromot.²

Az emésztőrendszeri virom tanulmányok során monozigóta ikerpárok széklethelyén vizsgálati mintáit az mutatták, hogy a bakteriális mikrobióta hasonlóságával szemben az egyéni virom jelenléte volt a jellemző.²¹ A virom összetétele tartósan mutatkozott egyéves vizsgálati időszak alatt, a vírusok 95%-a megtartott maradt. A metagenom-analízissel végzett vizsgálat során a szekvenciák 81%-a nem volt besorolható egyetlen ismert vírushoz sem. A vastagbélben a bakteriális normálflóra döntő többségét adó Bacteroidetes és a Firmicutes baktériumphylumok fágjai is jelen voltak a viromban, és összefüggést mutattak a bakteriális mikrobióta aránnyal. A fágokat tekintve ebben a vizsgálatban is a Caudoviralest találták a domináns fágtypus-

1. táblázat. A humán emésztőrendszerben leggyakrabban jelen levő vírusok¹⁸

Vírusszalád	Vírus	Nukleinsav
Adenoviridae	Adenovírus 40, 41	DNS
Iridoviridae	Lymphocytosis vírus	DNS
Myoviridae	phiBCD7 bakteriofág, phiP-SSM4 bakteriofág	DNS
Podoviridae	Enterobacteria fág P22, T3 fág	DNS
Siphoviridae	Listeria fág A118, phiE125, Lactococcus fág bIL285, phiCP39-0, Clostridium fág phiCP39, Mycobacterium fág Athena, fág PA6, fág SM	DNS
Nem besorolható	Halofág eHP-10	DNS
Papillomaviridae	Humán papilloma vírus 6, 18, 66	DNS
Polyomaviridae	BK vírus, JC vírus, SV40 vírus, Humán polyomavírus 9, 12	DNS
Herpesviridae	Epstein-Barr vírus, Humán Cytomegalovírus	DNS
Marseilleviridae	Senegal vírus	DNS
Anelloviridae	TTV	DNS
Circoviridae	Csirke anaemia vírus	DNS
Microviridae	Chlamydia fág 1, 3, 4, Bdellovibrio fág phiMH2K, Chlamydia fág CPG1, Spiroplasma fág 4, Chlamydia fág CPAR39	DNS
Picobirnaviridae	Humán picobirnavírus	RNS
Reoviridae	Humán rotavírus	RNS
Caliciviridae	Norwalkvírus,	RNS
Astroviridae	Humán astrovírus	RNS
Virgaviridae	Tobacco mosaic vírus	RNS
Picornaviridae	Humán enterovírus, humán echovírus, humán coxsackievírus, humán poliovírus, humán cosavírus, humán salivirus, aichivírus, hepatitis A-vírus	RNS
Hepeviridae	Hepatitis E-vírus	RNS

nak.⁴ Az eddigi vizsgálatok alapján azt sikerült felismerni, hogy a humán emésztőrendszeri viromban összesen 155 bakteriofág alkotja az ún. „egészséges fagomot”. A vizsgált egyének több mint 50%-ában azonban ugyanaz a 23 fág volt jelen, amelyek az ún. „törzsfágok” voltak. E mellett az egyének 20–50%-ában 132 fág alkotta a „közös fágokat” az emésztőrendszerben.^{13, 16} Számos feltevés ismert, hogy az emésztőrendszeri fágoknak szabályozó szerepük van a bakteriális flóra fenntartásában, azonban ennek háttere napjainkban még nem ismert.¹⁴

Az emésztőrendszeri virom változása és stabilitása

Az étrend hatását az emésztőrendszeri viromra egészséges önkéntesek székletmintáiban vizsgálták: két egyén magas zsír- és alacsony rosttartalmú étrendet; három egyén alacsony zsír- és magas rosttartalmú étrendet, egy önkéntes pedig *ad lib* étrendet tartott.¹⁵ A vizsgálat során a PHACCS (Phage Communities from Contig Spectrum) adatbázis alapján a fágok az alábbi arányban voltak detektálhatóak: Siphoviridae 18%, Myoviridae 10%; Podoviridae 4,8%; Microviridae 0,9%; egyéb fágcsaládok 0,4%.²¹

Érdeemes megjegyezni, hogy a detektált virális szekvenciák 55%-a nem hasonlított semmilyen ismert fághoz, azonban mintegy 11%-uk több fágtípussal is hasonlóságot mutatott. Ezzel szemben semmilyen eukaryota sejtet fertőző vírust sem sikerült azonosítani. A diéták során a viromok kismértékű konvergenciáját lehetett észlelni, azonban az azonos diétát tartók közül mindeki megtartotta egyedi viromját. A bakteriofágok analízisa során a profágszekvenciák 41%-a a Firmicutes baktériumphylumhoz tartozott, míg 0,9% a Bacteroidetes, illetve 20% a Proteobacteriumokhoz.¹⁵

Emésztőrendszeri virom gyulladásos bélbetegségekben

Az emésztőrendszeri virom jelentőségét eddig gyulladásos bélbetegségekben sikerült bizonyítani. Az eddigi eredmények döntő többsége állatkísérletes tanulmányokból, humán vizsgálatokból ez idáig kevés eredmény ismert.

A humán Crohn-betegségre jellemző Atg16L1 autophagia gén mutációval rendelkező egerek enterális norovírus-fertőzése Crohn-betegség manifestációjához vezetett. Érdekesség, hogy a vírus vagy az allél jelenléte az emésztőrendszerben önállóan nem hozza létre a betegséget, jelezve azt, hogy a vírus és a gazdaszervezet interakciója együttesen váltja ki a Crohn-betegséget.³

Dextrán-szulfát nátrium indukálta colitises egérmódelben a megelőző kombinált antivirális kezelésben részesült egerekben eltűnt az emésztőrendszeri virom, és ezekben súlyosabb colitis alakult ki, illetve ehhez társult a nagyobb mértékű testsúlyvesztés és a vastagbél hosszának csökkenése. Az antivirális kezelésben nem részesült csoportban enyhébb colitis alakult ki. Az intakt virom védőhatása Toll-like receptor 3 (TLR3) és Toll-like receptor 7 (TLR7) stimulálásán keresztül valósult meg.²⁹ Inaktivált rotavírus kezelés részben visszaállította a virom protektív hatását az antivirális kezelésben átesett egerekben.²⁹ A TLR3/TLR7 hiányos egerek érzékenyebbek colitisre, mint vad típusú társaik. Ezzel összhangban áll az a megfigyelés is, hogy azok a gyulladásos bélbetegségben szenvedő egyének, akik TLR3/TLR7 mutációkat hordoztak, gyakrabban kerülnek hospitalizációra, mint a mutáció nélküli betegek.²⁹

A Crohn-betegség kialakulása és az emésztőrend-

széri virom közötti kapcsolat akkor merült fel, amikor a Crohn-betegségben szenvedők vastagbél-biopsziás mintáiban nagyobb számú víruspartikulát ($2,9 \times 10^9$) mutattak ki, mint az egészséges egyének ($1,2 \times 10^8$) mintáiban. A kifehélyesedő nyálkahártyából vett biopszia esetén azonban kevesebb ($2,1 \times 10^9$) víruspartikula volt detektálható, mint a fekélymentes ($4,1 \times 10^9$) nyálkahártya vizsgálata során.¹¹

Számos vizsgálat az emésztőrendszeri viromban a DNS-vírusok között a bakteriofágok döntő jelenlétét detektálta gyulladásos bélbetegségben szenvedőkben, és a Crohn-betegek viromja kevésbé volt diverz az egészségekéhez képest.^{16, 25, 26}

Kortikoszteroid- és/vagy immunszuppresszív kezelés hatására kisebb diverzitású emésztőrendszeri virom volt megfigyelhető a betegekben, szemben a kezeletlen betegekkel.¹⁶ A bakteriofágok nagy száma figyelemre méltó volt a Crohn-betegek székletmintáiban, főként Caudovirales és azon belül Microviridae család tagjai. Érdekes megfigyelés, hogy a bakteriális sejtszám csökkenése következményesen hozzájárul a bakteriofágok felszabadulásához, ugyanakkor a Lactococcus, Lactobacillus, Clostridium, Enterococcus fajok fágjai jelentős arányban társulnak Crohn-betegséghez.^{16, 21} Adenovírusok is kimutathatók voltak Crohn-betegek székletmintáiból, azonban az egészséges kontroll egyénekből hiányoztak.²⁶ Humán endogén retrovirusokat (HERV) is sikerült kimutatni Crohn-betegek emésztőrendszeri viromjából, és a HERV fehérjék expresszióját gyulladásos folyamatokhoz kötik. Érdeemes még azt is megjegyezni, hogy a HERV szignifikánsan magasabb számban volt jelen azokban a gyulladásos bélbetegekben, akiknek herpeszvírus társfertőzésük volt.²⁶

Az utóbbi években a technológiai fejlődésnek köszönhetően jelent meg a mikrobiom, ezen belül a virom mint új tudományterület. Az eddigi kutatások eredményeiből most kezd körvonalazódni a humán virom variabilitása, stabilitása, fejlődése, összetételének megváltozása, valamint a gazdaszervezetre gyakorolt pozitív és negatív hatása. Még nagyon sok vizsgálatra, adatra van szükség ahhoz, hogy a virom pontos szerepét, gazdaszervezetre kifejtett hatását jellemezni tudjuk, és ezzel esetleg új terápiás lehetőséget találjunk.

Irodalom

1. Breitbart M, Rohwer F: Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? Trends Microbiol 2005; **13**: 278-284.
2. Breitbart M, Hewson I, Felts B, Mahaffy JM, Nulton J, Salamon P, Rohwer F: Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces. J Bacteriol 2003; **185**: 6220-6223.
3. Cadwell K, Patel KK, Maloney NS, Liu TC, Ng AC, Storer CE, Head RD, Xavier R, Stappenbeck TS, Virgin HW: Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine. Cell 2010; **141**: 1135-1145.
4. Carding SR, Davis N, Hoyle L: Review article: the human

- intestinal virome in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **46**: 800-815
5. **Castro-Mejia JL, Muhammed MK, Kot W, Neve H, Franz CM, Hansen LH, Vogensen FK, Nielsen DS:** Optimizing protocols for extraction of bacteriophages prior to metagenomic analyses of phage communities in the human gut. *Microbiome* 2015; **3**: 64.
 6. **Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, Almeida M, Quinquis B, Levenez F, Galleron N, Gougis S, Rizkalla S, Batto JM, Renault P; ANR MicroObes consortium, Doré J, Zucker JD, Clément K, Ehrlich SD:** Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013; **500**: 585-588.
 7. **Dalmasso M, Hill C, Ross RP:** Exploiting gut bacteriophages for human health. *Trends Microbiol* 2014; **22**: 399-405.
 8. **Hoyles L, McCartney AL, Neve H, Gibson GR, Sanderson JD, Heller KJ, van Sinderen D:** Characterization of viruslike particles associated with the human faecal and caecal microbiota. *Res Microbiol* 2014; **165**: 803-812.
 9. **Keary R, Sanz-Gaitero M, van Raaij MJ, O'Mahony J, Fenton M, McAuliffe O, Hill C, Ross RP, Coffey A:** Characterization of a bacteriophage-derived murein peptidase for elimination of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Protein Pept Sci* 2016; **17**: 183-190.
 10. **Kim MS, Park EJ, Roh SW, Bae JW:** Diversity and abundance of single-stranded DNA viruses in human feces. *Appl Environ Microbiol* 2011; **77**: 8062-8070.
 11. **Lepage P, Colombet J, Marteau P, Sime-Ngando T, Doré J, Leclerc M:** Dysbiosis in inflammatory bowel disease: a role for bacteriophages? *Gut* 2008; **57**: 424-425.
 12. **Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T, MetaHIT consortium, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O:** Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; **500**: 541-546.
 13. **Manrique P, Bolduc B, Walk ST, van der Oost J, de Vos WM, Young MJ:** Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; **113**: 10400-10405.
 14. **Manrique P, Dills M, Young MJ:** The human gut phage community and its implications for health and disease. *Viruses* 2017; **9**: 141.
 15. **Minot S, Sinha R, Chen J, Li H, Keilbaugh SA, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD:** The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res* 2011; **21**: 1616-1625.
 16. **Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, Kambal A, Monaco CL, Zhao G, Fleshner P, Stappenbeck TS, McGovern DP, Keshavarzian A, Mutlu EA, Sauk J, Gevers D, Xavier RJ, Wang D, Parkes M, Virgin HW:** Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015; **160**: 447-460.
 17. **Ogilvie LA, Caplin J, Dedi C, Diston D, Cheek E, Bowler L, Taylor H, Ebdon J, Jones BV:** Comparative (meta)genomic analysis and ecological profiling of human gut-specific bacteriophage ϕ B124-14. *PLoS ONE* 2012; **7**: e35053.
 18. **Popgeorgiev N, Temmam S, Raoult D, Desnues C:** Describing the silent human virome with an emphasis on giant viruses. *Intervirology* 2013; **56**: 395-412.
 19. **Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S, Li L:** Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; **513**: 59-64.
 20. **Rakhuba DV, Kolomiets EI, Dey ES, Novik GI:** Bacteriophage receptors, mechanisms of phage adsorption and penetration into host cell. *Pol J Microbiol* 2010; **59**: 145-155.
 21. **Reyes A, Haynes M, Hanson N, Angly FE, Heath AC, Rohwer F, Gordon JI:** Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature* 2010; **466**: 334-338.
 22. **Riesenfeld CS, Schloss PD, Handelsman J:** Metagenomics: genomic analysis of microbial communities. *Annu Rev Genet* 2004; **38**: 525-552.
 23. **Stern A, Mick E, Tirosh I, Sagy O, Sorek R:** CRISPR targeting reveals a reservoir of common phages associated with the human gut microbiome. *Genome Res* 2012; **22**: 1985-1994.
 24. **Sullivan MB, Weitz JS, Wilhelm S:** Viral ecology comes of age. *Environ Microbiol Rep* 2017; **9**: 33-35.
 25. **Wagner J, Maksimovic J, Farries G, Sim WH, Bishop RF, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Kirkwood CD:** Bacteriophages in gut samples from pediatric Crohn's disease patients: metagenomic analysis using 454 pyrosequencing. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 1598-1608.
 26. **Wang W, Jovel J, Halloran B, Wine E, Patterson J, Ford G, O'Keefe S, Meng B, Song D, Zhang Y, Tian Z, Wasilenko ST, Rahbari M, Reza S, Mitchell T, Jordan T, Carpenter E, Madsen K, Fedorak R, Dieleman LA, Ka-Shu Wong G, Mason AL:** Metagenomic analysis of microbiome in colon tissue from subjects with inflammatory bowel diseases reveals interplay of viruses and bacteria. *Inflamm Bowel Dis* 2015; **21**: 1419-1427.
 27. **Weinbauer MG:** Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS Microbiol Rev* 2004; **28**: 127-181.
 28. **Xie H, Guo R, Zhong H, Feng Q, Lan Z, Qin B, Ward KJ, Jackson MA, Xia Y, Chen X, Chen B, Xia H, Xu C, Li F, Xu X, Al-Aama JY, Yang H, Wang J, Kristiansen K, Wang J, Steves CJ, Bell JT, Li J, Spector TD, Jia H:** Shotgun metagenomics of 250 adult twins reveals genetic and environmental impacts on the gut microbiome. *Cell Syst* 2016; **3**: 572-584.
 29. **Yang JY, Kim MS, Kim E, Cheon JH, Lee YS, Kim Y, Lee SH, Seo SU, Shin SH, Choi SS, Kim B, Chang SY, Ko HJ, Bae JW, Kweon MN:** Enteric viruses ameliorate gut inflammation via Toll-like receptor 3 and Toll-like receptor 7-mediated interferon- β production. *Immunity* 2016; **44**: 889-900.

Levelezési cím: Dr. Kocsis Béla
 Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet
 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
 e-mail: kocsis.bela@med.semmelweis-univ.hu

VAN-E PLACEBOHATÁS A CROHN-BETEGSÉG KEZELÉSÉBEN?

Dr. Taller András

Uzsoki utcai Kórház, II. Belgyógyászati Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: *A hatóanyag nélküli készítményt, a placebo-t a gyógyszervizsgálatok során azért használják, hogy a vizsgált új készítmény hatásosságát objektíven tudják mérni. A sikeres gyógyszerfejlesztés feltétele a placebohatás minimalizálása. Placebóra a Crohn-betegeknek legalább az ötöde reagál. Az utóbbi években ez az arány növekedni látszik, leginkább a biológiai kezelések során. A legújabb, a Crohn-betegséget érintő minden eddig megjelent gyógyszervizsgálatot áttekintő metaanalízis eredményei, adatai segítségével a jövőbeni gyógyszervizsgálatok tervezésekor az eddig elkövetett hibák kiküszöbölhetők lehetnek. A placebohatás kialakulásának megismerésében is előrelépés történt, ami szintén segít majd ennek a nem kívánt jelenségnek a csökkentésében, megszüntetésében.*

Kulcsszavak: *Crohn-betegség, klinikai gyógyszervizsgálatok, metaanalízis, placebo, placebohatás, remisszió, response*

Taller A: IS THERE ANY PLACEBO EFFECT IN CROHN'S DISEASE TREATMENT?

SUMMARY: *Administration of placebo, an inert treatment, in randomized clinical trials is important in assessing drug response. Minimizing placebo effect is essential for successful drug development. Placebo effect is recognized in about one fifth of Crohn's disease patients. Placebo response rate has been increasing throughout the last years, especially concerning biological therapies. The latest meta-analysis, which identified all factors influencing the placebo remission and response rate in all till 2014 published placebo-controlled trials of pharmacological interventions for induction and maintenance therapy for Crohn's disease, may help in developing new and better study designs. New results from placebo research might contribute to the eradication of that undesirable effect, too.*

Keywords: *Crohn's disease, clinical pharmacological study, meta-analysis, placebo, placebo effect, remission, response*

Magy Belorv Arch 2018; 71: 135–141.

A placebo negatív fogalom, amelynek hallatán hatástalan készítményre gondolunk.^{5, 37} Ez a negatív mellékzöngé a mindennapi gyakorlatra és gyógyszervizsgálatokra egyaránt vonatkozik. A középkorban az orvos sosem kételkedett abban, hogy a placebo hatásos; bölcs orvosok és sarlatánok, kuruzslók egyaránt használták. Mivel a kezelések tudományosan igazolt alapok nélkül zajlottak, a gyógyítás története a XIX. század végéig akár a placebohatás történetének is tekinthető.⁵

A placebo és a placebohatás körül ma is sok a bizonytalanság és a kérdés. A meghatározás sem egységes. Shapiro szerint placebo az, ami hatással van a betegre, a tünetekre, de a kezelt betegségre tárgyilagosan igazolható specifikus (farmakológiai) hatás nélkül.³⁴

Ma a placebo-t a mindennapi gyógyításban (ritka kivételektől eltekintve) nem, de a gyógyszervizsgálatokban használják. Hogy hogyan folytatható ez, azt az Orvosok Világszövetségének Helsinki Nyilatkozata írja elő.^{21, 40} A gyógyszervizsgálatok során megengedett

a placebo, ha kuratív kezelési mód, azaz bizonyítottan hatásos beavatkozás nincs, illetve ha új hatástani csoportot kell tesztelni. Az új beavatkozás előnyeit, kockázatait, terheléseit és hatékonyságát így lehet objektíven vizálni.

Az igazi placebo a cukor és a fízológias sóoldat. A gyógyszervizsgálatok során használt placebo azonban nem cukor és nem fízológias sóoldat; annak organoleptikusan mindenben meg kell egyeznie a hatóanyagot tartalmazó készítménnyel, csak éppen a hatóanyag hiányzik belőle. A placebónak inaktívnak vagy non-specifikus hatású készítménynek kell lenni. Évtizedek óta óvatosságra int minden vizsgálat a valproát sztori. A valproátot nem az epilepszia kezelésére tesztelték, hanem egy ilyen vizsgálatban a pirula vivőanyaga volt, és a vizsgálat során derült ki antiepileptikus hatása.⁸

A placebohatás Beecher 1955-ös közleménye óta jelentősebb figyelmet kapott.^{3, 22} Tizenöt különböző betegségben, 1082 beteg esetében folytatott klinikai

vizsgálatot értékelve 35%-ban a placebónak tulajdonítható gyógyulást regisztrált.

