

KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 105 Bevezető gondolatok**
Introductory remarks

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEWS

- 106 Az alvás és az emésztés kapcsolata**
The relationship between sleep and digestion
- 113 A primer biliaris cholangitis (PBC) diagnosztikája és kezelése**
Diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis (PBC)
- 136 A mikroszkópos colitis rejtektűjai**
Concealments of microscopic colitis

KLINIKAI KÉRDÉSEK / CLINICAL QUESTIONS

- 145 Gasztroenterológiai-reumatológiai konszenzus a hatékony gasztroprotekciónak szükségességéről nemszteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásakor**
Gastroenterologist-rheumatologist expert consensus addressing the need of effective gastroprotection during therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs
- 152 Betegutak a diagnózistól a biológiai kezelésig Crohn-betegségben**
Management of Crohn's patients, from diagnosis to biologic treatment

- 158 A funkcionális dyspepsia több célpontú kezelésének lehetőségei**
Functional dyspepsia: multi-target treatment approaches

- 163 Észszerű savcsökkentő terápia**
Reasonable antacid therapy

- 167 *Lactobacillus reuteri* Gastrus hozzáadása javította a 14 napos 4 komponensű *Helicobacter pylori* eradikációs kezelés hatékonyságát**
Addition of *Lactobacillus reuteri* Gastrus to a quadruple 14 days *H. pylori* eradication treatment enhanced the efficacy

SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

- 169 Minden lépésnek van története**

BESZÁMOLÓK / REPORTS

- 172 Lépések a HCV-fertőzés eliminációjában**
- 174 A vírushelyzet árnyékában a savgátlásról**
- 175 A protonpumpagátlók helyes használata a mindennapi gyakorlatban**
- 177 Akkreditált továbbképző tanfolyam**
Continuous Medical Education

emozul[®]

gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
20 mg, 40 mg

ezomeprazol

Hatékonyság,
védelem,
mindez kis
pelletekben⁽¹⁻⁷⁾



Szabadalommal védett gyógyszerforma⁽⁸⁾

	Bruttó fogyasztói ár (Ft)	Normatív támogatási összeg (Ft)	Térítési díj normatív támogatás esetén (Ft)	Közgyógyon kiváltható-e
Emozul 20 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula 28x	1 064	264	800	✓
Emozul 40 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula 28x	1 899	528	1 371	✓

Az árak 2020. október 1-jétől érvényesek. A mindenkor aktuális árakkal kapcsolatos és a közgyógyellátás keretében kiválthatóság feltételeiről bővebb információkat a NEAK honlapján - <http://neak.gov.hu/> - találhat.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos alkalmazási előírás:

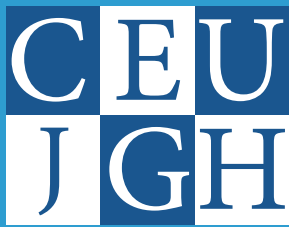
https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=32940

https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=32941



Irodalom:

1. Emozul alkalmazási előírás; OGYI-T-21181 (A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2017. április 12.) 2. Johnson DA, et al. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96 (1): 27–34 3. Kahrilas PJ, et al. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 (10): 1249–58 4. Goldstein JL, et al. Am J Gastroenterol 2005; 100 (12): 2650–7. 5. Wang X et al. Digestion. 2006; 73(2-3): 178–86. 6. Lind T, Rydberg L, et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 2000; 14: 861–7. 7. Dent J. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17(1): 5–9 8. A Krka ezomeprazol hatóanyag és a gyógyszerforma (pelletek) innovatív szintézise szabadalmi védelemmel bír az Európai Szabadalmi Hivatalnál. European Patent Office (EPO), Munich. Granted 25.6.2014, published in bulletin 2014/26 (EP 2376476 B1). Available from [<http://www.epo.org>]



Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 6, Issue 3 / September 2020

Impressum

Advisory Board

Zsolt Tulassay,
academician, president
János Banai
Örs Péter Horváth
Ákos Pap
István Rácz
Zsuzsanna Schaff
Ferenc Szalay
Gábor Varga
Tibor Wittmann

Editorial office

Contributing Editors

István Altorjay,
Editor-in-chief, founder
László Herszényi
Vice-editor-in-chief
Béla Hunyady
Tamás Molnár
Tibor Gyökeres