A legmagasabb placeboválasz krónikus fájdalom szindróma esetén tapasztalható.³⁰ A gasztroenterológiai betegségek vonatkozásában az irritábilis bél szindróma (IBS) esetén tapasztalható jelentős placebohatás nem meglepő, viszont a gyulladásos bélbetegségek, különösen a Crohn-betegség esetén észlelt már az. Irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy a legnagyobb placeboválasszal biológiai kezelés esetén lehet számolni.^{19, 25}

A klinikai gyógyszervizsgálatok során tapasztalt placebohatás a sikeres gyógyszerfejlesztésnek gátja lehet, ezért annak minimalizálására kell törekedni. A placebohatás mértéke befolyásolja a vizsgált gyógyszer majdani klinikai használhatóságát. A jövőbeni vizsgálatok tervezése és a gyógyszerfejlesztés, -kutatás miatt is fontos annak ismerete, hogy milyen arányban tapasztalható placebo mellett remisszió és relapszus. Ezért is érdemes áttekinteni az elmúlt évtizedek vizsgálatait, a placebohatást befolyásoló tényezőket elemezve.

Metaanalízisek

Crohn-betegségben a placebo kontrollált, randomizált klinikai gyógyszervizsgálatok első metaanalízisét Su és mtsai végezték el 2004-ben.³⁵ A 36 évet felölő időszak (1966–2001) 23 gyógyszervizsgálata során az aktív karon antibiotikum, 5-ASA, mesalazin, szteroid, azathioprin, ciclosporin, methotrexat, illetve 11 közleményben biológiai kezelés szerepelt. Placeboremissziót 18, -választ 19%-ban találtak. Megállapíthatták, hogy a vizsgálat időtartamának, a vizitek számának és a beválasztáskori betegségaktivitásnak van leginkább befolyása a placeboválaszra. Azt prognosztizálták, hogy – mivel az újabb vizsgálatok rövidebb ideig tartanak, kevesebb vizittel járnak és nagyobb eséllyel kapnak a betegek szteroidot és immunmoduláns is, illetve mivel gyakoribbá vált az injekciók alkalmazása és szigorúbbak lettek a bevonási kritériumok is – a jövőben kevesebb lesz a placebohatás.

Tiné és mtsai az 1997 és 2007 között publikált, kizárólag biológiai kezeléssel folytatott vizsgálatokat áttekintve remissziót 17, választ 33%-ban találtak, jelentős heterogenitással mind a beválasztási kritériumokat, mind a megengedett egyéb gyógyszerek használatát illetően.³⁶ Azokban a vizsgálatokban, ahol a válaszkritérium a Crohn's Disease Activity Index (CDAI) 70 pontnyi csökkenése volt, 40%-os placeboválasz mutatkozott, ami nagyobb volt, mint amit az aktív karon mértek.

Az eddigi legrészletesebb értékelést 2017-ben közzölték.²⁵ A 2014 áprilisáig megjelent összes vizsgálat (67 indukciós és 40 fenntartó kezelés) 7638 placebót kapó Crohn-betegében értékelték az adatokat. Su 2004-es előrejelzése sajnos nem vált valóra. A remisszió és a válasz esetén is növekedett a placebohatás. A reagálók aránya függ attól is, hogy indukciós vagy

fenntartó kezelésről van-e szó, és befolyásoló tényező a vizsgálati végpont is. Indukciós vizsgálatok esetén a placeboremisszió 18%, a -válasz 28% (70 CDAI esetén 37%, 100 CDAI esetén 27%). Fenntartó kezelés esetén a placeboremisszió 32%, a válasz 26%. A placeboválasz biológiai kezelés esetén a legmagasabb; indukciós vizsgálatokban 31%, fenntartó kezelés esetén pedig 28%.

Remisszió és response vonatkozásában eltérő, sőt ellentétes kritériumok fogalmazhatók meg. Ahhoz, hogy alacsony placeboremissziót érzünk el, súlyosabb állapotú (CDAI >300) betegeket kell beválasztani, régebb (>7 év) óta fennálló betegséggel, és minél több centrumban kell folytatni a vizsgálatot, lehetőség szerint rövid ideig és kevés vizittel, és jó, ha a beteg szedheti az immunsuppresszáns készítményeit is. Ezzel szemben alacsony lesz a placeboválasz, ha kevésbé súlyos (CDAI <200) betegeket vizsgálnak hosszan tartó study-ban, több vizittel (*1. táblázat*). De a biológiai kezelések esetén ez az arány mindig magasabb lesz, mint más gyógyszerekkel. Érdekes adat, hogy az 1997-ben közzölt vizsgálatok esetén mindössze 8%-os placeboválaszt regisztráltak, és ez 2009-re 28%-ra emelkedett. Az olyan objektív paraméter, mint a CRP azonban a placeboválaszt adók körében nem változott.

Hibalehetőségek

Úgy tűnik, hogy a betegek egyharmadánál regisztrálható placebohatás – betegségtől függetlenül – több mint 60 éve változatlan.

A gyógyulás, illetve a bekövetkező javulás Crohn-betegség esetén is a betegség természetes lefolyása, a placebohatás és a gyógyszeres kezelésnek köszönhető terápiás hatás összeadódásából származik.²² A Crohn-betegség természetes lefolyását – az első két közleménytől eltekintve – pontosan nem ismerjük. Dalziel 6 és Crohn 14 bélreszekciót igénylő esetről szóló beszámolója óta egyetlen beteg sem maradt gyógyszeres és/vagy műtéti kezelés nélkül.^{11–14} Ez alól kivételt a gyógyszervizsgálatok placebo csoportja jelenthet. Kezeletlennek azonban ők sem tekinthetők: egy vizsgálatban való részvétel, a gyakoribb orvos-beteg találkozások, a törődés érzése, a „gyógyszerek szedése” már kiválthat pozitív hatást. Ha a természetes lefolyás nem is, de az ahhoz legközelebb eső állapot így követhető. A placebohatást is befolyásolhatja, hogy progresszív lefolyással és intermittáló aktivitással kell számolnunk egy olyan körképben, amelynek patogenezisében számos nehezen objektívizálható pszichológiai és nem eléggé ismert biológiai tényezőnek is szerepe van.^{7, 31} A terápiás hatást sem könnyű objektívizálni és a placebohatást sem könnyű elkülöníteni, ha csak a betegek 1%-ára igaz a folyamatos aktivitás, ha 10%-ban áll fenn hosszan tartó remisszió, ha a betegek egyharmada szteroiddependens és ha 50%-ban 3 éven belül egy teljes év remisszióval lehet számolni.^{18, 31}

A vizsgálatokban meghatározott objektív végpont

1. táblázat. Placeboremisszió és -válasz (Jairath közleménye alapján)				
	Remisszió		Válasz	
	Nagy arány	Kis arány	Nagy arány	Kis arány
Indukciós kezelés	Hosszabban tartó vizsgálat	Régebb óta fennálló betegség >7 év: 16% (≤7 év: 27%)		Kevésbé súlyos <200 CDAI: 13% (250–300 CDAI: 20%, >300 CDAI: 35%)
	Több vizit >6 vizit: 20% (≤6 vizit: 17%) Egy centrum 41% (több vizsgálóhely: 18%)	+ immunszuppr. kezelés		Hosszabb vizsgálat (minden extra hét 2% csökkenés)
	Gyógyszer			
	Szteroid: 26% Biológiai terápia: 16%		Biológiai terápia: 31% Szteroid: 3%	
Fenntartó kezelés	Alacsony CDAI >300: 24% <250: 45%	+ immunszuppr. kezelés		Hosszabban tartó vizsgálat (+1 hét = 3%-os csökkenés)
		2005 utáni közlemények 24% (2005 előtti 38%)		Több vizit (+1 vizit = 15%-os csökkenés)
		Több centrum (+1 centrum = 1%-os csökkenés)		
	Gyógyszer			
	Aminosalicilat: 49% Szteroid és immunszuppr.: 40% Biológiai terápia: 21%		Biológiai terápia: 28% Immunszuppr.: 6%	

nemcsak a vizsgált gyógyszer hatékonyságáról informál, hanem befolyásolhatja a placebohatást is. Crohn-betegség esetén a gyógyszervizsgálatokban a beválasztási kritériumokat a CDAI, és a végpontot is a CDAI-csökkenés alapján határozzák meg.⁶ Enyhe-középsúlyos betegséget a CDAI 150–220, középsúlyos-súlyos formát a CDAI 220–450 és súlyos-fulmináns betegséget a CDAI >450 jelent. Remisszióról akkor beszélhetünk, ha a CDAI 150 pont alá csökken. Válasznak tekinthető a 70 pontnyi csökkenés is, de az újabb vizsgálatokban inkább a 100 pontnyi csökkenést várják el. A CDAI 8, részben objektív, részben szubjektív paraméter meghatározásán alapuló számítás (2. táblázat). A válaszhoz szükséges 70–100 pontnyi esés pusztán a szubjektív paraméterekben bekövetkező változából is könnyen elérhető. Ezekre a hibalehetőségekre utalhat az is, hogy például kizárólag a CDAI alapján az IBS és a Crohn-betegség nem lenne elkülöníthető.²⁸ A placebohatás az objektív paraméterekben nem, csak a szubjektív paraméterekre és fájdalomra adott válaszokban mérhető.²³

A placeboválasz kórélettana

A gyógyszervizsgálatokban és a kísérleti gasztroenterológiában tapasztalt placebojelenség új kutatásokat indított el.

A placebohatást számos tényező befolyásolja a beteg részéről is, de különösen fontos az orvos szerepe, amire a magyar pszichiáter, Bálint, már 1955-ben felhívta a figyelmet.² Kaptchuk öt összetevőt különböztet meg.²⁶ Fontos, hogy a beteg milyen hatásra számít, mit vár a gyógyszertől, milyen a gyógyszerzedési fegyelme (adherencia), és növeli a placebohatást, ha a beteg dozírozhatja a gyógyszert, dönthet a kezelésről. Az orvos részéről befolyásoló, hogy a kezelési javaslattal milyen üzenetet közvetít, hogyan kommunikál. Meghatározó az orvos-beteg kapcsolat minősége, a kezelési forma (naponta hányszor kell szedni a gyógyszert, milyen annak a színe és, hogy mennyire ismert a gyártó cég) és természetesen a kezelt betegség jellemzői is. Figyelembe kell venni azonban, hogy tévesen placebohatásnak mérhető a spontán javulás, a betegséghez va-

2. táblázat. CDAI (Crohn's Disease Activity Index)			
Jellemző	Pontszám (egy hétre)	Súlyszám	Részösszeg
Folyékony vagy rendkívül híg székürítés száma a megelőző 7 napon		× 2	
A hasi fájdalom/görcsök intenzitása (a megfelelő 7 nap pontszámai összesen) 0 = nem volt, 1 = enyhe, 2 = közepes, 3 = heves		× 5	
Általános közérzet (a megfelelő 7 nap pontszámai összesen) 0 = általában jó, 1 = átlag alatti, 2 = rossz, 3 = rendkívül rossz, 4 = szörnyű		× 7	
Crohn-betegséggel összefüggő tünetek száma: A = arthritis/ízületi fájdalom B = iritis/uveitis C = erythema nodosum/pyoderma/stomatitis D = fissura ani, fistula/abscessus perianalis E = egyéb fistula F = 37,8 °C feletti láz a megelőző 7 napban		× 20	
Hasmenés elleni gyógyszeres kezelés (pl.: loperamid, diphenoxylat, opiátok) 0 = nem, 1 = igen		× 30	
Hasi terime 0 = nincs, 2 = bizonytalan, 5 = egyértelmű		× 10	
Hematokrit Férfiak (47-Htk) = pontszám Nők (42-Htk) = pontszám		× 6	
Testsúly (Ts) (1 - (aktuális ts/optimális ts))		× 100	
Összesen elérhető maximum			600 pont

ló alkalmazkodás és a diétától kezdve számos parallel (akár alternatív) kezelés is.

A pszichoszociális ingerekre bekövetkező valós neurobiológiai változásokat ma már funkcionális neuroradiológiai módszerekkel tudjuk vizsgálni és detektálni.²⁷ A neurofiziológiai mechanizmusok és a pszichopatológiai folyamatok részben már ismertek. Funkcionális MRI-vel és PET-tel igazolható, hogy a placebohatás az agy-bél tengelyen bekövetkező valós neurobiológiai és pszichobiológiai változások, meghatározott agyi területek aktiválódásának következményeként alakul ki, és az is, hogy a szociális okokból fellépő, érzelmek okozta fájdalomnak is – a fizikaihoz hasonlóan – van organikus útja.^{16, 20, 27} Azoknak az agyi hálózatoknak, amelyek ebben a folyamatban érintettek, szerepük lehet a placebohatás kialakulásában és a nem specifikus kezelésekre bekövetkező javulásban.

A placebohatás tehát valós biológiai válasz a pszichoszociális környezet ingereire, de pusztán pszichológiai és pszichoszociális okokkal mégsem magyarázható.

A legújabb neurofiziológiai vizsgálatok felfedték azokat a neurotranszmittereket, amelyek révén a placebohatás kialakul, és ismertté vált a jelátviteli utak genetikai befolyásoltsága és azok variációi is.²⁰ Az arra fogékony egyéneken placeboanalgesia kapcsán változás észlelhető a neurotranszmitterekben: az endogén

opioidok felszabadulása placeboanalgesiához vezet, a CCK (kolecisztokinin) antiopioid hatású, azaz blokkolja a placeboanalgesiát és fokozza a nocebohyperalgesiát.⁴ Kathryn Hall ismerte fel a COMT (catechol-O-metiltranszferáz) enzimet kódoló gén SNP (single nucleotid polypmorphism) rs4680 polimorfizmust. Az enzim a catecholaminok lebontását végzi; így a fájdalomérzetben meghatározó szerepet játszó neurotransmitter dopaminét és az adrenalinét is. Rs4680 esetén valin-metionin csere következik be, ami az enzimaktivitás három-négyszeres csökkenéséhez, és kimutatottan nagyobb placeboválaszhoz vezet. A népesség 25%-a él ezzel a polimorfizmussal.^{20, 33} Placeborespondereknél a cerebrospinalis folyadékban magasabb endorfinszint mérhető, mint nonrespondereknél.²⁹ A 2013 júniusában Bostonban tartott „The Science of Placebo” workshop egyik lényeges megállapítása, hogy a placeboválasz összetett folyamat, amelyben szerepe van az egész szervezetet érintő opioid, kannabinoid és dopaminerg jelátviteli utaknak és az endokrin rendszernek is.¹

Változások

A Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) program keretében a Crohn-betegséget érintően 12 javaslat fogalmazódott meg,

amelyekkel objektívebb klinikai, endoszkópos, képal-
kotó, hisztológiai és biomarker végpontokat határoztak
meg.³² Elmozdulás következett be a CDAI-ról a pa-
tient-reported outcome (PRO) szerint megfogalmazott
remisszió – a hasi fájdalom megszűnése és a széklet
normalizálódása –, illetve az életminőségben bekövet-
kező változásokat rögzítő kérdőívek használatának irá-
nyába. Cél a szteroidmentesség elérése is. Mivel azati-
hioprin és/vagy infliximab mellett klinikai remisszió
esetén a betegek 50%-ában endoszkópos és/vagy CRP-
eltérés még fennáll, fontos az endoszkópia során ész-
lelt változások rögzítése, követése és endoszkópos
score (CDEIS vagy SES-CD) szerinti besorolása. Az
endoszkópiát még az olyan gyulladásos biomarkerek,
mint a CRP és a kalprotektin sem helyettesítik. A tel-
jes, a deep remission (klinikai remisszió, a biomarke-
rek normalizálódása és a szövettani gyógyulás) azon-
ban nem fogalmazódott meg végpontként.

A legújabb vizsgálatokban, ahol a megszokott vég-
pontokon túl követték a biomarkerekben mérhető vál-
tozásokat, azt találták, hogy a CRP- és a kalprotektin-
érték a placeboválaszt adó csoportban az indukciós ke-
zelés során nem változott, a fenntartó kezelés ideje
alatt pedig emelkedett, szemben a hatóanyagot kapó és
a kezelésre reagálók esetében, ahol ezekben a paramé-
terekben is javulást regisztráltak.¹⁷

Cholapranee metaanalízisében szerepel 6 olyan
vizsgálat (2 indukciós és 4 fenntartó kezelés), ame-
lyekben a hisztológiai gyógyulást határozták meg vég-
pontként.⁹ Mindegyikben jelentős különbség mutatko-
zott a hatóanyaggal és a placebóval kezelt csoportban.
Indukciós kezelés esetén 29% vs. 7%-ban, míg a fenntar-
tó kezelés vizsgálatokor 28% vs. 1%-ban tapasztal-
tak szövettani gyógyulást.

Vermeire FITZROY vizsgálata volt az első, amely-
be központilag értékelt endoszkópos score (igazolt mu-
cosalis ulcusokkal) alapján kerülhettek beválasztásra a
betegek.³⁸ A SES-CD endoszkópos score-t, a gyulladás-
os markereket (CRP és székletkalprotektin), a D’Haens-féle hisztopatológiai score-t, az IBDQ (quas-
tionnaire) subscore-t és a PRO2-t (napi székletszám x
7 + napi hasi fájdalom x 7) is használták. Az elsődle-
ges végpontot, a klinikai remissziót a CDAI alapján
határozták meg, így a korábbi vizsgálatokhoz hasonló
(23%-os) placebohatást észleltek, de megállapították,
hogy a CDAI score csak gyengén függ össze az en-
doszkópos eltérésekkel.

A CALM vizsgálat óta van arra evidencia, hogy a
székletkalprotektin-szint és a CRP-érték figyelembe-
vételével felépített kezelési stratégiával jobb klinikai
és endoszkópos eredmény érhető el, mint a jelenlegi,
pusztán a tünetek alakulásához igazított kezelési algo-
ritmussal.¹⁰

Kérdések, lehetőségek

A sikeres gyógyszerfejlesztés érdekében elengedhetet-
len a placeboválasz minimalizálása. Egy új készít-

ménynek nemcsak hatásosnak, hanem a placebónál
hatásosabbnak kell lenni. Az újabb klinikai gyógyszer-
vizsgálatokban a placeboválaszolók kiszűrésére törek-
szenek. A placeboresponderek kiszűrése megtörténhet
a klinikai vizsgálatok bevezetéseként, és ez akár a
beválaszthatóság egyik feltételévé is tehető. (Vannak
vizsgálatok, ahol már eszerint járnak el.) Szelektálásra
talán a COMT gént is lehetne használni.²⁴ A placebo-
responderek jobb karakterizálása (pl. biomarkerekkel
és/vagy klinikai fenotípus meghatározással) is segít-
hetne. Akiknél az elsődleges kemény végpontok el-
érésre kerülnek placebo mellett, azokat a betegeket
jobban kell tanulmányozni, vizsgálni; pl. milyen gene-
tikai, bélflóra- vagy keringő immunpeptidok mutatha-
tók ki úgy, hogy nem kaptak olyan készítményt, amely
aktív citokin- vagy kemokinmodulátor lett volna. Van-e
olyan anyag, amely elindítja ezt jótékony placebohatást?²⁴

Fontos, hogy megfelelő számú beteg kerüljön egy
vizsgálatba. Minél nagyobb a placebohatás aránya, an-
nál nagyobb számú beteget kell bevonni egy vizsgálat-
ba; pl. 44%-os placebohatás esetén legalább 366
egyént, 34% esetén 140-et és 24% esetén 72-t.³³

Jairath metaanalízise óta tudjuk, hogy eltérő felépí-
tés szükséges az indukció és a fenntartó kezelés, illet-
ve a remisszió és a válasz vizsgálatára. Talán az a kér-
dés is feltehető: a válasz alkalmas végpont-e? A vizs-
gálat időtartamát ezeken túl a vizsgált készítmény far-
makokinetikája is meghatározza.

A klinikai gyógyszervizsgálatok során tapasztalt
placebohatással foglalkoztak egy szakértői megbeszélés
keretében 2015-ben, a 10. ECCO kongresszuson is.
A betegbeválasztás nehézségeire utal, hogy 2 év alatt
300 centrum 300 beteget von be egy vizsgálatba úgy,
hogy ezen időszak alatt 80 000 beteget kezeltek.¹⁵ Jo-
gos lehet a kérdés: mennyire reprezentatív a vizsgálat,
illetve, hogy az „átlag beteg” jelenik-e meg a vizsgála-
tokban?