Editorial Board

Zoltán Csiki
László Czákó
Mária Figler
György Miklós Buzás
Péter Hegyi
Ferenc Izbéki
Márk Juhász
Ilma Korponay-Szabó
Péter László Lakatos
László Madácsy
Béla Molnár
Attila Oláh
Károly Palatka
Mária Papp
András Rosztóczy
Richárd Schwab
Zoltán Szepes
László Tiszlavicz
István Tornai
Gábor Veres

Section editors

János Novák
György Székely
Áron Vincze

Case report editors

Judit Bajor
Pál Demeter
József Hamvas
Gábor Horváth
Beáta Gasztonyi
Zoltán Gurzó
Lilla Lakner
Péter Orosz
Gyula Pécsi
Attila Szepes
Lajos Topa

International Advisory Board

Günther Krejs, Graz, Austria, *president*
Monica Acalovschi, Cluj, Romania
György Baffy, Boston, United States
Marco Banic, Zagreb, Croatia
Mircea Diculescu, Bucuresti, Romania
Francesco Di Mario, Parma, Italy
Petr Dité, Brno, Czech Republic
Joost Drent, Nijmegen, The Netherlands
Dan Dumitrascu, Cluj, Romania
Fabio Farinati, Padova, Italy
Heinz Hammer, Graz, Austria
Lars Lundell, Stockholm, Sweden
Juan Ramon Malagelada, Barcelona, Spain
Peter Malfertheiner, Magdeburg, Germany
Tomica Milosavljevic, Belgrade, Serbia
Colm O'Morain, Dublin, Ireland
Piero Portincasa, Bari, Italy
Jaroslaw Regula, Warszawa, Poland
Ioan Sporea, Timisoara, Romania
Davor Stimac, Rijeka, Croatia
Gyongyi Szabó, Worcester, United States
Jan Tack, Leuven, Belgium
Bojan Tepes, Rogaska Slatina, Slovenia

Publisher: Promenade
Publishing House Ltd.,
Promenade Publishing Group,
1037 Budapest, Montevideo str. 7.

Address: 1300 Budapest, P.O.B. 176
Phone number: +(36)303274143
E-mail: recepccio@promenade.hu

Publishing Director: Pálma Veress

E-mail address for publications:
editor.ceu-jgh@promenade.hu

Manager: Gabriella Kovács
+(36)304896474
kovacs.gabriella@promenade.hu
Layout Editor: Andrea Pivarcsik

Online edition: www.ceu-jgh.org
www.gastronews.olo.hu

Printed by Real Press Stúdió Kft.
Executive Director: Ottó Szlabik

ISSN number: HU-2415-9107
Published quarterly in 1800 copies

Annual subscription fee: 12863 HUF

Distribution: Delivered by post for members of the supporting scientific society on basis of addresslist, and for general practitioners after registration free of charge. Editorial office assumes responsibility only for content of numbered pages.

©2020 Promenade
Publishing House Ltd.
All right reserved.

Distributed by Hungarian Post Pte Ltd.

Postal address: 1932 Budapest; Customer service available on Monday to Wednesday from 8 am to 4 pm, on Thursday from 8 am to 6 pm, on Friday from 8 am to 5 pm on the following toll-free number: +(36)80444444



Bevezető gondolatok

Kedves kollégák, kedves barátaink!