Indokoltnak látszik a földrajzi különbségek okainak
feltárása is. Jelenleg a legkisebb placebohatást az
Észak-Amerikai központokban mérik.

A placebohatást az is befolyásolja, hogy milyen
fázisú vizsgálatról van szó, és hogy milyen gyógyszert
vizsgálnak. A biológiai kezelés során tapasztalt gyako-
ri placebohatást talán az is magyarázhatja, hogy jelen-
leg ezzel a kezeléssel kapcsolatban a legnagyobbak a
betegek elvárásai.¹⁹ Felvetették, hogy III. fázisú vizs-
gálatnál placebo csoportra nem lenne szükség, legfel-
jebb a biztonságosság monitorozása végett.¹⁵

Arról sem feledkezhetnek meg a vizsgálók, hogy a
siker a beválasztott betegek jellemzőin is múlik.

Objektív paraméterek használatára kell törekedni,
mert pl. a hasi fájdalom és a székletszám a gyulladás-
nak nem objektív mércéje. Jelenleg a STRIDE javaslat
látszik a legalkalmasabbnak. Az objektivitást segíthet-
né, ha amit csak lehet, központilag értékelnének ki, ha
a vizsgálatok minél több centrum bevonásával történ-
nének, ha lennének alcsoportelemzések. Akár újfajta
vizsgálati tervekben is lehet gondolkodni, és olyanok-

ban is, ahol talán nem lenne szükség placebóra. Hogy valóban kezeletlen-e a placebóval kezelt, illetve, hogy mi és hogyan hat a placebo csoportban, annak további vizsgálata szükséges.

Irodalom

1. **Annoni M:** Highlights from the 2013 Science of Placebo thematic workshop. *Ecanermedicalscience* 2013; **7**: 346. doi: 10.3332/ecancer.2013.346. eCollection 2013.
2. **Balint M:** The doctor, his patient, and the illness. *Lancet* 1955; **268**: 683-688.
3. **Beecher HK:** The powerful placebo. *J Am Med Assoc* 1955; **159**: 1602-1606.
4. **Benedetti F, Amanzio M:** Mechanisms of the placebo response. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; **26**: 520-523.
5. **Bernstein CN:** The placebo effect for gastroenterology: tool or torment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4**: 1302-1308.
6. **Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr:** Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; **70**: 439-444.
7. **Bonaz BL, Bernstein CN:** Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; **144**: 36-49.
8. **Carraz G, Darbon, Lebreton S, Beriel H:** Pharmacodynamic properties of 2,2-dipropylacetic acid and its derivatives. 4th report: 2,2-dipropylacetamide. *Therapie* 1964; **19**: 468-476.
9. **Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN:** Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **45**: 1291-1302.
10. **Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, Danalioglu A, Novacek G, Armuzzi A, Hébuterne X, Travis S, Danese S, Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Hommes D, Schreiber S, Neimark E, Huang B, Zhou Q, Mendez P, Petersson J, Wallace K, Robinson AM, Thakkar RB, D'Haens G:** Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; **390**: 2779-2789.
11. **Crohn BB, Ginsberg L, Oppenheimer GD:** Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA* 1932; **99**: 1323-1329.
12. **Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD:** Regional ileitis; a pathologic and clinical entity. *Am J Med* 1952; **13**: 583-590.
13. **Dalziel TK:** Chronic interstitial enteritis. *Br Med J* 1913; **2**: 1068-1070.
14. **Dalziel TK:** Thomas Kennedy Dalziel 1861-1924. Chronic interstitial enteritis. *Dis Colon Rectum* 1989; **32**: 1076-1078.
15. **Danese S, Schabel E, Masure J, Plevy S, Schreiber S:** Are We Ready to Abandon Placebo in Randomised Clinical Trials for Inflammatory Bowel Disease? Pros and Cons. *J Crohns Colitis* 2016; **2**(Suppl 10): S548-552.
16. **Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN:** Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **45**: 1291-1302.
17. **Elsenbruch S, Enck P:** Placebo effects and their determinants in gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; **12**: 472-485.
18. **Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI-IM-UNITI Study Group:** Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1946-1960.
19. **Freeman HJ:** Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 31-36.
20. **Gallahan WC, Case D, Bloomfield RS:** An analysis of the placebo effect in Crohn's disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **31**: 102-107.
21. **Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ:** Genetics and the placebo effect: the placebome. *Trends Mol Med* 2015; **21**: 285-294.
22. **Helsinki Nyilatkozat – Az Orvos Világszövetség (WMA) – Az embereken végzett orvosi kutatások etikai alapelveiről** LAM 2014; **24**: 133-136.
23. **Howick J, Friedemann C, Tsakok M, Watson R, Tsakok T, Thomas J, Perera R, Fleming S, Heneghan C:** Are Treatments More Effective than Placebos? A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; **8**: e62599. doi: 10.1371/journal.pone.0062599.
24. **Hróbjartsson A, Gøtzsche PC:** Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1594-1602.
25. **Jairath V, Feagan BG:** Editorial: the impact of the placebo effect in Crohn's disease – author's reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **45**: 1472.
26. **Jairath V, Zou G, Parker CE, MacDonald JK, Mosli MH, AlAmeel T, Al Beshir M, AlMadi M, Al-Taweel T, Atkinson NS, Biswas S, Chapman TP, Dulai PS, Glaire MA, Hoekman D, Kherad O, Koutsoumpas A, Minas E, Restellini S, Sammaan MA, Khanna R, Levesque BG, D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG:** Systematic review with meta-analysis: placebo rates in induction and maintenance trials of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **45**: 1021-1042.
27. **Kaptchuk TJ:** The placebo effect in alternative medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med* 2002; **136**: 817-825.
28. **Koban L, Kross E, Woo CW, Ruzic L, Wager TD:** Frontal-Brainstem Pathways Mediating Placebo Effects on Social Rejection. *J Neurosci* 2017; **37**: 3621-3631.
29. **Lahiff C, Safaie P, Awais A, Akbari M, Gashin L, Sheth S, Lembo A, Leffler D, Moss AC, Cheifetz AS:** The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **37**: 786-794.
30. **Lipman JJ, Miller BE, Mays KS, Miller MN, North WC, Byrne WL:** Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; **102**: 112-116.
31. **Musial F, Klosterhalfen S, Enck P:** Placebo responses in patients with gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 3425-3429.

32. **Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ:** The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 289-297.
33. **Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Geary R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF:** Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015; **110**: 1324-1338.
34. **Servick K:** Outsmarting the placebo effect. *Science* 2014; **345**: 1446-1447.
35. **Shapiro AK:** Factors contributing to the placebo effect. Their implications for psychotherapy. *Am J Psychother* 1964; **18(Suppl 1)**: 73-88.
36. **Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD:** A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; **126**: 1257-1269.
37. **Tinë F, Rossi F, Sferrazza A, Orlando A, Mocchiari F, Scimeca D, Olivo M, Cottone M:** Meta-analysis: remission and response from control arms of randomized trials of biological therapies for active luminal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **27**: 1210-1223.
38. **Thomas KB:** The placebo in general practice. *Lancet* 1994; **344**: 1066-1067.
39. **Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbach T, Hebuterne X, Roblin X, Klopocka M, Goldis A, Wisniewska-Jarosinska M, Baranovsky A, Sike R, Stoyanova K, Tasset C, Van der Aa A, Harrison P:** Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; **389**: 266-275.
40. **World Medical Association:** World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; **310**: 2191-2194.

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 GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK BÉLRENDSZEREN KÍVÜLI TÜNETEINEK KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI

Dr. Szántó Kata, Dr. Molnár Tamás, Dr. Farkas Klaudia

Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) a gastrointestinalis traktus krónikus gyulladásos betegségei, amelyek tünetei az emésztőrendszeren kívül is megnyilvánulhatnak. Az extraintestinalis manifesztációk leggyakrabban az ízületeket (~46%), a bőrt (~6%), a szemet (~2–6%) és a hepatobiliaris traktust (~5%) érintik. A bélben kívüli tünetek destruktív jellegükből adódóan jelentősen ronthatják a betegek életminőségét, ezért akár önmagukban is a biológiai kezelés indokát képezhetik.

Kulcsszavak: gyulladásos bélbetegség, extraintestinalis manifesztáció, anti-TNF-terápia

Szántó K, Molnár T, Farkas K: THERAPEUTIC OPTIONS FOR EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY: Although Crohn's disease and ulcerative colitis are chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, many patients will develop extraintestinal symptoms throughout the disease course. They most commonly affect joints (~46%), skin (~6%), eyes (~2–6%), and hepatobiliary tract (~5%). In certain cases, EIM are even more debilitating than the underlying intestinal disease itself and may be the reason for biological therapy.

Keywords: inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestation, anti TNF therapy

Magy Belorv Arch 2018; 71: 142–146.

A gyulladásos bélbetegségekhez társuló extraintestinalis tünetek és patogenezisük

A gyulladásos bélbetegségekhez (IBD) társult extraintestinalis manifesztációk (EIM) kialakulásának esélye UC-ban 12–35%, CD-ben 25–70%.²⁵ Az IBD lefolyása során a betegek 20–40%-ában alakul ki legalább egy alkalommal bélben kívüli tünet, döntően a betegség diagnózisát követően, azonban az esetek 25%-ában az EIM jelen lehet a betegség felismerését megelőzően is.^{34, 35}

Az EIM patogenezisét tekintve lehet immunmediált és nem immunmediált folyamat. Az immunmediált EIM-ek egy részében a bélben kívüli tünetek az IBD tüneteivel közös patogenetikai útvonalon alakulnak ki, mások önálló autoimmun kórképként, a bélaktivitástól függetlenül manifesztálódnak. A nem immunmediált kórképekhez a metabolikus és egyéb, a betegség következtében vagy az alkalmazott terápiával összefüggésben kialakuló eltéréseket soroljuk (pl. anaemia, osteoporosis, epeúti kövesség, vesekő).⁴ Az IBD patogenezise során létrejövő tápcsatornai nyálkahártya-károsodás, az ebből fakadó fokozott bélpermeabilitás és a csökkent orális tolerancia révén a fokozott fehérjebeáramlás a keringésbe kórosan szabályozott gyulladásos reakció stimulációjához vezet.¹⁴ A fokozott antigénterhelés, és az immunreguláció zavara révén az aktivált

immunsejtek, többségükben lymphocyták, szekvenciálisan kapcsolatba lépnek az adhézis molekulákkal, amelyek a keringésből a célszövetbe irányítják őket. Ezt a folyamatot nevezzük lymphocyta-homingnak.¹⁴ Az aktiválódó lymphocyták a szövetek destrukcióját okozzák, amely az IBD intestinalis és extraintestinalis tüneteinek kialakulásért tehető felelőssé. Az IBD relapsusával szinkrón megjelenő EIM-ek kialakulásakor a keringésbe jutott lymphocyták többféle szövethez tudnak kötődni, mivel a tápcsatorna gyulladása következtében specifitásuk csökken. A béltünetektől függetlenül megjelenő EIM-ekért a memória-T-sejtek tehetők felelőssé, amelyek eredetileg a bélben aktiválódnak és recirkulálnak a tápcsatorna és a célszerv között a szövetspecifikus adhézis molekulák átfedő expressziója következtében.⁵

Az IBD leggyakoribb extraintestinalis manifesztációja az ízületi érintettség, amelyen belül megkülönböztethetünk perifériás és axiális arthropathiákat. A perifériás arthropathiák egyik típusa kevesebb mint öt teherbíró nagy ízületet érint, általában aszimmetrikus, migráló megjelenésű, az alapbetegség fellángolását kísérő állapot (I. altípus). A másik típusú perifériás arthropathia szimmetrikus megjelenésű polyarthritist (több mint 5 kis ízületet érint, gyakran a kéz kis ízületeit), az alapbetegség aktivitásától független és gyakran meg is előzi annak diagnózisát (II. altípus). Az axiális

arthropathiák közé tartozik a sacroileitis és a spondylitis ankylopoetica.¹⁶

A bőrt érintő megnyilvánulások közül megkülönböztetjük az IBD-vel megegyező hisztopatológiai tulajdonságokkal rendelkező, reaktív eltéréseket, valamint az IBD-asszociált bőrelváltozásokat.¹⁹ Az első csoportba tartozik a perianalis régióra terjedő folytonos mucocutan manifesztáció, illetve a ritka metasztatikus Crohn-betegség.^{20, 26} A reaktív bőrmanifesztációk közül gyakori megjelenésük a szájjüregi aphthosus fekélyek. Az IBD-hez asszociált bőrelváltozások közül a leggyakoribb az erythema nodosum, UC-s betegek 3–10%-át, míg CD-s betegek 4–15%-át érinti.^{9, 17, 28, 31} A második leggyakoribb cutan manifesztáció a pyoderma gangraenosum.

A szemtünetek közül episcleritis, scleritis és uveitis a leggyakoribbak, amelyek döntően az alapbetegség relapszusához köthetők, akár a betegek 30%-ában recidiválhatnak, emellett gyakran más EIM-mel társulnak.¹⁶

A máj- és epeúti érintettség szempontjából a primer sclerotizáló cholangitis (PSC) a leggyakoribb immunmediált hepatobiliaris kórkép. Crohn-betegek 1–2%-ában és UC-s betegek 2–4%-ában alakulhat ki.^{1, 15, 31}

Az osteoporosis gyakori, ám sokszor elhanyagolt kísérő betegsége az IBD-nek.²² Kialakulásának rizikó-tényezői az életkor és a betegség lefolyása során alkalmazott szteroidterápia, így a kockázati tényezőkkel rendelkező betegek körében a csontsűrűség rendszeres vizsgálata mindenképp javasolt.

IBD-ben a thromboemboliás szövődmények kockázata 3,6-szor nagyobb az átlagnépességhez képest, elsősorban fellángolás ideje alatt.^{21, 23}

A gyulladásos bélbetegségekhez társuló extraintestinalis tünetek kezelése

Arthritis esetén a terápia az alapbetegség aktivitásától és a panaszok súlyosságától függ. Elsődleges célunk ilyenkor a tünetek csökkentése, az ízületi működés megőrzése. Perifériás arthritisek esetén az első vonalbeli terápia az alapbetegség fellángolásának kezelése, valamint a tüneti és a fizioterápia. Hosszasan fennálló ízületi panaszok esetén per os vagy intraarticularis szteroidkezelés, sulfasalazin, immunmodulátorok adása javasolt, de rövid ideig tartó nem szteroid gyulladásgátló, elsősorban COX-2-gátló kezelés is szerepel az ajánlásban. Axiális arthropathiák kezelésében a fizioterápia mellett rövid távon a nem szteroid gyulladásgátlók, ezek hatástalansága esetén sulfasalazin vagy methotrexat az elsődlegesen választandók.^{10, 16}

A NSAID-ek és a gyulladásos bélbetegségek relapsusa közötti összefüggés régi megfigyelés, éppen ezért kicsit meglepőnek hangozhat e gyógyszereknek az európai ajánlásban feltüntetett szerepéről olvasni az IBD ellátásában. Tekintettel arra, hogy nem teljesen egyértelmű, hogy a NSAID-ek az IBD különböző típusaiban hasonló mértékű kockázatot jelentenek-e a betegség

fellángolása szempontjából, egy több mint 600 IBD-s beteg bevonásával készült vizsgálatban felmérték a NSAID használatának a bélbetegség aktivitására kifejtett hatását járó betegek körében. A betegeket három csoportba sorolták: NSAID-et nem szedők, kis dózisú NSAID-kezelésben (aszpirin ≤ 325 mg/nap, ibuprofen ≤ 200 mg/nap, naproxen < 220 mg/nap vagy kevesebb mint egy napig alkalmazott NSAID-kezelés) részesülők, valamint nagy dózisú NSAID-terápiában (a napi dózis NSAID meghaladja a fentebb részletezett dózissokat vagy a vizitet megelőzően legalább 3 napon át alkalmazott NSAID-kezelés) részesülők. Eredményeik szerint a betegség aktivitása csak Crohn-betegségben mutatott összefüggést a nagy dózisú NSAID-szedéssel, alcsoport-analízis alapján colonlokalizációjú Crohn-betegségben mutatkozott nagyobb relapsuskockázat. Kis dózisú NSAID szedése biztonságosnak bizonyult mindkét betegségben.²

Bőrtünetek esetén az IBD aktivitásával szinkrón megjelenő eseteket leghatékonyabban az alapbetegség megfelelő kontrollálásával kezelhetjük, ezen túl az elsődlegesen választandó terápia a szisztémás és lokális kortikoszteroid, szteroidrefrakter betegek esetében azathioprin, 6-merkaptopurin, de ciclosporin, illetve tacrolimus is a szóba jövő lehetőségek között szerepel.^{10, 16}

Episcleritis, uveitis esetén az alapbetegség fellángolásának kezelése mellett a szteroidok, illetve immunsuppresszív kezelés jelenthet megoldást.^{4, 10, 16} A PSC-vel társuló esetekben széles körben alkalmazott szer az ursodeoxycholsav, bár eredményességére nincs egyértelmű bizonyíték. Hosszú távon a májtranszplantáció jelenthet megoldást ebben a betegcsoportban súlyos, cirrhotishoz, májelégtelenséghez vezető esetekben.^{10, 16}

A fent részletezett terápiás lehetőségek kudarca esetén PSC kivételével az IBD bélen kívüli tüneteinek kezelésében a TNF- α -gátlók alkalmazása javasolt másodvonalbeli terápiás lehetőségként.¹⁰ A TNF- α -gátlók EIM-ben mutatott alkalmazhatóságának oka nemcsak az, hogy bizonyos esetekben az alapbetegség hatékonyan kontrollálható a biológiai készítménnyel, hanem az a tény, hogy az EIM-ek patogenezisében a TNF-dependens útvonal szintén fontos szerepet játszik. Egy svájci munkacsoport közelmúltban közzétett munkájában erythema nodosummal vagy pyoderma gangraenosummal szövődött IBD-s betegek bőr- és bélbiopsziás mintáiban vizsgálta a TNF- α expresszióját. Bőrtünetekkel társult bélbetegség fennállásakor a bőrből vett minta TNF- α -expressziója a bélnyálkahártya TNF- α -expressziójához hasonlóan szignifikánsan magasabbnak bizonyult az egészséges kontrollcsoportéhoz vagy primeren psoriasisban szenvedő betegekéhez képest, amely támogatja a TNF-dependens mechanizmus patogenetikai szerepét EIM-ek esetén.³² Az első közlemény, amely az anti-TNF hatékonyságáról számolt be pyoderma gangraenosum kezelésében randomizált, placebokontrollált tanulmány során, 2006-ból származik. Harminc pyoderma gangraenosummal szö-

vödött IBD-s betegben az infliximabkezelés a betegek 69%-ában eredményezett pozitív választ a kezelés 6. hetére.³ Az adalimumab EIM-ek kezelésében mutatott hatékonyságára vonatkozó adatokról a nagy elemszámú CARE, illetve az InspirADA randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatok számolnak be.^{18, 30} A CARE tanulmányba 945 aktív Crohn-beteget vontak be. A 497 beteg közül, akinél a bevonáskor jelen volt valamilyen EIM, 51% reagált az adalimumabkezelés 20. hetére. Az EIM válaszadási aránya nem különbözött a biológiai terápia naiv és a korábban biológiai kezelésben részesült betegek között. Az InspirADA vizsgálatba bevont 463 beteg 19%-ában volt jelen a bevonáskor legalább egy EIM – döntően arthritis vagy arthralgia. Az EIM aránya szignifikánsan csökkent az adalimumabkezelés 26. hetére (11%). A bevonáskor fennálló EIM a kezelés 26. hetére a betegek 64%-ában mutatott javulást. A különböző anti-TNF-készítmények hatékonyságát is összevetették EIM-mel szövődött IBD-ben szenvedő betegekben. Az eredmények azt mutatták, hogy az EIM-mel szövődött bélbetegségben szenvedők nagyobb arányban részesültek anti-TNF-kezelésben az EIM-mel nem rendelkező betegekhez viszonyítva (58,2% vs. 21%, $p < 0,001$). A leggyakrabban alkalmazott anti-TNF-szer az infliximab volt (63,2%). A betegek 43,2%-ában a biológia kezelés indikációját EIM képezte. A tanulmányban leggyakrabban előforduló EIM a perifériás arthritis, aphthosus stomatitis, spondylitis ankylopetica, uveitis, pyoderma gangraenosum, erythema nodosum és psoriasis voltak. Az EIM-ek több mint 70%-a reagált az anti-TNF-kezelésre. Az infliximabra mutatott válaszadási arány 74%, adalimumabra 70%, certolizumabra 56% volt – statisztikai különbség a három készítmény között az EIM javulását tekintve nem volt kimutatható. A legmagasabb válaszadási arány psoriasis, perifériás arthritis, uveitis, illetve aphthosus stomatitis esetén volt megfigyelhető.³³

Az anti-TNF-kezelés mellett elkerülhetetlenül meg kell említenünk a kezeléshez köthető paradox reakciókat, amelyek súlyosságuktól függően kiegészítő kezelést igényelhetnek, lokális terápiát, vagy akár az alkalmazott TNF- α -gátló váltását, illetve más hatáspontú biológiai szerre történő cseréjét. Az anti-TNF-kezelés mellett fellépő paradox reakciók hátterében a TNF-blokád következtében aktiválódott alternatív gyulladásos útvonalak – az interferon- α , Th17- és Th1-sejtek – patogenetikai szerepe merül fel elsősorban.²⁹ A paradox reakciók dominálóan bőrtünetek, az esetek döntő többségében psoriasiform, kisebb hányadában ekzematiform bőrreakciók képében jelentkeznek, típusosan a tenyéren, talpon, illetve a hajas fejbőrön.

Az originális referenciakészítmény szabadalmi védeltségének lejártával az első biohasonló monoklonális antitest, a biohasonló infliximab CT-P13 törzskönyvezését az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2013-ban hagyta jóvá az originális készítmény minden indikációjára. A biohasonló infliximabot IBD-ben mint ex-

trapolált indikációban engedélyezték, hiszen a gyógyszerrel kapcsolatos klinikofarmakológiai vizsgálatokat a gyártók reumatológiai indikációkban, spondylitis ankylopoeticában és rheumatoid arthritisben végezték.^{24, 36} Napjainkra a CT-P13 IBD-ben mutatott hatékonyságát, biztonságosságát számos hazai és nemzetközi klinikai vizsgálat is alátámasztotta.^{6, 8, 11–13}

Az utóbbi néhány évben az újabban elérhető biológikumok közül a vedolizumabbal kapcsolatban merültek fel kérdések a bélen kívüli tünetekre kifejtett hatásával kapcsolatban. A svájci munkacsoport fentebb részletezett munkája során vizsgálta a MAdCAM1 expresszióját IBD-s betegek bőrmánifesztációiban.³² Eredményeik alapján a MAdCAM1 expressziója szignifikánsan nagyobb volt a bélnyálkahártyában aktív UC-ban, de a bőrbiopsziás mintában hasonló eltérést nem találtak. A GEMINI 2 tanulmány post hoc elemzésében a fennálló EIM javulását, rosszabbodását, illetve az új EIM megjelenését értékelték. Az előzetes eredmények szerint a vedolizumabot kapó betegek között 32%-kal nagyobb esély volt az EIM tüneteinek tartós javulására és 21%-kal kisebb esély a rosszabbodásra a placebóval szemben. A vizsgálatban a szteroid dózisének csökkentése 4%-kal növelte a kiújulás esélyét.⁷ Az OBSERV vizsgálatban vedolizumabkezelésben részesülő 173 Crohn- és 121 colitis ulcerosás beteg volt be. A betegek 16,7%-ában volt jelen valamilyen EIM – döntően arthralgia/arthritis – a bevonáskor. A kezelés 54. hetére az ízületi manifesztációk 44,7%-a, a bőrtünetek 75%-a került komplett remisszióba. Az arthralgia/arthritis remissziója az IBD tünetmentességével és az ízületi tünetek, valamint a vedolizumabkezelés között eltelt idővel függött össze. A kezelés alatt 13,8%-ban jelentkezett új ízületi panasz, 50%-ban klinikai remisszió mellett. Paradox cutan manifesztáció 4,8%-ban jelentkezett a kezelés során.²⁷

Összefoglaló megjegyzések

A gyulladásos bélbetegségekhez társult EIM-ek változatos kórképek formájában nyilvánulhatnak meg. Az esetek egy részében az általuk okozott tünetek súlyosabbak, mint maga az alapbetegség. Kezelésükben elsődleges az alapbetegség aktivitásának csökkentése, illetve az ajánlásoknak megfelelően az adott EIM-nek megfelelő specifikus terápia. Az EIM-ek az esetek 40%-ában az anti-TNF- α -kezelés indikációját is képezhetik, amelyeket évek óta hatékonyan alkalmazunk EIM-ekkel szövődött IBD-s betegek ellátásában. Az infliximab, adalimumab és certolizumab mindegyike hatékonynak bizonyult az EIM-ek kezelése során. Az anti-TNF- α -kezelés mellett fellépő paradox reakciók azonban 5–10%-ban szükségessé tehetik a terápia leállítását. Az újabb támadáspontú biológikumok EIM-ek kezelésében betöltött helye jelenleg még nem kellően tisztázott, alkalmazhatóságukkal és eredményességükkel kapcsolatban jelenleg is zajlanak a klinikai vizsgálatok.

Pályázati források

A kézirat alapjául szolgáló munka a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (pályázati azonosítók: 119809 és 125377), az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának és az EFOP-3.6.2-16-2017-00006 pályázatok támogatásával készült.

Irodalom

1. **Bernstein CN:** Treatment of the extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; **4**: 513-516.
2. **Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR:** A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; **10**: 751-757.
3. **Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, Forbes A, Greenwood R, Probert CS:** Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; **55**: 505-509.
4. **Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A:** Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; **11**: 7227-7236.
5. **Eksteen B, Miles AE, Grant AJ, Adams DH:** Lymphocyte homing in the pathogenesis of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinical Medicine* 2004; **4**: 173-180.
6. **Farkas K, Rutka M, Balint A, Nagy F, Bor R, Milassin A, Szepes Z, Molnar T:** Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis – experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther* 2015; **15**: 1257-1262.
7. **Feagan BG, Sandborn WJ, Colombel JF, O'Byrne S, Khalid JM, Brayshaw N, Geransar P, Rubin DT:** Effect of vedolizumab treatment on extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease: A GEMINI 2 post hoc analysis. *Gastroent* 2017; **152**: S597.
8. **Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Golovics PA, Kristóf T, Lakatos L, Csontos AA, Juhász M, Nagy F, Palatka K, Papp M, Patai Á, Lakner L, Salamon Á, Szamosi T, Szepes Z, Tóth GT, Vincze Á, Szalay B, Molnár T, Lakatos PL:** Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohns Colitis* 2016; **10**: 133-140. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv220
9. **Georgiou GPE, Monastirli A, Tsambaos D:** Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Hospital Chronicles* 2006; 158-168.
10. **Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F:** The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; **10**: 239-254.
11. **Jahnsen J, Detlie TE, Vatn S, Ricanek P:** Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: a Norwegian observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; **9** (Suppl 1): 45-52.
12. **Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK, NOR-SWITCH study group:** Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; **389**: 2304-2316. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.
13. **Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, Kang HW, Kim JW:** Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; **30**: 1705-1712.
14. **Kovács Á, Lakatos L (szerk):** Gyulladásos bélbetegségek. *Medicina* 2011.
15. **Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL:** Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003; **9**: 2300-2307.
16. **Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer A, Vavricka S:** Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Digestion* 86 Suppl 2012; **1**: 28-35.
17. **Lebwohl M, Lebwohl O:** Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; **4**: 142-148.
18. **Löfberg RLE, Reinisch W, Robinson AM, Kron M, Camez A, Pollack PF:** Adalimumab Produces Clinical Remission and Reduces Extraintestinal Manifestations in Crohn's Disease: Results from CARE. *Inflammatory Bowel Disease* 2012; **18**: 1-9.
19. **Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M:** Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2014; **20**: 213-227.
20. **McClane SJ, Rombeau JL:** Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001; **81**: 169-183.
21. **Miehlsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, Grisar J, Machold K, Scholz S, Vogelsang H, Novacek G:** Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; **53**: 542-548.
22. **Miheller P, Lorinczy K, Lakatos PL:** Clinical relevance of changes in bone metabolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 5536-5542.
23. **Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, Haas T, Kaser A, Feichtenschlager T, Fuchssteiner H, Knoflach P, Vogelsang H, Miehsler W, Platzer R, Tillinger W, Jaritz B, Schmid A, Blaha B, Dejaco C, Eichinger S:** Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010; **139**: 779-787, 787 e771
24. **Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, Mikazane H, Gutierrez-Urena S, Lim M, Lee YA, Lee SJ, Kim H, Yoo DH, Braun J:** A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the

- pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANE-TAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; **72**: 1605-1612.
25. **Peyrin-Biroulet L, VAG, Gómez-Ulloa D, Garcia Alvarez L., Lara N, Black CM, Kachroo S:** Systematic review of tumour necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology Hepatology* 2017; **15**: 25-36.
 26. **Sangwan YP, Schoetz DJ, Jr., Murray JJ, Roberts PL, Collier JA:** Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1996; **39**: 529-535.
 27. **Tadbiri S, Peyrin-Biroulet L, Serrero M, Filippi J, Pariente B, Roblin X, Buisson A, Stefanescu C, Trang-Poisson C, Altwegg R, Marteau P, Vaysse T, Bourrier A, Nancey S, Laharie D, Allez M, Savoye G, Gilletta C, Gagniere C, Vuitton L, Viennot S, Aubourg A, Pelletier AL, Bouguen G, Abitbol V, Fumery M, Claudepierre P, Bouhnik Y, Amiot A:** Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; **47**: 485-493.
 28. **Timani S, Mutasim DF:** Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol* 2008; **26**: 265-273.
 29. **Toussiot EAF:** Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open* 2016
 30. **Travis S, Feagan BG, Peyrin-Biroulet L, Panaccione R, Danese S, Lazar A, Robinson AM, Petersson J, Pappalardo BL, Bereswill M, Chen N, Wang S, Skup M, Thakkar RB, Chao J:** Effect of Adalimumab on Clinical Outcomes and Health-related Quality of Life Among Patients With Ulcerative Colitis in a Clinical Practice Setting: Results From Inspira. *J Crohns Colitis* 2017; **11**: 1317-1325.
 31. **Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM:** Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 110-119.
 32. **Vavricka SR, Galvan JA, Dawson H, Soltermann A, Biedermann L, Scharl M, Schoepfer AM, Rogler G, Prinz Vavricka MB, Terracciano L, Navarini A, Zlobec I, Lugli A, Greuter T:** Expression Patterns of TNF α , MAdCAM1, and STAT3 in Intestinal and Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2018; **12**: 347-354.
 33. **Vavricka SR, Gubler M, Gantenbein C, Spoerri M, Froehlich F, Seibold F, Protic M, Michetti P, Straumann A, Fournier N, Juillerat P, Biedermann L, Zeitz J, Misselwitz B, Scharl M, Heinrich H, Manser CN, Safroneeva E, Raja Ali RA, Rogler G, Schoepfer AM, Greuter T:** Anti-TNF Treatment for Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 2017; **23**: 1174-1181.
 34. **Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G:** Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; **21**: 1982-1992.
 35. **Veloso FT:** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 2702-2707.
 36. **Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, Kovalenko V, Prodanovic N, Abello-Banfi M, Gutierrez-Urena S, Morales-Olazabal L, Tee M, Jimenez R, Zamani O, Lee SJ, Kim H, Park W, Muller-Ladner U:** A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; **72**: 1613-1620.

Levelezési cím: Dr. Farkas Klaudia
 Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 6720 Szeged, Korányi fasor 10.
 e-mail: farkas.klaudia@gmail.com

A HASNYÁLMIRIGYRÁK KORAI FELISMERÉSÉNEK, SZŰRÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

Dr. Döbrössy Lajos

Emberi Erőforrások Minisztériuma Országos Tisztifőorvosi Feladatokért Felelős Helyettes Államtitkárság,
Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: *A teljes, átlagos kockázatú, csak az életkor alapján szelektált népesség hasnyálmirigy-szűrővizsgálata nem járható út, mert a célbetegség gyakorisága a teljes népességben alacsony, a rendelkezésre álló szűrővizsgálati módszerek alkalmassága korlátozott és a kezelés eredményessége még a korán felismert esetekben is szerény. A szűrővizsgálati stratégiának a tünetmentes, ám nagy kockázatú személyek szűrésére kell szorítkoznia. E személyek szelektív szűrővizsgálata képalkotó eljárásokkal (pl. endoszkópos ultrahang, MRI) és egyes biomarkerek (pl. CA19-9) kimutatása útján ígéretes törekvés. Szükség van újabb tumorjelzők megismerésére, újabb képalkotó eljárások kifejlesztésére. A továbblépés további feltétele a hasnyálmirigyrák kórereditének és molekuláris patogenezisének alaposabb megismerése. Mindezek a hasnyálmirigyrák eredményesebb, még reszekálható állapotban történő felismeréséhez, gyógyításához, a halálozás mérséklődéséhez vezethetnek.*

Kulcsszavak: *hasnyálmirigyrák, kockázati tényezők, szűrési stratégiák, szűrővizsgálati módszerek*

Döbrössy L: OPPORTUNITIES OF EARLY DETECTION AND SCREENING OF PANCREATIC CANCER

Summary: *Population screening for pancreatic cancer is not feasible because the incidence of the target disease in the symptom-free population of average risk is relatively low, the currently available screening methods are of limited suitability, and the effectiveness a screening even in the cases detected early is poor. The screening strategy needs to be confined to the high risk individual, the examination of those by imaging technics (e.g. EUS, MRI) and biomarkers (e.g. CA19-9) is promising prospect. Several potential novel biomarkers and imaging techniques are under evaluation for detecting premalignant and early malignant changes in the pancreas. Further advancement and progress in these techniques will help in identifying precursor lesions while they are still resectable.*

Keywords: *pancreatic cancer, risk factors, screening strategies, screening method*

Magy Belorv Arch 2018; 71: 147–155.

A hasnyálmirigyrák agresszív viselkedésű betegség. Előfordulását és az általa okozott halálozás gyakoriságát mutató számok által alkotott „olló” szinte zárt: a nemzetközi és hazai nyilvántartások szerint az évenkénti új megbetegedések és a halálozások száma közel azonos. Valamennyi rosszindulatú daganat között a legrosszabb kórjóslatú betegség. Túlélési mutatói 5% körüliek. A diagnózis felállításakor a betegek nem több mint 15–20%-a látszik operálhatónak. Ha a daganat még lokalizált, 20% körüli túlélésre számíthatnak. Többségük későn, környéki és távoli áttétekkel, már operálhatatlan állapotban kerül orvos kezébe, túlélési esélyük 1-2%.

A halálozás mérséklése érdekében égető szükség volna a hasnyálmirigyrák korai felismerésére, kezelésére. Szükség volna olyan szűrővizsgálati eljárásra, amely lehetővé tenné a rák megelőző állapotainak és daganatainak mielőbbi felismerését még lokalizált,

operálható állapotban. Kérdés, hogy valóságos elvárás-e a hasnyálmirigy daganatainak szűrővizsgálata.

Mikor végezhető szűrővizsgálat?

A szűrővizsgálat a tünet- és panaszmentes személyek időről időre, alkalmas módszerrel végzett vizsgálata, amelynek segítségével az adott betegség fennállása valószínűsíthető, vagy valószínűsége kizárható. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) egy munkacsoportja által 1964-ben megfogalmazott *kritériumok*⁵⁵ szerint a teljes népesség életkor alapján veszélyeztetett személyeire kiterjedő lakosságszűrés akkor kezdeményezhető, ha

- a célbetegség gyakran fordul elő a céllakosságban, azaz népegészségügyi fontosságú,
- jól ismert a célbetegség kialakulásának folyamata („natural history” vagy fejlődésmenet),

különösen a betegség megelőző állapotai ismeretek,

- korai felismerése kedvezően befolyásolja a betegség kimenetelét és
- a tünetmentes célbetegség felismerésére alkalmas, azaz kellően érzékeny és fajlagos, megfelelő jóslóértékkel rendelkező, költséghatékony módszer áll rendelkezésre.

A hasnyálmirigy-rák a teljes népességben viszonylag ritkán fordul elő. Kialakulására vonatkozó ismereteink hiányosak. Korai felismerését és kórismézését elősegítő jellegzetes panaszokat nem okoz. Nem rendelkezünk megbízható, nem invazív szűrővizsgálatra alkalmas módszerekkel. A vizsgálat költségei nagyok. Mindezek miatt *a tünet- és panaszmentes, átlagos kockázatú népesség rendszeres szűrővizsgálata nem járható út.*

A hasnyálmirigy-rák mielőbbi felismerésére *szelktív szűrés* alkalmazható: *a szűrővizsgálati stratégiának a tünetmentes, ám nagy kockázatot hordozó személyekre kell szorítkoznia, és a korai rák, még inkább a rák megelőző állapotainak felismerésére kell törekednie.*

A szűrés lehetőségeinek feltérképezése és a szűrési stratégia meghatározása megkívánja a betegség epidemiológiájának felmérését, a hasnyálmirigy-rák kockázati tényezőinek és a nagy kockázatot hordozó személyek és embercsoportok számbavételét, valamint a szűrővizsgálat célállapotainak, és a szűrővizsgálatra alkalmas módszerek lehetőségeinek és korlátainak megismerését.

Epidemiológia

A hasnyálmirigy-rák a teljes népességben viszonylag ritkán előforduló daganat. A World Cancer Report 2014 szerint e daganatok nagy többsége a magas *humán fejlettségi mutatóval* jellemezhető fejlett vagy nagyon fejlett országokban fordul elő. [A Human Development Index (HDI) olyan mutatószám, amely a születéskor várható élettartam, az írástudás, az oktatás és az életszínvonal alapján a világ országainak összehasonlítását teszi lehetővé.] A jelentés szerint 2012-ben világszerte 178 000 férfi és 160 000 nő, mindösszesen 338 000 személy betegedett meg, és becslések szerint 331 000 személy halt meg e betegség következtében. A halálozás és megbetegedések aránya („overall mortality-to-incidence rate”) 0,98 volt. A halálos esetek kétharmada Európában és Észak-Amerikában fordult elő, legritkábban Afrikában és Kelet-Ázsiában. Világszerte a hetedik leggyakoribb daganatos halálok.⁴⁸ Magyarországon ennél rosszabb a helyzet. Amióta a KSH halálhirdetési adatokat közöl (1949), a hasnyálmirigy-rák halálozásának gyakorisága mintegy tizenkétszeresére emelkedett. 2001 óta férfiak között az előfordulása 825-ről 1325-re, a halálozás 785-ről 943-ra nőtt. A nők között mind az előfordulás gyakorisága (776-ról 1409-re), mind a halálozás (752-ről 1033-ra) merede-

kebben emelkedett. A hasnyálmirigy-rák a férfiak hatodik, a nők negyedik leggyakoribb daganatos halál oka.³⁰

A hasnyálmirigy-rák fejlődésmenete: milyen elváltozásokat keres a szűrővizsgálat?

A hasnyálmirigy-rák időben elhúzódó, többszakaszos folyamat következménye. Kialakulása a biológiai kezdetektől a tünetek és panaszok megjelenéséig akár 10–15 évet is igénybe vehet. Többségük a szerv külső elválasztású (exokrin) mirigyéből, a ductusok hámból indul ki, majd fokozódó súlyosságú hámváltozásokkal jellemezhető rákmegelőző állapotok során át sokáig tünetmentesen alakul ki a mirigyes szerkezetű infiltratív, invazív adenocarcinoma. Ezt a folyamatot írja le a hasnyálmirigy-rák „progressziós modell”-je.²⁴

A morfológiailag jól meghatározott, nem invazív rákmegelőző állapotokat „atípiá” vagy „dysplasia” gyűjtőnévvel illetik. Ez a gyűjtőnév foglalja össze a mirigyhám valamennyi érésatlással, fokozott sejtosztódási képességgel járó állapotát, magának a ráknak a kivételével. Legenyhébb fokozatai az ép hámtól alig különböznek, súlyosabb formái pedig már olyan határesetek, amelynek sejtjei a daganatsejtek szinte minden biológiai és morfológiai jellegzetességét mutatják a környezetbe terjedés, az invázió kivételével. A szűrővizsgálatot a rákmegelőző állapotok felfedezése teszi indokoltá, mert az – feltehetően – korábban, még sebészi reszekcióra alkalmas állapotban képes felszínre hozni ezeket az elváltozásokat, mielőtt azok gyógyíthatatlan invazív rákká alakulnának.