Sajnos az elmúlt hónapok során nyilvánvalóvá vált, hogy a világméretű járvány – még ha annak első szakaszán aránylag kevés áldozattal és veszteséggel jutottunk is túl – még egyáltalán nem zárult le és az életünket alaposan megváltoztatta, a rövid néhány nyári hónaptól eltévelyesztve megszűntek a hagyományos szakmai rendezvények, nem kerültek megrendezésre az évtizedek óta megszokott formában olyan meghatározó események, mint a DDW, a Baveno konszenzuskonferencia és az MGT nagygyűlése sem. Számos esemény, így a PhD-védések, a habilitációs előadások és például az Endoszkópos vándorgyűlés is az online térbe kerültek át, ami bizonyos előnyök mellett – lássuk be – azért mégis más és mindenképpen hiányérzettel jár. Éppen ezért fontos, hogy törekedjünk a publikációs aktivitás minőségét tovább javítani, az újabb információkat ezen az úton is minél hatékonyabban eljuttatni a szakmai közösség tagjaihoz. A CEU-JGH aktuális számának élén nagyon izgalmas és tanulságos olvasmány *Szakács Zoltán* írása az alvás és az emésztés kapcsolatáról. *Papp Mária* munkacsoportja tollából olvashatunk részletes és alapos áttekintést a primer biliaris cholangitisoról a nemzetközi állásfoglalások tükrében. A mikroszkópos colitis az elmúlt másfél évtized egyik különös felfedezése lett, amivel egyre gyakrabban találkozunk, erről *Tulassay Zsolt* és *Mihály Emese* írtak kiváló összefoglalót. Több közlemény foglalkozik a savgátlás korszerű szemléletével, ami az utóbbi években – amióta a protonpumpagátlók tartós alkalmazásával kapcsolatos kérdőjelek megfogalmazódtak – örökzöld téma, és ide illeszkedik a gasztroenterológusok és reumatológusok legkiválóbb képviselői részvételével a nem szteroid gyulladáscsökkentők szedése során indokolt gyomorvédelem témaköréről lefolytatott online konszenzuskonferencia állásfoglalásainak összegzése is *Herszényi dr.* tollából. A Crohn-betegek korszerű kezelésének és főként a betegutaknak a buktatóival foglalkozik *Miheller Pál* érdekes összefoglalója. Végezetül szeretettel ajánlom mindenki figyelmébe a hazai invazív radiológia egyik legkiválóbb úttörőjével, *Péter Mózes professzorral* készített interjút *Székely György* tollából. Közelgő születésnapja alkalmából szeretettel köszöntjük és további jó egészséget kívánunk Társaságunk doyenjének, *Varró Vince professzor* úrnak.

Altorjay István dr.
főszerkesztő



Introductory remarks

Dear Colleagues and Friends!

Although we had the impression, that the first period of the COVID-19 pandemic has been survived successfully and with relatively few sacrifices, after some months of relief, it turned out, that the story is not finished yet at all, lot of things have changed dramatically and our life will probably never be the same as it has been before. Among others such important international meetings as DDW or the famous Baveno consensus conference were postponed or canceled. Also the annual meeting of the Hungarian Gastroenterological Society was postponed and will probably be held, but only online in November. The new way of PhD processes or habilitations online has certain advantages, nevertheless we still miss the lively, personal atmosphere of traditional scientific meetings. As previously mentioned, the present condition increases the responsibility of the printed journals to deliver the most important information to our colleagues. In the actual issue of CEU-JGH you will find a very exciting publication written by *Zoltan Szakacs* about the relation and connection of digestion and sleeping, *Maria Papp* and co-workers summarized the most important new information about primary biliary cholangitis (PBC) upon international sources. The subject: microscopic colitis became an exciting new entity during the last two decades appearing in increasing number, *Zsolt Tulassay* and *Emese Mihály* gave an excellent summary about it. More publications deal with the evergreen subject of proper treatment of superacid complains, and connected to this theme the most important statements of an online conference with the participation of the most experienced gastroenterologists and rheumatologist about the necessary steps and ways of gastroprotection that should accompany the use of non-steroidal antiinflammatory drugs are summarized by *Laszlo Herszényi*. The most effective modalities of the treatment of Crohn's disease and the proper routes of IBD patients are discussed by *Pál Miheller*. I would like to draw Your attention to the interview made by *György Szekely* with the most impressive Hungarian invasive radiologist, *Mózes Péter*, who first performed among others the TIPS procedure in Hungary. Finally in the name of all of us we would like to greet the doyen of the Hungarian gastroenterologist, *Professor Vince Varró* on the occasion of his coming Birthday.

Istvan Altorjay, MD
Editor-in-chief

Az alvás és az emésztés kapcsolata

Szakács Zoltán dr.

MH EK, Neurológiai Osztály, Budapest
Correspondence: alvas@t-online.hu

A cirkadián ritmus és az alvás számos élettani funkciót befolyásol, beleértve az emésztőrendszert is. A legújabb kutatások kimutatták, hogy az alvás és a cirkadián tényezők egyértelműen befolyásolják az étvágyat, a tápanyagok felszívódását és az anyagcserét. Az alvás és a cirkadián ritmus zavarai rontják az emésztési rendellenességeket, beleértve a refluxot, a fekélyeket, a gyulladós és irritábilis bélbetegségeket és gasztrointesztinális rákot. Ahogy gyarapodik tudásunk a cirkadián időzítés és a gasztrointesztinális élettan közötti kapcsolatról, úgy növekednek a lehetőségeink a gasztrointesztinális rendellenességek új diagnosztikai és terápiás megközelítésére.