Kockázati tényezők

A szűrés lehetőségének megítélése feltételezi a célcsoportok meghatározását, a kockázati tényezők megítélését és azok súlyozását. Kérdés, hogy kik tekinthetők nagy kockázatú személyeknek. A fokozott kockázatot jelentő tényezőket három osztályba sorolják: *demográfiai, környezeti vagy az életmóddal összefüggő és genetikai tényezők*.¹³ A kockázatnak három fokozatát különböztetik el:⁶

- *kis* kockázat, amely nem haladja meg az átlagnépesség kockázatának ötszörösét (<5x),
- *mérsékelt* kockázatot jelentenek az 5–10-szeres rizikóemelkedéssel járó állapotok és
- a *nagy* kockázat nagyobb, mint az átlagnépesség kockázatának tízszerese (>10x).

Az életkorral a kockázat nő: a hasnyálmirigy-rák a 45 éven felüliek betegsége; a betegek mintegy kétharmada 65 év feletti; az átlagos életkor 71 év.³¹ Nőknél kissé gyakoribb, mint férfiaknál. A társadalmi-gazdasági helyzet és az előfordulás, halálozás, túlélés között nem találtak egyértelmű összefüggést, legfeljebb csak a dohányzásnak lehet súlyosbító szerepe.⁵² Az askenázi zsidók nagyobb kockázatúak, valószínűen a BRCA1

és BRCA2 génmutációt hordozók nagyobb száma miatt.¹⁶

A *dohányzás* 2–5-szörös esélynövekedést jelent; a hasnyálmirigyrákos esetek mintegy negyedében szerepel; a kockázat a dohányzás abbahagyása után 10–15 év múlva csökken az átlagos kockázatúak szintjére.⁴⁶

Az *alkoholfogyasztás* szerepe ellentmondásos; kérdés, hogy az alkohol maga kockázati tényező-e. Az összefüggés gyenge, a tanulmányok többsége nem erősíti meg. A túlzott alkoholfogyasztás az idült hasnyálmirigy-gyulladás egyik fő oka, amely viszont hajlamosít hasnyálmirigyrákra.¹⁴ Mindazonáltal túlzott alkoholbevitel esetén (>30 g/nap) gyenge összefüggés áll fenn az alkoholizálás és a felnőttkori hasnyálmirigyrák között; az alkoholfogyasztás az erős dohányzással együtt már megkettőzi a kockázatot.^{43, 58} Egyes vélemények szerint nem maga az alkohol, hanem az alkoholos italok valamely más összetevője hibáztatható a kockázat emelkedéséért.^{19, 20}

A *túlsúlyosság* és a *kövértség* önmagában, vagy más életmódtól függő tényezővel együtt emeli a kockázatot.⁵

A cukorbetegség és a hasnyálmirigyrák összefüggése összetett.^{1, 37, 39} A hasnyálmirigyrákos betegek mintegy kétharmada glükózintoleranciával él. A hosszú ideje fennálló 2-es típusú diabetes (T2DM) a hasnyálmirigyrák kockázatát hordja magában. Ugyanakkor a hasnyálmirigyrákhoz társulhat diabetes (T3DM). Kérdés, hogy a cukorbetegség ok, vagy okozat-e. Ez két feltételezést enged meg: vagy a hasnyálmirigyrák okozza a diabeteset, vagy a cukorbetegséghez társuló állapotok segítik elő a hasnyálmirigyrák keletkezését. Mindkettőt támogatják adatok. Egyes vizsgálatok szerint 50 év felett a cukorbeteg 1%-ában 3 éven belül hasnyálmirigyrákot kórisméznek; ezekben az esetekben a cukorbetegség „figyelmeztető jel”. A 4 éven belül kórismézett diabetes esetében a relatív kockázat nagyobb, mint a régebbi esetekben.

Helicobacter pylori szeropozitivitás előfordulhat hasnyálmirigyrákban, metaanalízis adatai azonban nem szolgálnak kellő bizonyítékot szoros kapcsolatra.¹

Gyakori a *családi előfordulás*. A betegek 4–16%-ának családi előzményében szerepel hasnyálmirigyrák.^{3, 23} Ha egy elsőfokú rokonban (szülő, testvér, gyermek) hasnyálmirigyrák fordul elő, a kockázat 4–10%-kal nő.³⁵ A kockázat szintje az érintett hozzátartozók számával arányos: ha két elsőfokú felmenő rokon érintett, a kockázat 18-szoros; 57-szeres akkor, ha 3 vagy több első-, másod- vagy harmadfokú rokon (nagyszülő, nagynéni vagy nagybácsi, unokatestvér) érintett.⁵⁶

A hasnyálmirigyrák kockázata *számos örökletes szindrómában* fokozott; ezekben ismert rákkeltő génmutációk mutathatók ki.⁴⁷ Ilyenek – egyebek között – a Peutz–Jeghers-szindróma (PJS), amelyben a hasnyálmirigyrák kockázata az átlagos 132-szerese!²⁹ A családi melanomaelőfordulás (FAMM) 13–22-szeres kockázatnövekedéssel jár.³³ Az örökletes, nem polyposis

colorectalis rákhoz (HNPCC) 8,6-szer nagyobb valószínűséggel társul hasnyálmirigyrák, mint az átlag népességben.¹⁸ A hasnyálmirigyrákok mintegy hatodában a betegek BRCA1- és BRCA2-mutáció-hordozók.²⁶ Az *örökletes hasnyálmirigy-gyulladásban* szenvedő betegekben, különösen, ha az dohányzással társul, a hasnyálmirigyrák kockázata jelentősen, akár 53-szorosra növekszik.³²

Rákmegelőző állapotok

A patológia a hasnyálmirigyráknak háromféle rákmegelőző állapotát különíti el:

- A *pancreas intraepithelialis neoplasiája* (PanIN) néven foglalják össze a rákmegelőző elváltozásoknak azt a csoportját, amelyet a hasnyálmirigy kis vagy közepes elágazódó ductusai burjánzó hámlósejtjeinek fokozódóan súlyos atípiája jellemez, és amelyek konszenzuson alapuló osztályozása az atípi mértékétől függően PanIN-1, PanIN-2, PanIN-3 formákat különít el.²²
- *Intraductalis papillaris mucinosus neoplasmák* (IPMN) a hasnyálmirigy ductusaiban növekedő, sűrű, nyákszerű anyagot termelő, többnyire többgócú jóindulatú daganatok, amelyek egy része – ha kezeletlenül hagyják – invazív rákká alakul; ezek adják a hasnyálmirigyrákok mintegy 20%-át. Szövettanilag a hámatípi mértéke és a cystafal infiltrációjának megléte vagy hiánya alapján osztályozzák.³⁴
- Külön entitásként könyvelik el a *mucinosus cysticus neoplasmát*, a hasnyálmirigy cysticus, nyáktermelő rákmegelőző daganatát, amelyet az IPMN-nek a petefészek stromájához hasonló szerkezete alapján különítenek el.¹⁵

A 2010-ben közzétett WHO-osztályozás új entitásként írja le az *intraductalis tubularis papillaris neoplasiát* (ITPN), amely inkább konszenzust fejez ki, mintsem bizonyítékon alapuló elváltozást.²⁵

Szűrési stratégia

Az átlagos kockázatú, tünetmentes népesség válogatás nélküli szűrése jelenleg nem valós célkitűzés. A szűrésnek a *nagy kockázatú személyek* vizsgálatára és a *rákmegelőző állapotok felkutatására* kell összpontosítani, és a korai felfedezést szorgalmazni. Az egyéni kockázatfelmérésen túl fontos szerep jut a genetikai tanácsadásnak és a tájékoztatáson alapuló beleegyezésnek.

A szűrési stratégia alapja az a feltételezés, hogy a korán, a tünetek jelentkezése előtt felismert hasnyálmirigyrák vagy a rákot megelőző állapot esetén nagyobb esély van az eredményes kezelésre, mint a már tüneteket okozóknak.⁵⁷

A szűrővizsgálat célja tehát az, hogy a minél korábbi felismerés révén javítsa a nagy kockázatot jelentő

állapotok, a korai hasnyálmirigyrákban szenvedő betegek gyógyulást ígérő kezelését, túlélését és a jobb életminőséget. Közvetlen cél: a reszekálható állapotok minél korábbi felismerése (pl. a PanIN-3 vagy az 1 cm-nél kisebb daganatok).

A szűrővizsgálattal felfedezett hasnyálmirigyrákok átlagos túlélési ideje hosszabb, mint a tünetek alapján felismerteké.¹² Ez arra mutat, hogy a szűrés útján történő korai felismerés javítja a betegség kimenetelét. Ám más értelmezés szerint a meghosszabbodott túlélés csak látszólagos, mert a szűrővizsgálat előbbre hozza a diagnózist, ezért a diagnózis és a halál bekövetkezése között eltelt idő, a meghatározás szerinti túlélési idő, hosszabbnak tűnik, mint amilyen az szűrés nélkül lett volna (lead time bias).⁴¹ Újabb megfigyelések arra mutatnak, hogy a hasnyálmirigyrák progressziója lassú: a kezdetektől a rák áttétképzéséig hosszú évek telhetnek el. Ezért feltételezhető, hogy a kórlefolyásnak van egy olyan szakasza, amely alatt a szűrővizsgálatnak van esélye a tünetmentes daganat felismerésére.³⁸

A multidiszciplináris szakmai megegyezés kialakításában jelentős szerepe van a 2010-ben alakult, a John Hopkins Egyetemi Kórház által irányított nemzetközi Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) együttműködésnek. A 10 országból, mintegy 50 szakemberből álló konzorcium áttekintette az addig folytatott szűrőprogramok tanulságait, és olyan sarkalatos kérdésekre keresett választ, fogalmazott meg ajánlásokat, hogy kiket és hogyan kell szűrni, majd hogyan kell követni a nagy kockázatú személyeket, és hogy végül is mi tekinthető a szűrés céljának, és mi könyvelhető el a szűrés sikereként.¹⁰

Kiket kell szűrni?

A szűrővizsgálat elvégzését indokolhatja a kockázatfelmérés, kockázati tényezők és genetikai rendellenességek, meghatározott örökletes tünetegyüttesek, valamint a hasnyálmirigyrák előfordulása a családi kórelőzményben.⁵⁴

A 2003-ban megrendezett 4th International Symposium of Inherited Diseases of the Pancreas a szűrővizsgálatot akkor tartja indokoltnak, ha a kockázat az átlagos tízszeresére (>10) növekedett.² Állásfoglalásukat a 2010-ben elfogadott konszenzus megerősítette. Nincs egyetértés viszont abban, hogy az ennél kisebb, a hasnyálmirigyrák kialakulására 5–10-szeres kockázatú egyéneket ajánlatos-e szűrni. A szakemberek többsége a kisebb kockázatúakat is „nagy kockázatú” személynek tekinti, és rájuk is kiterjeszti a szűrési protokollt.¹⁰

Milyen életkorban kell szűrni?

Nincs egységes ajánlás arra nézve, hogy milyen életkorban kell elkezdni a szűrővizsgálatokat; ám családi előfordulás esetén 50 éves korban, genetikai fenyegetettség esetén korábban, 40 éves kor körül ajánlják. Ha a családban hasnyálmirigyrák fordult elő, a szűrést 10

évvel azt megelőzően ajánlják megkezdeni, hogy az érintett rokonnál a betegség jelentkezett. Ezek az ajánlások figyelmen kívül hagyják az egyéb kockázati tényezőket, példaként a dohányzást, amely egy-két évtizeddel előbbre hozhatja a betegség megjelenését. A Peutz–Jeghers-szindrómás betegek esetében, minthogy a rák fiatalabb korban alakul ki, 25–30 éves korban ajánlatos elkezdni a szűrővizsgálatot.⁷

Milyen gyakran kell szűrni?

Minthogy ismereteink a hasnyálmirigyrák fejlődésmentéről és progressziójáról hiányosak, nem alakult ki egységes szakmai megegyezés arról, hogy milyen gyakran kell egy adott személy szűrővizsgálatát elvégezni. Vélekedések szerint 1–3 év közötti intervallum az ideális, mások 5 évenkénti ismételt szűrővizsgálatot ajánlanak. Mind gyakrabban ismétlik a szűrést, ahogy a vizsgálandó személy megközelíti azt a kort, amelyben a célbetegség legkorábban szokott jelentkezni. Ha rákmegelőző állapotok, úgymint IPMN vagy MCN, igazoltan fennállnak, a szűrővizsgálat megismétlését 3–12 hónap között ajánlják.⁶ A European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer (EUROPAC) a pancreasnedv genetikai elemzésétől teszi függővé a szűrővizsgálat gyakoriságát.⁵³

Mikor sikeres a szűrővizsgálat?

Szakmai közmegegyezés szerint a szűrés akkor éri el célját, ha hatására csökken a célbetegségből származó halálozás. A hasnyálmirigyrák szűrése esetén – a célbetegség ritka előfordulása miatt – a szűrővizsgálat haszna randomizált, ellenőrzött vizsgálatban (RCT) nem demonstrálható. Az eredményesség helyettes jelzőjének tekinthető a szerv határain még túl nem terjedő, még szóródásnak nem indult, potenciálisan reszekálható, más szóval „korai” rákok (a TMN Osztályozás szerint T1N0M0 stádium), valamint a mind súlyosabb fokú dysplasiával járó rákmegelőző állapotok felismerése, amelyek, ha a szűrés nem ismeri fel, kezelhetetlen, fatális kimenetelű daganattá alakultak volna.⁴⁹

Szűrővizsgálati módszerek

Az ideális szűrővizsgálati módszer *érzékenyen* jelzi a tüneteket még nem okozó rendellenességet, és *kellően fajlagos*, azaz csak a keresett rendellenességet jelzi. Jóló értéke nagy, azaz a tesztpozitív személyek nagy hányadában van igazoltan jelen a célbetegség (pozitív jóló érték, PPV), a tesztnegatív személyek viszont valóban mentesek a célbetegségtől (negatív jóló érték, NPV). Egyszóval, megbízhatóan mutatja ki a korai hasnyálmirigyrákot és megelőző állapotait. Olcsó és gazdaságos. A beteg számára kockázatmentes, nem okoz mértéken felüli kellemetlenséget. Ilyen módon lehetőséget ad a célbetegség korai felismerésére, kezelésére és javít a gyógyulás kilátásain.

Sajnálatos, hogy máig nem rendelkezünk minden igényt kielégítő, megbízható szűrővizsgálati eljárással. Ez idő szerint a tünetmentes személyek szűrővizsgálatára és követésére *képalkotó módszerek és egyes tumorjelzők (biomarkerek) vizsgálata*, vagy ezek kombinációja alkalmazható.

Képalkotó módszerek

Az *endoszkópos ultrahangvizsgálat (EUS)* a legalkalmasabb a nagy kockázatot hordozó személyek szűrővizsgálatára, vagy a hasnyálmirigyák gyanújának tisztázására.⁴ A gasztroenterológus vagy endoszkópos szakember által végzett, minimálisan invazív képalkotó vizsgálat egyszerű: a hajlékony, optikával és ultrahangos vizsgálófejjel felszerelt endoszkópot szájon és a nyelőcsőn át a patkóbélbe vezetik. Enyhe szedálást alkalmaznak (propofol). A vizsgálat szövődményrátája alacsony, gyakorlott kezekben <0,1%. A vizsgálat jól kirajzolja a szerv és a környező szerkezetek rendellenességeit. Kimutatja az intraepithelialis neoplasiát (PanIN), a ductusokon belüli papillaris mucinosis neoplasiát (IPMN) és a társuló idült hasnyálmirigy-gyulladást vagy az ahhoz hasonló elváltozásokat (pl. ductustágulat). Megbízhatóan mutatja ki az 5 mm-nél kisebb átmérőjű tumort is. Érzékenységet 90–95%-ra, fajlagosságát pedig 95–100%-ra becsülik, tehát nagy valószínűséggel zárja ki a tumor jelenlétét. Jól elkülöníti a gyulladást és daganatos gócot.^{59, 60} Mindazonáltal, minthogy az EUS operátorfüggő eljárás viszonylag csekély vizsgálok közötti megegyezéssel, a téves diagnózisok előfordulása nem ritka.⁵¹

Az eljárás alkalmas szövettani mintavételre és pancreasnedv nyerésére. Lehetőséget ad *vékonytű-aspirációs anyagvételre (FNA)*; akár 5–10 mm-es elváltozásokból is nyerhető citológiai minta. A vizsgálat költséghatékony.⁴⁰

Tovább javítható a daganat kimutatása komputertomográfiával (CT), mágneses rezonancián alapuló képalkotással (MRI), kolangiopancreatográfiával (MRCP), pozitronemissziós tomográfiával (PET, vagy PET-CT); ezek érzékenyebben határozzák meg a daganat nagyságát, kiterjedését, a nyirokcsomók érintettségét és az érfalet esetleges infiltrációját.

Biomarkerek

A véráramba került *CA19-9 (karbohidrát antigén)* kimutatása a leggyakrabban használt vérteszt annak ellenére, hogy sem nem kellően érzékeny (70%), sem nem fajlagos (85% körüli) ahhoz, hogy tünetmentes személyek szűrővizsgálatára alkalmas lenne.⁶¹ Jólsló értéke csupán 1% körüli. A karcinoembrionális antigén (CEA) a rosszindulatú elváltozások felismerésében kevésbé pontos, de a jóindulatú állapotok elkülönítésében hasonlóan fajlagos. Mindazonáltal szűrővizsgálatra alkalmatlannak tartják.⁴² Más módszerekkel együtt alkalmazható (EUS, EUS/FNA). Egyéb biomarkerek használhatóságát szűrővizsgálatban nem igazolták.²¹

Az eddigi tapasztalatok áttekintése

A hasnyálmirigyszűrés máig nem honosodott meg a gyakorlatban. Az elmúlt évtizedekben csak a világ néhány nagyobb klinikai centrumában, kutatási protokollok keretében végezték. Ezek nyomán az a vélekedés erősödött meg, hogy a tünetmentes, de nagy kockázatot hordozó személyek szűrővizsgálata képes kimutatni a célbetegséget korai, még gyógyítható klinikai stádiumban. Az alkalmazott protokollok némileg különböztek voltak, de képalkotó eljárásként valamennyi az endoszkópos ultrahangvizsgálatot (EUS) használta.

Legnagyobb nyilvánosságot a baltimore-i John Hopkins University Hospitalban végzett, CAPS-ként ismert (Cancer of the Pancreas Screening), több szakaszban folytatott kutatás kapott. Egy vizsgálati szériában 38 családi előfordulású hasnyálmirigyrákos személy hozzátartozóját, és egy Peutz–Jeghers-szindrómás személyt szűrtek endoszkópos ultrahangvizsgálattal. Rendellenes „csomót” hat esetben mutattak ki a hasnyálmirigyben, ebből két esetben igazolódott invazív hasnyálmirigyrák (PC) és preinvazív papillaris mucinosis neoplasma (IPMN). A tünetmentes személyek szűrése eszerint – számos tévesen pozitív teszteredmény és következményes túlkezelés árán – 5,3% „pozitív” eredménnyel járt.⁹

Más prospektív vizsgálatban a vizsgált 78 személyből a családi kórelőzmény alapján 72 minősült nagy kockázatúnak és hat személy Peutz–Jeghers-szindrómás volt. A kontroll csoportban 149 személy szerepelt. Az alapvizsgálat CT- és EUS-vizsgálat volt, amelyet 12 hónap elteltével ismételték. Ha ez rendellenességet mutatott, ultrahanggal vezérelt tübiopsziát (EUS/FNA) és endoszkópos retrográd kolangiopancreatográfiát (ERCP) alkalmaztak. Mindösszesen hat preinvazív papillaris mucinosis neoplasmát (IPMN), egy esetben mirigyrákba átmenő mucinosis neoplasmát (IPMN), egy esetben pedig endokrin jellegű hasnyálmirigy-daganatot igazoltak. A szűrés hozama 10%-os volt (8/78).⁹

További vizsgálataikban (CAPS3) EUS-t és EUS-vezérelt vékonytű-biopsziás citológiai vizsgálatot, valamint aspirált hasnyálmirigynedvből molekuláris elemzést végeztek. Kétszázötvenkilenc tünetmentes, nagy kockázatú személyt vizsgáltak CT-t, MRI-t és EUS-t alkalmazva. Kilencvenkét esetben, azaz az esetek 42%-ában találtak legalább egy rendellenes „csomót” a hasnyálmirigyben, amelyből 84 cysticus képlet és három szolid csomó volt. Öt esetben pedig tágult ductusokat írtak le. A 84 cystából 51 többszörös, kisméretű cysta volt (60,7%). Az elváltozások száma a korrallal nőtt: a vizsgáltak 14%-a 50 évnél fiatalabb, 34%-a 50–59 éves, 52%-a pedig 60 évesnél idősebb volt. Az egyéb vizsgálómódszerek közül 11%-ban a CT, 33%-ban az MRI, 42,6%-ban pedig az EUS mutatott ki rendellenességet. Öt esetben végeztek reszekciót, ebből három intraepithelialis neoplasia súlyos fokú displáziával. Következtetésük szerint a nagy kockázatú

személyek szűrése alkalmas a még gyógyítható kis cysták, nem invazív malignus neoplasmák kimutatására; az endoszkópos ultrahang és az MRI hatékonyabb, mint a CT.¹¹

A University of Washington szűrési kutatási programjában három nagy kockázatú család tagjainál (14 fő) a családban előforduló hasnyálmirigyrák jelentkezését mintegy 10 évvel megelőzően endoszkópos ultrahangvizsgálatokat (EUS) végeztek; a vizsgálatot 2-3 évenként megismételték. Ha rendellenességet találtak, endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfiára (ERCP) utalták a beteget. Ha ez is rendellenességet mutatott, műtétet ajánlottak. Kórszövettani vizsgálattal 10 esetben súlyos fokú intraepithelialis neoplasiát (PanIN-3), két esetben mérsékelt dysplasiával járó PanIN-2 elváltozást igazoltak. A követési idő alatt egy betegnél inoperábilis hasnyálmirigyrákot találtak.⁵⁰

A FaPaCa néven ismert német tanulmányban szűrőtesztként endoszkópos ultrahangot (EUS), mágneses rezonancia kolangiopankreatográfiát (MRCP), valamint genetikai analízist (CDKN2a, BRCA2 gén, CA19-9, CEU) alkalmaztak. Gyanú esetén az EUS-vizsgálatot vékonytütechnikás anyagvétellel és citológiai vizsgálattal egészítették ki. Ha rendellenességet észleltek, feltárásban intraoperatív ultrahangvizsgálatot, korlátozott reszekciót és fagyasztásos kórszövettani vizsgálatot végeztek; annak pozitivitása esetén a hasnyálmirigyét eltávolították. EUS-vizsgálattal 10 esetben (1,2%) szolid elváltozást találtak, ám a MRCP ezt csak hét esetben erősítette meg; ebből hat esetben részleges reszekciót végeztek. Kórszövettanilag egy esetben közepes súlyosságú intraepithelialis neoplasiát (PanIN-2), egy esetben PanIN-1-et és három esetben a rosszindulatúság határán álló intraepithelialis neoplasiát (PanIN-3) találtak. Ezek alapján a szűrővizsgálat határfokát alacsonynak ítélték. Számításba véve a költségeket és az okozott stresszt, arra a következtetésre jutottak, hogy a nagy kockázatúnak ítélt személyek szelektív szűrése sem megindokolt.⁴⁵

Iskander és munkatársai 2014-ben 12 szerzőcsoport mindösszesen 1040 nagy kockázatúnak mondott személy szűrővizsgálatának összesített eredményeit elemezték, és hasonlóan borúlátó következtetésre jutottak. A különböző módszereket alkalmazó szűrővizsgálattal 70 esetben találtak „rendellenes göböket” a hasnyálmirigyben; az elvégzett reszekció utáni kórszövettani vizsgálat nem több mint 20 esetben igazolt hasnyálmirigyrákot. A húsz esetből kilenc beteg a reszekciót követő két éven belül meghalt; háromnál kiterjedt áttétek jelentkeztek, és a rövid távú követés során mindösszesen kettő volt életben. Hat eset elveszett a követés számára.²⁷

Genetikai tanácsadás, tájékoztatáson alapuló döntés

Tekintettel a hasnyálmirigyrák örökletes családi halmozódására és genetikai hátterére, a genetikai tanácsadás a hasnyálmirigyszűrés szerves része. A tanácsadás

vonatkozik mind az egyéni kockázat felmérésére, mind a megelőzés és szűrés lehetőségére.⁸

A genetikai tanácsadás kétirányú út: a genetikában járatos tanácsadó és a vizsgált személy között őszinte, bizalmas kapcsolatot tételez fel. A tanácsadónak ismernie kell „ügyfele” személyes és családi kórelőzményének minden vonatkozó részletét ahhoz, hogy megítélje: a vizsgált egyén átlagos, közepes vagy nagy kockázatot hordoz-e. Figyelembe kell venni a környezeti, magatartásbeli, életmódfüggő kockázatokat is. Indokolt esetben a hasnyálmirigyrák keletkezésének kockázatát fel kell vetni mind a vizsgált egyénre, mind hozzátartozóira nézve. A tanácsadást nem követi szükségszerűen genetikai vizsgálat: a tanácsadó felelőssége megítélni, hogy szükség van-e időszakos szűrővizsgálatokra, vagy további genetikai kivizsgálásra.

A tanácsadás nem sértheti az egyén személyes autonómiáját. A genetikai tanácsadótól, tekintettel az örökletes szindrómák és a hozzájuk társuló génmutációk sokféleségére, elvárható, hogy munkájában multidiszciplináris onkológiai team tudásanyagára is támaszkodjék.⁴⁴

A tanácsadást végző orvosnak etikai kötelessége, hogy körültekintő tájékoztatást adjon páciensének a szűrővizsgálat mikéntjéről, várható hasznáról, lehetséges következményeiről, a tünetmentes állapot mielőbbi felismerésének hasznáról, de ne hallgassa el a szűrőteszt érzékenysége és fajlagosságának korlátaival, a vizsgálattal járó nemkívánatos lélektani mellékhatásokat és a vizsgálat esetleges nemkívánatos velejáróit sem. A vizsgált személy beleegyezése a tájékoztatás birtokában várható („informed consent”). A tanácsadáson, majd a szűrővizsgálaton való részvétel olyan ráutaló magatartás, amely akár jogi értelemben is pótolhatja az aláírással megpecsételt tudomásulvételt.

A szűrés lélektani mellékhatásai

A tanácsadásban és szűrésben részesülő személy tudatában van veszélyeztetettségének. Többségükben a rákeletkezés lehetősége aggodalmat kelt, szorongásra, sőt depresszióra hajlanak. Mielőtt a megajánlott szűrővizsgálat elfogadása mellett döntenek, szükség lehet arra, hogy a genetikai tanácsadásban járatos szakember megbeszélje velük, esetleg családtagjaik bevonásával, a szűrővizsgálat kilátásait, genetikai, orvosi, lélektani vonatkozásait, és osztozzék velük a döntéshozatalban („shared decision making”).¹⁷

Az egyének tudásszintje a szűrővizsgálatokról csekély. Készek magukat alávetni a vizsgálatnak, annak ellenére, hogy az elérhető tesztek többségének megbízhatósága korlátozott. A nem invazív szérumszűrés elfogadják, mint a testüregbe hatoló vizsgálatokat.

A szűrővizsgálatra kerülő nagy kockázatú személyek nagy lélektani stressznek vannak kitéve, ám a kapott lélektani támogatással arányban a veszélyeztetettség érzése, az aggodalom, szorongás és más lélektani mellékhatások csökkennek.

Megbeszélés: hogyan tovább? A jövő kilátásai

Általános egyetértés van abban, hogy a teljes népességre kiterjedő, vagy akár csak az életkor alapján szelektált népesség szűrővizsgálata nem járható út, mert a hasnyálmirigyrák gyakorisága a teljes népességben alacsony, a rendelkezésre álló szűrővizsgálatok alkalmassága korlátozott, és a kezelés eredményessége még a korán felismert esetekben is szegényes. Egyetértés van abban is, hogy a szűrővizsgálat csak a nagy kockázatot hordozó személyek esetében indokolható. Szórványos bizonyítékok arra mutatnak, hogy a nagy kockázatú személyek szelektív szűrővizsgálata ígéretes törekvés.

A jelenlegi szűrési ajánlások a fokozott kockázaton, és nem a szűrővizsgálati módszerek bizonyított hatássosságán alapulnak. A szűrés hasznát számos ellentmondás övezi. Nincs egységes ajánlás a szűrési stratégiát és szűrési protokollt illetően. Egyetértés van viszont egyes képalkotó eljárások, endoszkópos módszerek és biomarkerek hasznosságát illetően. A szűrés hasznossága ma még nem általánosan elismert, annak ellenére, hogy a már előrehaladott, tüneteket, áttéteket okozó hasnyálmirigyrák kezelésére a lehetőségek korlátozottak, a kórjóslat pedig sivár. A hasnyálmirigy szűrővizsgálata a klinikai gyakorlatban nem honosodott meg.

Mindenekelőtt a „fokozott kockázat”, vagy a „veszélyeztetettség” kritériumait kell alaposabban megismernünk, az egyéni kockázatfelmérés lehetőségeinek tökéletesítésére kell törekednünk. Ebben helye van a genetikai tanácsadásnak is. Égető szükség van a szűrővizsgálatok módszertanának továbbfejlesztésére, a tüneteket még nem okozó hasnyálmirigyrák és a rákmegelőző állapotok korai felismerését szolgáló újabb biomarkerek megismerésére, újabb képalkotó eszközök kifejlesztésére, a mainál alkalmasabb, kevésbé invazív, hatásosabb, költséghatékonyabb szűrési módzatok hadrendbe állítására.²⁸ A kifejlesztés alatt álló, ma még kísérleti jelleggel vizsgált, reménybeli eljárásokat ismertetik McAllister és munkatársai újként, futurisztikus közleményükben.³⁶ Ilyenek: újabb tumorjelzők (plectin-1, glipician-1, a vizeletben lévő egyes anyagcseretermékek), a hasnyálmirigynedvbe levedlett sejtek, újabb képalkotók vagy az újabb és meglévő képalkotók kombinációi (kettős energiájú, többszörös detektorral rendelkező CT, PET-MRI hibrid), új endoszkópos ultrahangtechnikák (az endoszkópos ultrahangos elasztográfia), duodenalis spektroszkópia stb. Erre vannak ugyan törekvések, ám a hasznavehető eredmények váratnak magukra.

A továbblépés feltétele a hasnyálmirigyrák kóreredetének és molekuláris patogenezisének alaposabb megismerése is. Mindezek a hasnyálmirigyrák eredményesebb gyógyításához, a halálozás mérséklődéséhez vezethetnek.

Irodalom

1. Andersen DK, Korc M, Petersen DM, Eibl G, Li D, Rickels MR, Chari ST, Abbruzzese JL: Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes* 2017; **66**: 1103-1110.
2. Andrén-Sandberg A: 4th International Symposium on Inherited Diseases of the Pancreas. *Pancreatol* 2003; **3**: 520-532.
3. Bartsch DK, Gress TM, Langer P: Familial pancreatic cancer – current knowledge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; **9**: 445-453.
4. Bhutani MS, Koduru P: The role of endoscopic ultrasound in pancreatic cancer screening. *Endosc Ultrasound* 2016; **5**: 8-16.
5. Bracci PM: Obesity and pancreatic cancer: overview of epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Carcinog* 2012; **51**: 53-63.
6. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Hruban RH, Brentnall TA, Lynch HT, Canto MI; Participants of the Fourth International Symposium of Inherited Diseases of the Pancreas: Advances in counseling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007; **56**: 1460-1469.
7. Brune KA, Lau B, Palmisano E, Canto M, Goggins MG, Hruban RH, Klein AP: Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* 2010; **102**: 119-126.
8. Brunet J, Pérez-Segura P: Cancer screening and genetic counselling. *Rev Oncol* 2004; **6**: 176-183.
9. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, Ali SZ, Jagannath S, Petersen GM, Fishman EK, Piantadosi S, Giardiello FM, Hruban RH: Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin. Gastroenterol Hepatol* 2004; **2**: 606-621.
10. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Nio Y, Schulick RS, Bassi C, Kluijdt I, Levy MJ, Chak A, Fockens P, Goggins M, Bruno M, Consortium summit on the management of patients with International Cancer of Pancreas Screening (CAPS) Consortium: Increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; **62**: 339-347.
11. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, Kamel IR, Schulick R, Zhang Z, Topazian M, Takahashi N, Fletcher J, Petersen G, Klein AP, Axilbund J, Griffin C, Syngal S, Saltzman JR, Mortele KJ, Lee J, Tamm E, Vikram R, Bhosale P, Margolis D, Farrell J, Goggins M; American Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium: Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012; **142**: 796-804.
12. Chang MC, Wong JM, Chang YT: Screening and early detection of pancreatic cancer in high risk population. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 2358-2364.
13. Chu D, Kohlman W, Adler DG: Identification and screening individuals at increased risk for pancreatic cancer with emphasis on known environmental and genetic factors and hereditary syndromes. *JOP J Pancreas* 2010; **11**: 203-212.
14. Coté GA, Yadav D, Slivka A: Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 266-273.
15. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Zamboni G, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Capelli P, Pederzoli P, Castillo CF: Mucinous cystic neo-

- plasm of the pancreas is not an aggressive entity. *Ann Surg* 2008; **247**: 571–579.
16. **Eldridge RC, Gapstur SM, Newton CC, Eldridge RC, Gapstur SM, Newton CC:** Jewish ethnicity and pancreatic cancer mortality in a large U.S. cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; **20**: 691–698.
 17. **Elwyn G, Frosch D, Thomson R:** Shared Decision Making: A model for clinical practice. *J Gen Intern Med* 2012; **27**: 1361–1367.
 18. **Geary J, Sasieni P, Houlston R, Izatt L, Eeles R, Payne SJ, Fisher S, Hodgson SV:** Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Fam Cancer* 2008; **7**: 163–172.
 19. **Go VL, Gukovskaya A, Pandol SJ:** Alcohol and pancreatic cancer. *Alcohol* 2015; **35**: 205–211.
 20. **Gupta S, Furong Wang F, Holly EA:** Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking: a population-based study. *Cancer Causes Control* 2010; **21**: 1047–1059.
 21. **Herreros-Villanueva M, Bujanda L:** Non-invasive biomarkers in pancreatic cancer diagnosis: what we need versus what we have. *Transl Med* 2016; **4**: 134–142.
 22. **Hruban R, Maitra A, Goggins M:** Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; **1**: 306–316.
 23. **Hruban RH, Canto MI, Goggins M, Schulick R, Klein AP:** Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg* 2010; **44**: 293–311.
 24. **Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE:** Progression model for pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res* 2000; **6**: 2969–2972.
 25. **Hruban RH, Takaori K, Klimstra D, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Biankin SA, Compton C, Fukushima N, Furukawa T, Goggins M, Kato Y, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Maitra A, Offerhaus GJ, Shimizu M, Yonezawa S:** An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Amer. J. Surgical Pathol* 2004; **28**: 977–987.
 26. **Iqbal J, A Ragone A, Lubinski J:** The incidence of pancreatic cancer BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2012; **107**: 2005–2009.
 27. **Iskander ME, Wayne MG, Steele JG, Cooperman AM:** Familial pancreatic cancer: the case for prophylactic pancreatectomy in lieu of serial screening and shared decision. *Case Rep Oncol Med* 2014; **2014**: 737183.
 28. **Klapman J, Malafa MP:** Early detection of pancreatic cancer: why, who and how to screen. *Cancer Control* 2008; **15**: 280–287.
 29. **Korsse SE, Harinck F, van Lier MG, Biermann K, Offerhaus GJ, Krak N, Looman CW, van Veelen W, Kuipers EJ, Wagner A, Dekker E, Mathus-Vliegen EM, Fockens P, van Leerdam ME, Bruno MJ:** Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. *J Med Genet* 2013; **50**: 59–64.
 30. **KSH Demográfiai Évkönyv.** Budapest, 2015.
 31. **Li D, Morris JS, Liu, MS, Day RS, Bondy ML, Abbruzzese J:** Body Mass Index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; **301**: 2553–2556.
 32. **Lowenfels AB, MD; Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, Di Magno EP:** Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients With Hereditary Pancreatitis. *J. Amer. Med. Assoc.* 2001; **286**: 169–170.
 33. **Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JE, Brand R:** Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome. *Fam Cancer* 2008; **7**: 103–12.
 34. **Machado NO, al Qadhi H, al Wahibi K:** Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas. *N Am J Med Sci* 2015; **7**: 160–175.
 35. **Matsubayashi H, Takaori K, Morizane Ch. Maguchi H, Mizuma M, Takahashi H, Wada K, Hosoi H, Yachida S, Suzuki M, Usui R, Furukawa T, Furuse J, Sato T, Ueno M, Kiyozumi Y, Hijioka S, Mizuno N, Terashima T, Mizumoto M, Kodama Y, Torishima M, Kawaguchi T, Ashida R, Kitano M, Hanada K, Furukawa M, Kawabe K, Majima Y, Shimosegawa T:** Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World J Gastroenterol* 2017; **23**: 935–94.
 36. **McAllister F, Montiel MF, Current GS, Uberoi AS, Maitra A, Bhutani MS:** Status and Future Directions for Screening Patients at High Risk for Pancreatic Cancer. *Gastroenterol Hepatol* 2017; **13**: 268–275.
 37. **Muniraj T, Chari ST:** Diabetes and pancreatic cancer. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2012; **58**: 331–345.
 38. **Nakamura T, Masuda K, Harada S, Akioka K, Sakoet H:** Pancreatic cancer: Slow progression in the early stages. *Int J Surg Case Rep* 2013; **4**: 693–696.
 39. **Otilo AA, Engel JH, Glurich I, Stankowski RV, Williams GM, Doi SA:** Diabetes and cancer: risk, survival and implications for screening. *Cancer Causes Control* 2012; **23**: 967–981.
 40. **Okasha HH, Naga MI, Esmat S, Naguib M, Hassanein M, Hassani M, El-Kassas M, Mahdy RE, El-Gemeie E, Farag AH, Foda AM:** Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration versus percutaneous ultrasound-guided fine needle aspiration in diagnosis of focal pancreatic masses. *Endosc Ultrasound* 2013; **2**: 190–193.
 41. **Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, Mulvihill SJ:** Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? *Ann Surg* 2013; **257**: 17–26.
 42. **Poruk KE, Gay DZ, Brown K, Mulvihill JD, Boucher KM, Scaife CL, Firpo MA, Mulvihill SJ:** The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. *Curr Mol Med* 2013; **13**: 340–351.
 43. **Rahman F, Cotterchio M, Sean P, Gallinger S:** Association between alcohol consumption and pancreatic cancer risk: A case-control study. *PLOS One*. 2015; **10**: e0124489
 44. **Sampson JE, Hamman KJ:** A current picture of genetic counseling for familial pancreatic cancer. *Expert Rev. Quality of Life Cancer Care* 2016; **1**: 425–432.
 45. **Schneider R, Sinter EP, Sina M:** German national case-collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa). tenyears experience *Fam Cancer* 2011; **10**: 323–330.
 46. **Shannon M, Lynch SM, Vrieling A, Shannon M, Lynch SM, Vrieling A:** Cigarette smoking and pancreatic cancer: A pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Amer. J. Epidemiol* 2009; **170**: 403–413.
 47. **Solomon S, Siddhartha Das, BS, Whitcomb DC:** Inherited Pancreatic Cancer Syndromes. *Cancer J* 2012; **18**: 485–491.
 48. **Stewart BW, Christopher PV (eds):** World Cancer Report. 2014. IARC/WHO. Lyon, 2015.