KULCSSZAVAK: emésztés, emésztőrendszeri betegségek, gasztrointesztinális reflux, alvás, cirkadián ritmus

The relationship between sleep and digestion

Circadian rhythms and sleep influence a variety of physiological functions, including the digestive system. The digestive system also has intrinsic rhythms that interact dynamically with circadian rhythms. New advances in understanding the interaction of these rhythms and sleep provide the prospect of evaluating their role in normal physiology and the link of their disruption to pathological conditions. Recent work has demonstrated that sleep and circadian factors influence appetite, nutrient absorption, and metabolism. Disruption of sleep and circadian rhythms may increase vulnerability to digestive disorders, including reflux, ulcers, inflammatory bowel issues, irritable bowel disease, and gastrointestinal cancer. As our knowledge of the link between circadian timing and gastrointestinal physiology grows, so do our opportunities to provide promising diagnostic and therapeutic approaches for gastrointestinal disorders.

KEYWORDS: digestion, digestive diseases, gastrointestinal reflux, sleep, circadian rhythm

Az alvás általános ismertetése és élettani hatása

Az alvás- és az ébrenlétciklikus váltakozása az élőlények alapvető ritmusa. Az aktivitás és nyugalom, a lehető legmagasabb rendű alkalmazkodás. Alvásunk és ébrenlétünk alatt zajló biológiai és pszichológiai folyamatok szervesen kapcsolódnak egymáshoz, egységes folyamatot képezve, amelynek tartós, vagy ismételt megszakadása, zavara súlyos következményekkel járhat.

Ez magyarázza, hogy az alvás fiziológiás folyamatának rendellenességei sok esetben ébrenlétünk idején megnyilvánuló anyagcsere, vegetatív és központi idegrendszeri, valamint pszichés zavarokat okoznak. Az alvás sajátos viszonyai között viszont olyan kóros légzési-keringési,

mozgás- és magatartásjelenségek alakulhatnak ki, amelyek az alvás és ébrenlét krónikus, súlyos következményekkel járó zavarát eredményezik. Számos krónikus betegségben szenvedő az alvás viszonyai között váratlanul kerülhet veszélyeztetett állapotba.

Az alvás elektrofiziológiai és poliszomnográfias jellemzői

Az alvásfolyamat sokrétűségére, ciklusos szerkezetére utaló információkat az alvó külső megfigyelésével már a múlt század végén is szereztek a kutatók. Az alvás pontos, részletes és tudományos jellegű vizsgálatát azonban csak speciális módszerek több lépcsőben történő kialakulása tette lehetővé.

A non-REM- és a REM-alvás

Az alvás két, egymástól és az ébrenléti állapottól eltérő fiziológiai állapotot foglal magába: a paradox, vagy REM-alvást, illetve a lassú hullámú, ortodox, vagy non-REM-alvást. (A REM-alvás nevét a mozgásvihar formájában jelentkező gyors szemmozgások angol megfelelőjének – Rapid Eye Movement – rövidítéséből kapta).

A non-REM-alvás

Az alvás változékony állapotok során alakul ki. Ez a változékony és összetett átmenet az éber állapot és az alvás között, fiziológias helyzetben az alvásszükséglet szubjektív megélésével, az álmoságérzettel kezdődik és a szendergés állapotán keresztül vezet az alvásiig.

A REM-alvás

Az alvó ébreszthetősége a non-REM-alváshoz viszonyítva rosszabb. Jellemzőit ún. tónusos, illetve fázisos jelenségek-re osztjuk.

Az alvás mintázata, az alvásszerkezet

Az alvásfolyamatban az egyes fázisok jellegzetes, program szerinti sorrendbe szerveződnek, kialakítva az alvás ciklusos szerkezetét. Az alvás élő, változó, környezeti és belső ingerekre reagáló dinamikus folyamat, számos fázisok közötti oszcillációval. Az egyes alvásstádiumok leírásából is kiderül, hogy azok között nincs borotvaéles határ. Éppen ezért az alvásszerkezet ábrázolásának, amely nem más, mint a háttérben lévő alvásprogram mintázata sokféle típusa létezik. A gyakorlatban az alvás makrostruktúrájával foglalkozunk elsősorban.