49. **Stolta A, Penman AND, Williams DB:** Review of screening for pancreatic cancer in high risk individuals. *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 2365-2371.
50. **Suzuki R, Ohira H, Irisawa A, Bhutani MS:** Pancreatic cancer: early detection, diagnosis, and screening. *Clin Gastroenterol* 2012; **5**: 322-326.
51. **Topazian M, Enders F, Kimmey M, Brand R, Chak A, Clain J, Cunningham J, Eloubeidi M, Gerdes H, Gress F, Jagannath S, Kantsevov S, LeBlanc JK, Levy M, Lightdale C, Romagnuolo J, Saltzman JR, Savides T, Wiersema M, Woodward T, Petersen G, Canto M:** Interobserver agreement for EUS findings in familial pancreatic-cancer kindreds. *Gastrointest. Endosc* 2007; **66**: 62-67.
52. **van Roest MHG:** The impact of socioeconomic status, surgical resection and type of hospital on survival in patients with pancreatic cancer. A population-based study in The Netherlands. *PLoS ONE* 2016; **11**: e0166449.
53. **Vitone LJ, Greenhalf W, Howes NR:** Hereditary pancreatitis and secondary screening for early pancreatic cancer. *Roczniki Akademii Medycznej W Białymstoku* 2005; **50**: 73-84.
54. **Wang W, Chen S, Brune KA, Hruban RH, Parmigiani G, Klein AP:** PancPRO: Risk assessment for individuals with a family history of pancreatic cancer. *Clin Oncol* 2007; **25**: 1417-1422.
55. **Wilson JMG, Junger J:** Principles and practice of screening for disease. Geneva. WHO Publ Health Papers 1968: 34.
56. **Windsor JA:** An update on familial pancreatic cancer and the management of asymptomatic relatives. *HPB (Oxford)* 2007; **9**: 4-7.
57. **Yachida S, Iacobuzio-Donahue CA:** Evolution and dynamics of pancreatic cancer progression. *Oncogene* 2013; **32**: 1-13.
58. **Yadav D, Slivka A:** Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 266-273.
59. **Yusuf TE, Gavin C, Harewood GC, Clain JE:** International survey of knowledge of indications for EUS. *Gastroint Endosc* 2006; **63**: 107-111.
60. **Yusuf TE, Harewood GC, Clain JE, Clain JE, Levy MJ, Wang KK, Topazian MD, Rajanet E:** Knowledge of indications for EUS among gastroenterologists and non-gastroenterologists. *Gastroint Endosc* 2004; **60**: 575-579.
61. **Zheng W, Kuntz AQI, Wadleigh RG:** CA 19-9 Tumor marker: is it reliable? A case report in a patient with pancreatic cancer. *Adv Hematol Oncol* 2013; **11**: 50-52.

Levelezési cím: Dr. Döbrössy Lajos
 Emberi Erőforrások Minisztériuma Országos Tisztifőorvosi Feladatokért Felelős Helyettes Államtitkárság
 1097 Budapest, Albert Flórián út 2-6.
 Telefon: + 36 30 536 0375
 e-mail: dobrossy@freemail.hu

TISZANÁNÁTÓL A METROPOLITANIG

A készülő önéletrajzi könyv részlete

Kovács Eszter

A meghívás, amit Új Mexikóba kaptam (és amelyről addig azt sem tudtam, hogy létezik), nemcsak a pályámat érintette, de bizonyos értelemben a további sorsomra nézve is igen meghatározó volt. Később tudtam meg, hogy azt jelenti Új Mexikó Amerikában, mint Európában Bayreuth. Ünnepi játékok színhelye. Hogy kerültem oda? Egyik próbámon a MET-ben egy svéd énekes, aki Mime volt a Siegfriedben, hallott engem énekelni, és azt kérdezte, ajánlhat-e engem az Új Mexikói Fesztivál igazgatójának Chrothemis szerepére, mert nagyon szeretné, ha eljutnék a Santa Fe-i operaházba, ott ugyanis nemcsak csúcscsillárokkal tudnék dolgozni, hanem ráadásul az egész olyan lenne, mint egy nyaralás. Olyan különleges világ, ahova különben nem biztos, hogy eljutnék. Ennek az lett a feltétele, hogy elő kellett énekelnem – méghozzá a MET színpadán, ha jól emlékszem – az Istenek alkonya Schlusgesangját, mint általában mindig. Ez volt a belépő. Megfeleltem, és megkaptam a meghívást, mint később megtudtam, első ízben magyar művészként.

Mivel a szerződés rendelkezésemre bocsájtott egy házat az ott-tartozkodásom idejére, szinte presszionált arra, hogy vigyek magammal családot is. Az a hely, ahol maga a színpad áll, legalább 2500 méter magason van, vagyis hegyvidéki vakációra valóban ideális. Mivel ez nyári fesztivál, és a 11 éves lányommal mindenképpen együtt akartam tölteni a nyarat, magától értetődővé vált ezzel a lehetőséggel, hogy akkor Santa Feben

nyaraljunk. Frankfurtból mentünk New Yorkba, ott várt bennünket egy hatalmas Cadillac, amivel átvittek egy másik repülőtérre, ahonnan egy ménkühoszú repülőút után szálltunk le Albuquerque-ben. A repülőút ugyan ménkühoszú volt, de ott találkoztunk életünkben először ismeretlen csokoládéval, és primán éltünk, ettünk-ittunk. Hullafáradtan megérkeztünk, izgalommal, különösen az izgatott minket, hogy milyen lesz a szállásunk. Egy, a New York-i cadillacével vetekedő hosszúságú autóval, és mérhetetlenül nagy respektussal vártak, és elvittek Santa Febe, a legrégebbi amerikai városba, ahol indiánok élnek. A ház Santa Fe végén, a préri szélén, egy kietlen helyen állt. Amikor megláttuk, földbe gyökerezett a lábunk, mert valóban egy igazi indián ház előtt álltunk, ami kívülről úgy nézett ki, mint egy tapasztott sárkunyhó, de amikor beléptünk, egy luxusberendezésű, légkondicionált lakásban találtuk magunkat. Az egyik szoba zárva volt, és ez mind a kettőnkre nagyon riasztóan hatott. Egyébként remekül éreztük magunkat. Hoztak-vittek autóval mindenhova. Amit kigondoltam, máris teljesítették. Ajánlották, hogy menjünk zuhatagos csónakkirándulásra, amibe nem mentem bele, ellenben a Rio Grandét megnéztük, hatalmas látvány volt. A ház mosogatógéppel és minden egyéb kitalálhatatlan háztartási géppel felszerelten, még az amerikai fogalmak szerint is tökéletes luxusban állt rendelkezésünkre.

Ami rendkívüli, hogy nappal szaharai a hőség, este viszont általában olyan hideg van, hogy fűteni kell. De aznap éjjel, amikor megérkeztünk, nemhogy hideg lett volna, hanem pokoli hőség volt. Szokatlan hóhullám uralta az egész térséget. A környéken sok tehén el is pusztult. Mi mindent mégis tökéletesnek találtunk, azonban a szoba, amelyik zárva volt, állandóan izgatott minket, hogy miért nem lehet bemenni. Valóságos krimihangulat uralkodott esténként. Eszterke mindig úgy aludt el, hogy a telefon ott volt a kezében, és elemlámpát, meg más, általa biztonságosnak vélt dolgot rakott maga mellé. Ez volt az első éjszakán is, valahogy át-aludtuk ugyan, de izgalommal, félelemmel. Minden nap jött értünk a színház ügyelője. A színházban ott volt Törzs Jenőnek, a 30-as évek magyar filmsztárájának az unokaöccse, Törzs Iván, aki a vezetéség gesztusának köszönhetően állandóan rendelkezésünkre állt. Ügyelőféleje volt a fesztiválnak. Azonkívül kaptunk egy indián sofört is, így aztán Törzs Iván révén biztosítottuk a mobilitásunkat és a helyismeretünket. Az akkor itthon ismeretlen fogalom, a számtalan örző-védő,



Brünnhilde (MET, Jon Vickerks, 1983)



Brünnhilde (Bayreuth, 1974)

ami azóta Amerikából ide is átszivárgott, mint tudjuk, nekünk mindenesetre még szokatlan volt.

Másnap láttam meg, mit is jelent valójában az a Santa Fe. Mi az, amiről az a svéd tenorista New Yorkban oly lelkesen beszélt, szinte elcsalogatott, majd-hogynem rábeszélte. Ami a színházat illeti, félig volt csak fedett, mert egyébként a szabad ég alatt volt minden. A hatalmas nézőtere pedig a görög színház caveájához hasonló. Óriási hangterelője, mint egy dinnyehéj, ez adta meg az akusztikai biztonságát, és ez a része fedett, a többi pedig nyitott. Az még különös, hogy az úgynevezett „termek”, ahol próbáltunk, pajtára hasonlítottak. Mindegyiknek csak teteje volt, falak nélkül. Számomra érthetetlen módon akusztikailag mégis megfeleltek. A zenei próbákat ott tartottuk, a próbák szünetében pedig nagy dínom-dánomban ettünk-itünk, jól éltünk, még medence is volt, ahol napozhattunk, bár az éneklésnek a napozás nem igazán jó.

A zenei próbák alatt már készültek a kosztümök is, ehhez nekünk szomorú emlékünknél fűződik. A kislánymat annyira érdekelte mindenféle öltözködéssel kapcsolatos dolog, már egészen kis kora óta, hogy amikor meghallotta, hogy kosztümpróbára megyek, félve, hogy lemarad a várva várt eseményről, a medence melől hirtelen felugrott és mezitláb utánam rohanva hó-

lyagosra égette a talpát a tűzforró kövezeten. Mivel nem volt rajta papucs, súlyos égési sebekkel kórházba kellett azonnal mennünk. Neki nagyon fájhatott, és persze nekem is, hogy neki fáj. Az egész elég sok izgalommal járt. Az elmaradt kosztümpróba ellenére a jellemzem mindenki tetszését elnyerte a premieren. Ebben a szokatlanul nagyszerű környezetben lelkesen, kitűnően próbáltunk, mondhatom valamennyien nagyon élveztük.

Biztos nem vagyok egyedül azzal, hogy egy-egy bemutató előtt a próbaidőszak adja számomra a szereppel kapcsolatos, vágyott szellemi felfrissülést. Ez, még-hozzá szinte elengedhetetlenül, főként azoknak a művészeknek nélkülözhetetlen, akik ugyanazt a szerepet többször más és más rendezésben éneklik. Arra a bizonyos szellemi zuhanyra mindnyájunknak nagy szüksége volt. Hát ezért estek ezek a próbák annyira jól nekem. Én ott Santa Feben, ahogy korábban említettem is, a Chrisotemist énekeltem R. Strauss Elektrájában. Orest nagyszerű volt, hangilag, játékilag kitűnő, de előttem ismeretlen. A karmester nem hagyott nyomot, a rendezőről viszont tudok beszélni. Bergmannak, a nagy svéd rendezőnek a tanítványáról van szó, és volt is a rendezésében annyi naturalizmus, ami még éppen, hogy a határon belül maradt. Vagyis – nem tudom, hogy mondjam el – sok vér volt benne, sok vér folyt a



Jenufa (Budapest, 1973)



Brünnhilde (Basel, 1979)

színpadon. Ami az én szereplésemet illeti, most már végre a legfontosabbra kell kilyukadjak, merthogy életem egyik legnagyobb sikerét éltem meg ebben a nagyon nehéz szerepben. De hozzá kell tennem, hogy ezt én már korábban elénekelttem idehaza magyarul a felejthetetlen Erdélyi Miklós vezényletével, akiről megint csak ugyanazt tudom elmondani, amit már egyszer egy interjúban, hogy benne megvolt a belső izzás, aminek a sugarába vagy az aurájába belekerültem. Erdélyi volt az a karmester, az egyik legnagyobb magyar dirigens, aki extatikus volt, amikor vezényelt. Azt az extázist nem lehet megtanulni. Vagy van, vagy nincs. Erre csak születni lehet. Róla még eszembe jut, hogy a pályám legeslegelején, amikor épp az Operába kerültem, elénekeltette velem a Berlioz Faust elkárhozásának a Margitját Simándy és Melis társaságában. Megmondom őszintén, nekem akkor ez óriási megtiszteltetés és felelősség volt, a mai napig szeretettel gondolok vissza erre a fellépésemre. Nem beszélve arról, hogy számomra, a gyakorlatilag ismeretlen „színes senkinek” – ahogy Csóri Sándor beszélt az ifjú éveiről –, akkor Simándyval és Melisszel énekelni elmondhatatlan nagy kitüntetés volt. Ott mondta nekem Erdélyi, hogy majd eljön a te idő is (azt jelenti, bele fogok nőni a szerepekbe). Ezt a Chrisotemisem kapcsán említette, mert ő vezényelte az Operában a magyar premieremet. Azért beszélek ezekről, mert olyan tűz volt Erdélyiben, hogy máig ég bennem.

Miért mondtam el mindezeket a próbákról beszélve? Mert ez a bizonyos tűz hiányzott a Santa Fe-i előadásom karmesteréből, akinek a nevére már nem is emlékszem. Eszterkét már ott megfertőzte ez az igen kemény Strauss-zene, mivel már tanult zenét, és kottából tudta követni a darabot, és sokszor ott volt a budapesti Operában is a próbákon. Biztos nem volt okos részemről megengedni, hogy egy kislány belesessen ekkora intenzitással egy ilyen drasztikus, az



Judit (Budapest, 1965)

idegeket megterhelő „idegzene” próbafolyamatába. Igen, valóban nem volt okos. Ebben egészen biztos voltam már akkor is, de hát ez az a konstelláció, amiről korábban a Kékszakállú pesti premijerje kapcsán is írtam. Akkor a lányom mindössze hatévesen az egyik felnőttnek arra a kérdésére „Hogy tetszett?”, azt válaszolta „Féltettem anyát a zenétől”. Bizony, bizony ezért mondom, hogy nehéz a művész gyerekek sorsa. Bár azt is látni, a művészé sem könnyű.

Nos, akkor az előadások. A „próbateremben” állt egy zongora, és egy korrepetitorttal átvettük a darabot, hol karmesterrel, hol csak a zongoristával, ezt hívják együttes próbának. A nagyszínpadon folytak a rendezői próbák. Szintén volt, hogy csak zongorával, amikor beállította a rendező a mozgásokat, kibontotta a játékot, a szituációkat. Rendkívül bonyolult lélektani mű ez az összes szereplőt beleértve. Tulajdonképpen, ha a Chrisotemis szölamában minden le van írva, amiről a szerepe szól, vagyis ha elénekli az ember átéléssel, ott



Brünnhilde (San Francisco, 1982)



Brünnhilde (Scala, 1981)

a rendezőnek olyan sok dolga már nincsen, csak az, hogy merre menjen. Hogy én mit tartok a szerepről? Mivel az Elektrát is énekeltem – éppen a Sanata Fe-i fellépésnek köszönhetően kaptam Amerikába és a MET-be is meghívást –, így rálátásom van a két szerep lényegére is. Chrisotemis kiszolgáltató, aki Elektra bosszújának árnyékában él, Elektra pedig hatalmas erejű és koncepciójú, csak az ő monumentális céljának élő lény. Kizárólag az apja meggyilkolásának bosszúja élteti napról napra. E mellett Chrisotemis egy egyszerűen csak szendevő testvér, mert ő is megéli az egész drámát, de ő képes azt normális módon kezelni. Magyarán mondhatjuk, hogy Chrisotemis normális ember (még!). Elektra egy meghasonlott lélek, mellette Chrisotemis szenvedő, aki együttérző és sajnálja, de ő élni akar, a nőiségének beteljesülésével, vagyis gyer-

mekre és férjre vágyik. Míg Elektrának semmi más dolga nincs az életében, mint előkészíteni a bosszút az elrejtett bárdal. A próbák valójában ennek a szellemében zajlottak. Külön ki kell emelnem, hogy a Chrisotemis-szólamnak a nehézségét a rendkívül kényes, magas *lágé* jelenti, és ez az, amit csodálatos módon – Isten áldása volt rajtam – sikerült megoldanom. Jóllehet itt Magyarországon is sikerrel énekeltem, a magyar kritikában, mivel ez nem abszolút főszerep, különös módon Juhász Előd volt az, aki engem kiemelve megjósolta Chrisotemis szerepével is a majdani külföldi sikereimet. És valóban van egy olyan angol nyelvű kritika, amelyben én voltam a produkcióban a kiemelkedően sikeres, és a Santa Fe-i kritikák teljes mértékben igazolták Juhász Előd jóslatait, mert nem Elektrát, azaz a címszerplőt emelték ki, hanem Chrisotemist Magyarországról. Sőt, a kritikák engem hiányoltak Elektra szerepében.

Ahogy közeledett a premier, arra már nem is emlékszem, hogy izgultam-e (de olyan nem lehet, hogy ne izgultam volna, mert mindig izgultam, ez hozzá tartozott), az adrenalinemelkedésre mindig szükség volt, meg hát ez nagyon-nagyon nehéz szerep, ráadásul egy világsztárral kellett együtt énekelnem, Masztiloviccsal, aki már akkor jócskán bejárta a világot. Jóllehet a hangja már nem volt az a makulátlan, amit elég ronda módon a kritikusok szóvá is tettek. Hát igen, ilyen a pálya, az ember kiszolgáltatottá válik. Több kritika is megjelent. Kicsit kínosan is éreztem magam, mivel a kritikák többsége leírta, hogy Elektrát nekem kellett volna énekelnem. Mint ahogy később, a Metropolitan-beli Elektra zenekari próbáján az az Eric Leinsdorf, aki a próbát dirigálta, és aki a világ egyik legcsodálatosabb, legnagyobb erejű Strauss-dirigense is volt, a kritikák véleményeit meg is erősítette. Ezen a bizonyos próbán, ami számomra felejthetetlen, és életem egyik legizgalmasabb produkcióját jelenti ma is, és amely a MET zenekari termében történt, abban a hatalmas teremben, ami körbe-körbe tükörrel borított, tehát az amúgy is óriási zenekar még félelmetesebb nagyságúnak tűnt, itt kellett elénekelnem Elektra monológját a zárójelenet Oresttel való duettetjéből. Ott valóban megéltem a magánkívüliség állapotát, amiről Mahler sokszor beszél, azt az állapotot, amikor a művész úgy azonosul a szerzővel, a megírt zenével, hogy a mű által olyan szárnyalást kap, amelyben önmaga fölé kerül, és amit magam sem hittem volna soha. A művész, bár nyilván mindig egy bizonyos működő kontrollal (mert anélkül nem megy a dolog), de mégis egy megfoghatatlan, fizikai nehézségtől mentes közlési módra kerül. Amikor is egy ilyen kaliberű karmester, mint Eric Leinsdorf, olyat hozott ki belőlem, amiről én nem is álmodhattam volna. Itt jegyzem meg, hogy ugyanennek a MET-produkciónak a próbaidőszakában a Chrisotemist éneklő Marton Éva egy rendezői próbán, ahol

zenekar nélkül, csak zongorakísérettel énekeltem, meghatódott az én átélésemtől. Megkönnyezte. Örülök, hogy a Santa Fe-i Elektráról való megemlékezésem kapcsán mindez eszembe jutott, mert ez valóban az igazi nagy Elektra-élményem volt.

Nehéz dolog a könyvírás, próbára tevő, mert úgy rémlik, mintha valahol a könyvben erről már írtam volna, csak ilyen primer emlékről most kényszeresen újra írnom kellett. Ez egy olyan lélektani pillanat, ez az Elektra-monológ, amelynek az előzménye az, hogy Elektra nem ismeri fel Orestet, mire Orest fájlatva azt válaszolja, hogy még a kutyák is megismernek, és te, a testvérem nem ismeresz meg. Akkor mint egy szíven szúrás robban ki a jó néhány perces tomboló örület a zenekarból. Ez Elektra tudathasadásos állapota, ez tör fel Elektra lelkéből, amely most már a zenekarban szó-



Elektra (Fort Worth, 1983)

lal meg, mert szavakat sem talál, ennek kifejezésére csak a tébolyult zene képes, szinte átlép az atonalitásba. Ott áll előtte halottnak hitt testvére. Utána, mikor megnyugszik ez a kitörő, tébolyult zene, végre meg tud szólalni Elektra lírával, a darab folyamán most először, de olyan lírával, olyan mélységes tisztasággal, amely a l e g e l s ő ilyen pillanata ebben a szerepben, amikor is nem őrvény és nem bosszúállásra készül és nem görcsös, hanem egy tiszta hangon, majdhogynem a testvérlétnek egy freudi állapotába kerül. Ő az elveszett, meghalt apát Orestben, a testvérében szinte visszakapja. Ezért szólalhat meg tiszta lírával. „Es rührte sich niemand” (Ne mozduljon senki), éneklí Elektra. „Oh lass Deine Augen sehen.” (Hadd nézzem a szemedet.) Ez az Elektra, akit megaláztak, rongyokban járó szolgálkkal egy sorban tartottak, egyszer csak kivirágzik, és most valami csodálatos Hofmannstali szöveg jön, jelzős szerkezetek halmazával, amit Elektra énekel egy fantasztikus legato kantilénában.

Az operairodalom egyik csúcspontja, egyik nagy pillanata, amit itt produkál Strauss. Igen, igen, és ez volt az, amitől elénekelve ellenállhatatlan erőt kaptam magától a szerzőtől. Ez olyan, mint egy őrvény, egyike az én őrvényeimnek is. Olyan fokú húzása ez a zenének az énekes számára, ha lélekben az énekes ebbe belekerül, hogy akkor itt már mint egy hullám röpködhet tovább. Rádásul 3-4 ütemen keresztül kell tartania egy magas B hangot, ami hangpróbáló, óriási feladat. És itt van az, amikor a technikában az ember megtalálja a „A” kifejezést, és képes uralni azt a bizonyos Technikát. Amikor is olyan lelkiállapotba juthat a művész, hogy fölé kerül saját technikai nehézségeinek. Hát tényleg nagyon nehéz volt. Mindezt csak fokozta az a felejthetetlen lemezemlékem, amiben Flagstatt egy időskori felvételének megismerése közben volt részem, ahol az Isolda halála előtt énekelte el ezt az Elektra-monológot, és úgy elbűvölt, hogy azóta valami mennyei élményemként őrzöm. Ma is csodálatos érzéssel tölt el, hogy ezeket én is végigénekelhettem. Visszagondolva kicsit sajnálom a döntésemet, hogy korán otthagytam a Metropolitan, talán elkapkodott dolog volt. Az biztos, hogy ez a bizonyos emlékezetes Elektra Leinsdorf-próbám a pályám egyik gyémánt emléke marad. Lázás, ihletett állapotban folyó próba volt.

De vissza New Yorkról Santa Fere, a premiért megelőző izgalmakra: ma már minden olyan sima, messzi, eseménytelen dolognak tűnik, alig emlékszem valamire. Végre eljött a premier napja. Az igazság napja. Számomra ma is hihetetlen, hogy sikerült megállni a helyemet, nagyon szépen kiénekeltem ezeket a kemény nagy magas hangokat. Óriási zenekar és énekkar fölött kellett produkálnom. Nagy siker volt, és az előadások sora következett. Ezek után jöhetett a partik világa, a társulat több tagjának volt ott nyaralója. Volt azonban



Katalógus (Metropolitan, 1980)

egy szörnyű élményem is, amikor kint, a gigantikus hegyek között, az egyik partin valaki csak úgy közbeszólt, tudjátok, hogy ott szemben volt az első kísérleti atomrobbantás... (Los Alamos). Elszörnyedtem, megrendítő emlékem marad máig. Nehezen tudtam visszazökkenni, éreztem a létezésnek a materiális voltát. Egyébként a partikon remekül éreztük magunkat. Egy biztos, hogy ez kitörölhetetlenül megmaradt bennem.

Ebben a szórakozó, partizó időszakban, amit azért időnként előadások szakítottak meg, még egy lényeges dolog történt velem, ez is a siker egyik hozadéka lett. Megjelent egy számomra addig ismeretlen ember a színpalak mögött, a San Francisco-i Opera igazgatója, Kurt Adler. Bemutatkozott, és közölte velem – szinte hihetetlen, hogy ez így történt, de tényleg így volt –, hogy szeretne meghívni majd San Franciscoba énekelni, szerepet nem megnevezve. Nem tudom, biztosan örültem ennek, azt azért tudtam, hogy ez a nyugati Metropolitan. Biztos, hogy felkavart, de tény, hogy nem nagyon izgattam magam, nem vettem komolyan, üres ígéretnek gondoltam. Ennek az ellenkezője csak akkor derült ki, amikor megkaptam Adler úrtól egy szerződést, mégpedig hihetetlen módon ide küldte Budapestre, és nem az Interkoncertnek vagy az USA-beli impresszáriómnak, hanem ide, a budapesti lakásomnak a postaládájába. Sok minden történt már velem, de ilyen még nem, hogy a lakásomra jöjjön egy szerződés. És csak ekkor derült ki, hogy melyik szerepre hívnak, továbbá a partnereim neve, és ami a legfélelemtesebb volt számomra, hogy Birgit Nilsonnal felváltva kell énekelnem a Walkür Brünnhildjét. Azt a Walkür Brünnhildét, amitől a hideg rázott ki, mert rettegtem tőle, és pont Birgit Nilsonnal. Akitől tanultam, aki a

példaképem volt, akitől nyelni nem tudtam, amikor megláttam először. Ez volt a Santa Fe-i végső nagy győzelmem, sikerem. Isten Sanata Fe-i ajándéka számomra, ezek után a fényes napok után. És hol is énekeltem én? Furcsa módon kollégáim ott nagyon sokszor mondogatták, hogy légzési gondokkal kínlódnak a ritka levegőben, mert a színpad majdnem 3000 méter magason volt. Többször kellett levegőt vennünk ott fönn, mint máskor. A szerep légzési rendjét erősen megváltoztatta.

Az ottlétünk alatt egyébként többször elvittek minket kirándulni az előadások közti pihenőnapokon. Ami emlékem maradt a Rio Grandén kívül, az az indián rezervátum. A sofőrünk és Törzs Iván az indiánoktól, akik a földön árulták a kenyeret, gátlás nélkül vásárolt. Mi meg voltunk kicsit lepődve, a higiéniától távolabb esett a dolog, de ők természetesnek vették, semmi bajuk nem lett tőle, nekünk mindenesetre furcsa volt, mert még a szocializmusban is járt egy darab papír a kenyérhez.

Nagyjából ennyi történt az alatt a két, két és fél hónap alatt, amit Új Mexikóban töltöttünk, nem is sejtve, hogy az útnak a nagy érdekessége és izgalma még hátra van. Lányomnak ugyanis haza kellett mennie, mert nekem még dolgom volt New Yorkban, és Eszterkét ott tettem fel a gépre egyedül, persze elintézve a légitársasággal szerződésileg, hogy hivatalos úton felelősen Budapestig felügyelet alatt legyen, ez természetesen magában foglalta a londoni átszállást is. Itt jön a nagy bökkenő, Eszterke meglepő módon nem is tartott tőle, hogy neki egyedül kell utaznia, kiöltözött hosszú ruhába kis kofferrel, ami tele volt bizsuval, és amikor elnyelte az a rettenetes torok, az az átjáró, ami a repü-



Venusz (Budapest, 1969)

lőbe vezet, azt hittem, a szívem megszakad és féltettem, de bíztam abban, hogy a repülőtársaság valóban felelősen csinálja az átszállást, és Londonban majd segítik. Hát nem így lett. Ahogy elmondta, hogy mi történt, az elképesztő a mai napig. Magyarán ott nem kapott kíséretet, ahol a legnagyobb szüksége lett volna rá, a város nagyságú londoni reptéren. Ez a botrány maga volt. Máig nem ismert, hogy került ő végül a magyar gépre. Közben ijedtében, izgalmában elejtette a kis kofferjét, és kiborult az összes bizsuja a londoni reptéren, abban a káoszban. Egyetlen angol mondatot tudott: Help me. Talán ennek köszönhetően sikerült hazavergődnie, gondolom én, mert részleteiben már nem is tudom, de mégis csak hazakerült valahogy Budapestre. Sőt, a csomagja is megérkezett, és a nagy kaland megnyugvással végződött. Tulajdonképpen nem is tudtam meg, csak jóval később ezt a londoni kalandot.

KOVÁCS ESZTER OPERAÉNEKES MŰVÉSZPÁLYÁJÁRÓL

Dr. Tulassay Zsolt



Kovács Eszter az egyetemes operakultúra kiemelkedő egyénisége, nemzetközi rangú és hírnévű operaénekes. Tiszanánán született. Tanulmányait a budapesti Liszt Ferenc Zeneművészeti Főiskolán végezte. Már hallgatóként debütált a budapesti Operaházban a Carmen Mercédes szerepével.

1965-ben kapott diplomát. Még ebben az évben szerződtette a Magyar Állami Operaház, és elénekelte Bartók Kékszakállú herceg vára című művének Judit szolamát, amelynek első sikereit köszönhetette (Prágai Tavaszi, Bolsoj, Salzburg). A Judittal itthon is különösen emlékezetes, kirobbanó sikert aratott Ferencsik János vezényletével a Zeneakadémián. A következő években karrierje meredeken ívelt felfelé, és a nagy drámai szoprán szerepekben is bizonyította kivételes tehetségét, a nagyívű Wagner-szerepekben (Venus, Senta, Sieglinde, és mindhárom Brünnhilde), illetve Santuzza, Leonóra, Chrysothemis és Jenufa alakításaival.

Nemzetközi bemutatkozásra 1972-ben került sor, amikor a düsseldorfi operaház az Istenek alkonya Brünnhilde szerepére kérte fel. A korszak legnagyobb Wagner-énekeseinek partnereként alakítása revelációként hatott, és mind a szerep zenei megfogalmazása, mind pedig színpadi megjelenítése a legnagyobbak méltó társává emelte. A hatalmas sikerű düsseldorfi Brünnhilde-alakítás megnyitotta számára a nagy európai operaszínpadokat. A Magyar Állami Operaháznak 1980-ig volt állandó tagja, ezt követően, felbontva hazai szerződését, a nagy operaszínpadok szívesen látott vendége lett. 1980-ban Zubin Mehta irányításával

a milánói Scala együttesével a firenzei Maggio Musicale Brünnhilde szerepét énekelte kirobbanó sikerrel. Európa nagy operaszínpadai kérték fel Wagner- és Richard Strauss-hősnők színpadi megformálására (Londoni Covent Garden, Berlin, Genf, Frankfurt, Basel, Róma, Lyon, Strasbourg, Hága, Lisszabon). Az ünnepi játékok, a nagy európai fesztiválok (Bayreuth, Salzburg) is hamar felfigyeltek kivételes művészetére. Művészetének híre az Egyesült Államokba is eljutott, ahol Washingtonban, Santa Fében és Fort Worthban mutatkozott be először Richard Strauss Elektrájában, valamint a Walkür Brünnhilde-szerepében. Ezt követően a San Francisco-i Operában énekelt óriási sikerrel, majd a New York-i Metropolitan is meghívta erre a szerepre, és részt vett a MET centenáriumi előadássorozatán James Levine vezetésével. Az egyesült államokbeli szereplései is valóságos diadalutat jelentettek. A kritikák hangja drámaiságát, csodálatos fényét, belső izzását emelték ki, alakításainak hatalmas íve, finomsága, az egyszerű mozdulatokban is kifejezésre jutó szenvedély lenyűgözte közönségét.

A nagy operai alakítások mellett tehetsége dalénekesként is a legnagyobbak közé emelte. Wagner, Mahler, Wolff dalainak ihletett előadásával bizonyította kivételes dalénekesi kultúráját, Bartók és Kodály dalainak előadásával pedig az egyetemes emberi érzésen túl a magyar földhöz, a hagyományokhoz és a kultúrához való szoros kötődését is bizonyította. Világhírű karmesterekkel dolgozott együtt, többek között Herbert von Karajannal, Colin Davisszel, Doráti Antallal, Giuseppe Patanéval, Lovro von Mataciccsal, Zubin Mehtával, James Levinnel és Ferencsik Jánossal. Színpadi alakításait rendezőként többek között Götz Friedrich és Wolfgang Wagner is segítette. Korának legnagyobb énekes csillagaival lépett fel a világ nagy operaszínpadain.

Kovács Esztert kivételes hangja, egyedülálló művésze, sugárzó színpadi megjelenése, nagyívű művészpályája korának legnagyobb drámai szoprán énekesei közé emelte, és a nagyvilágban a legszebb magyar operaénekesi hagyományok méltó követévé vált.

MAKRAY JÁNOS FESTŐMŰVÉSZ SZÍNEDITÁCIÓI

Szerkesztette: Dr. Tulassay Zsolt

Makray János festőművész 1955-ben született Budapesten. A Képző- és Iparművészeti Szakközépiskolában (1969–1973) Csomor Katalin, Sebestyén Jenő, Szkok Iván, Somogyi Gábor, a Képzőművészeti Főiskolán (1977–78) Klomó Károly voltak a tanárai, majd 4 évig a Pannónia Filmstúdió rajzolója volt. Azóta szabadfoglalkozású festő. Több mint 60 önálló kiállítása volt Magyarországon, Ausztriában és Németországban. Festményei díszítenek számos közintézményt (iskolák, önkormányzatok, Országos Onkológiai Intézet, az osztrák Radiesztéziai Társaság Központja, a németországi Hartmann Geobiológiai Kutatócsoport székháza). A Magyar Természetgyógyászok Szövetségének orvosi kuratóriuma 1988-ban Természetgyógyászatért díjjal tüntették ki. 2017-ben a Parlamentben vette át a Magyar Termék Nagydíj kitüntetést. Művészetét számos írás, rádió- és TV-riport mutatta be. 28

évig a Balaton közelségében, a Balaton felvidék vonzásában él, jelenleg Budapesten alkot.

Az őselemek, a végtelenség, az égbolt, a víz csodálatában fogalmazza meg ars poeticáját: „Víz-föld-levegő-tűz ... Őselemek: kezdet-lét-feloldódás-megtisztulás ...

Anyagi létünk eredete és a lélek szabadsága. Mindannyiunknak ugyanazt jelenti, s mindannyiunknak másként. Ám lényünk sokféleségében mégsem különbözünk: mint vízcseppek a napfényt, ugyanazokat a színeket szórjuk szét, ha a lélek harmóniája felragyog.

Az őselemek energiaáramlásában feltöltődött, megtisztult, kinyílt lélekkel mindannyian egyek vagyunk. Ennek a határtalanságnak, összefonódásnak érzése tölt el, ha a végtelen égbolt színeit szórja elem a mindig megújuló, mindig változatlan, örökkévaló víz.”

Gondolatai, érzései színekben jelennek meg, a szí-



Gyökércsakra



Szexcsakra



Napfonat



Szívcsakra



Torokcsakra



Homlokcsakra



Koronacsakra

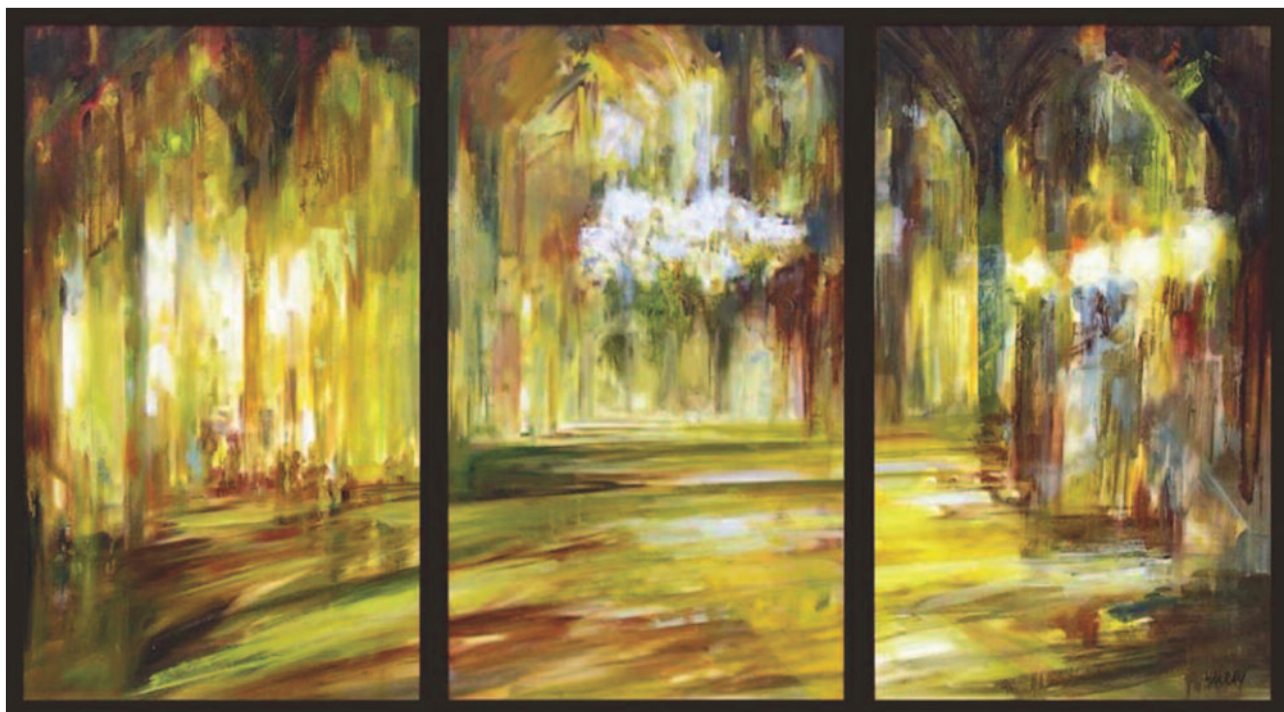


Badacsony

nek ragyogása pedig az élet gyönyörűségének megfogalmazására ihleti. Színmeditációiban a misztikus 7 szín varázsát kibontva az emberi lét és a humánus alapértékeinek elemeit mutatja meg a szemlélődőnek.

Vörös: biztonságban vagyok a Földön. Megtalálom a céломhoz vezető utat. Könnyen, szívesen indulok és végigjárom, lendületesen, kreativitással.

Narancssárga: Az élet körforgásában feladatom van és felelősséggel élek a Földön. Mindig tudatában vagyok annak, hogy rajtam is múlik a következő nemzedék sorsa. Így, amit kaptam, tovább kell adnom, hozzátéve szellemiségem, képességeim legjavát.



Ha Bach zene szól



Este

Sárga: Örömmel és sikeresen tevékenykedem, árad belőlem az erő, és megsokszorozva tér vissza hozzám.

Zöld: Cselekedeteimben erőt adó szeretet vezérel. Mindenben és mindenkiben megtalálom azt, ami szerethető. Sérelmeket nem őrzök és nem viszonzok, nincsenek terheim. Szívesen adom és örömmel elfogadom a szeretetet.

Kék: Emberi kapcsolataimban elfogadó és elfogadott vagyok. Megértik szándékomat, és én is megértem másokét. Minden helyzetben érthetően és világosan fejezem ki gondolataimat. Örömmel és felelősséggel fogadom és viszonzom a barátságot.

Indigó: Tudom, hogy gondolataimért felelős vagyok, mert ezek alakítják sorsomat. Csak pozitív és teremtő eszméket táplálok elmémbe. Figyelek a belső



„... mert nem tudják, mit cselekszenek”



Harangvölgy

hangra, megtalálom az utat mások és önmagam mélyebb megismeréséhez.

Violalila: Életem minden területén méltóvá akarok válni ahhoz a legmagasabb rendű szellemiséghez, amelyet képes vagyok befogadni. Tiszteletben tartom má-

sok hitét, tudom, hogy mindenkit csak saját útja vihet előre. Végtelen békével tölt el, ha ráhangolódom a magasabb rendű rezgésekre, mert minél feljebb emelkedem, annál nagyobb rálátással, megértéssel és elfogadással élem életemet.



Parti kövek



HCC

RCC

DTC

HCC: hepatocelluláris karcinóma RCC: vesesejtes karcinóma
DTC: radioaktív jód kezelésre refrakter differenciált pajzsmirigy karcinóma



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/) honlapján. Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat.
Elérési útvonalt: <http://www.neak.gov.hu>; – Publikus gyógyszer-törzs – lakossági tájékoztató.



Bayer Hungária Kft
1123 Budapest Alkotás u. 50.
Tel: (1) 487 4100
Fay: (1) 212 1574
www.bayer.co.hu

Van, ami nem várhat!

Enzimpótlás azonnal Lactase rágótablettával

térítési díj: 100 db / 2183 Ft*

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

Hatóanyag: 1 db rágótabletta 34,12 mg laktázt (2000 FCCU) tartalmaz. **Javallat:** laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerköcsönhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. **Lactase rágótabletta 100x térítési díj 2183 Ft*** (fogy. ár: 4851 Ft, támogatás 55%: 2668 Ft). További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot (OGY/32432/2015), vagy hívja információs irodánkat: Strathmann KG képvislete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu. Az információ lezárásának időpontja: 2018. január 15.



Laluk®4500

ételbe keverhető laktáz enzim a tejcukor emésztéséhez

- azonnali enzimaktivitás
- pontos adagolás
- kényelmes kiszervezés



STRATHMANN

Speciális -gyógyászati célra szánt- tápszer laktázenzim-hiányos egyének részére.

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

EGÉSZSÉGPÉNZTÁRI SZÁMLÁRA KAPHATÓ. KERESSE A PATIKÁKBAN!