A hipnogram úgy jön létre, hogy az alvást koordinátarendszerben ábrázoljuk, ahol a vízszintes tengelyen az időt, a függőleges tengelyen – egyezményes skálán – az alvásstádiumokat tüntetjük fel előfordulásuk sorrendjében és tartamuk szerint. A hipnogram lényegében a csak részleteiben megismert alvásprogramnak a mennyiségi-képi ábrázolása. Fiziológias esetben elalvás után mélyülő, majd fokozatosan felszínessé váló sorrendben a non-REM-alvás stádiumain keresztül jutunk el az első REM-fázisig. Így válik teljessé egy alvásciklus. Tartama átlagosan 90 perc és egy éjszakai alvás során 4-6 alkalommal ismétlődik, jellemzően változó összetétellel: az alvás első harmadában egy cikluson belül a mély non-REM-alvás dominál, majd fokozatosan háttérbe szorul, a non-REM-alvás a későbbi ciklusokon mind felszínessébb lesz.

A REM-alvás ellentétes utat jár be: az alvás második felére e fázis mind tartamban, mind denzitásban növekedést mutat. A naponta alvással töltött idő, illetve az alvás szerkezete az életkorral párhuzamosan jellemző módon változik. Egészséges fiatal felnőtt naponta 6-8 órát tölt alvással, amelynek a REM-alvás 25, a felszínes non-REM-alvás 55, a mély non-REM-alvás 20%-át teszi ki. Az újszülött naponta 16-18 órát alszik, a napi alvási igény 1 éves korra 12 órára, 10 éves korra 10 órára, serdülő korra 8 órára rövidül. 40 év felett ez az alvási igény ismét csökkenni kezd, 60 éves kor körül már naponta 5-6 óra alvás is elegendő.

Újszülöttekben a non-REM-alvást az ún. nyugodt alvás a REM-alvást az aktív alvás helyettesítik, amelyekből 1 éves kor körül fejlődik ki a REM- és non-REM-alvás. Csecsemő-, gyermek- és felnőttkorban a REM- és mély non-REM-alvás aránya meghaladja a fiatal felnőttkorban észlelt arányokat. A REM-alvás aránya újszülött-kortól az első életév végéig 50%-ról 25-30%-ra csökken. A non-REM-alvás részaránya pubertáskorig némi emelkedést mutat, benne gazdagság az alvásiorsó-tevékenység. Magasabb életkorokban ugyanakkor e két alvásforma mennyisége – főleg a mély non-REM-alvás – fokozatosan csökken.

Az újszülött csaknem az egész napot átalussza. Kisgyermekkorban alvásunk jellemző módon kétpólusúvá válik, a napi alvásmennyiség egy hosszabb éjszakai és egy rövidebb kora-délutáni szakaszra oszlik. Felnőttkorban a délutáni alvás – az emberek túlnyomó többségében környezeti, szociális hatások eredményeként – visszaszorul, időskorban azonban, nem egyszer a felszínes és rövid éjszakai alvás kiegészítőjeként, ismét megjelenik. Az alvás szerkezete igénybevétel és környezeti behatások szerint is változhat, a fizikai és szellemi megterhelésnek megfelelően elsősorban a mély lassú hullámú alvás és a REM-alvás mennyisége növekszik. Ez a képesség az életkor növekedésével fokozatosan csökken.





Az alvás-ébrenlét szabályozás homeosztatikus, cirkadián és ultradián komponensei

Az alvás és az ébrenlét váltakozása, az alvás szerkezeti jellemzői, a hozzájuk csatlakozó anyagcsere- és hőmérsékletmutatók egyaránt arra utalnak, hogy az alvás kialakulásában több, mind az alkalmazkodást, mind a homeosztázist segítő egymással szoros kapcsolatban működő szabályozó mechanizmus vesz részt. A változások leírása, humán és állatkísérletek három alapvető tényezőt, a homeosztatikus, a cirkadián, illetve az ultradián komponens létét igazolták. A homeosztatikus komponens a mély non-REM-alváshoz kötődik, lényegében szabályozza az ébrenléti aktivitás tartama (minél tovább vagyunk ébren, annál álmosabbak leszünk) és az azt követő restoratív mély (lassú delta) non-REM-alvás mennyisége közötti fiziológias egyensúlyt hivatott fenntartani. Abban nyilvánul meg, hogy az ébrenléti aktivitás tartamának és intenzitásának függvényében – egy exponenciális görbe mentén – megnövelt lassú hullámú alvásmennyiséget biztosít a követő alvás során. A mély lassú hullámú alvás pótlása – a REM-alvás pótlásával szemben – napszaktól függetlenül, ellenállhatatlanul következik be. Ma már bizonyított, hogy a lassú hullámú alvás visszacsapásos pótlása leginkább a homloklebensyrt, a domináns agyféltekét és az aktuálisan túlterhelt agyi régiókat érinti.

A cirkadián és szemicirkadián komponens eredménye, hogy alvaskészségünk nem egyformán oszlik el a nap során, hanem két kiugró pontot mutat 24 és 04 h, illetve 14 és 17 h között. Ezt a két időszakot elsődleges, illetve másodlagos alváskapunak is nevezik. Alváslaboratóriumi kísérletes helyzetben az is kiderült, hogy a 8–10 és a 17–19 óra közötti időszakok – a cirkadián alvaskészítés csökkenése



inszomniák cirkadián ritmuszavar
Hatékony terápia valamennyi alvászavarra
OSAS centrális apnoék NYUGTALANLÁB-SZINDRÓMA
HIPERSZOMNIÁK

-  Teljes körű kivizsgálás PHILIPS diagnosztikai eszközparkkal
-  Gyors és hatékony segítség várakozási idő nélkül
-  Alvási apnoé szűrővizsgálat jogosítványhoz
-  Szakmai támogatás terápia közben is



Bejelentkezés: +36 20 344 34 34

SomnoCenter Budapest
1012 Budapest, Márvány u. 17.
E-mail: budapest@somnocenter.hu

SomnoCenter Szeged
6725 Szeged, Kálvária sgt 57., G ép.
E-mail: szeged@somnocenter.hu

SomnoCenter Pécs
7626 Pécs, Vadász u. 6. fsz. 3.
E-mail: pecs@somnocenter.hu

következtében – viszont az ébren maradásnak kedveznek. Az éjszakai csúcs a maghőmérséklet mélypontjával, a napközbeni csúcs a maghőmérséklet kora-délutáni átmeneti csökkenésével jelentkezik egy időben. Az alvás 24 órás mennyiségének egy tömbben való jelentkezése a cirkadián szabályozás eredménye. Hatása abban is észlelhető, hogy az elkezdődött alvás tartamának is határt szab. Minél közelebb kezdődik az alvás az éjszakai maghőmérséklet mélypontjához, annál rövidebb ideig tart.

A délutáni csúcs a szemicirkadián komponens megnyilvánulása. A tartósan virrasztó, majd alvó személy alvásának homeosztatiszti potenciálja (lassú delta-hullám tartalma) ekkor a legnagyobb. Az itt megjelenő alvaskészítést sokáig az étkezéskor felszabaduló peptidek és az inzulinmobilizáció hatásának tulajdonították. Ma már tudjuk, hogy ez központi szabályozás része. Az is kiderült, hogy a 24 óra során elfoglalt pozíciója az éjszakainál stabilabb. E két időpontnak nagy gyakorlati jelentősége van. Minden alvásmegvonásból, illetve kóros okból ki nem elégített (a nap 24 órájára vonatkozó) alvásigény, ezekben az időszakokban akarattól független elalvás, enyhébb esetben különböző mértékben befolyásolható álmoság, vagy figyelemzavar formájában spontán törhet elő. Következményük jelentős teljesítménycsökkenés, illetve balesetvesztély lehet.

Az alvás és ébrenlét egyénre jellemző cirkadián ritmusa a gyermek- és iskoláskoron keresztül a fiatal felnőttkorig épül és rögzül a környezet időjelző, időhatároló, életritmust befolyásoló tényezőinek hatására. E két komponens természetes a mediterrán emberek életvitelében, de nálunk is gyakran követhetik olyan foglalkozást űzők, akiket nem köt a meghatározott munkarend. A délutáni lehetőség kihasználása életkorfüggő is lehet. Az óvodáskorú gyermek azért alszik délután is, mert az éjszakai alvásmennyiség nem elégséges számára. Az idős ember, kevesebb napközbeni elfoglaltsági kényszer híján éjszakai, természetesen felszínes és rövid alvását pótolja. E komponensek szempontjából természetesen a „fiziológiás” helyzet a napközben aktív, éjszaka pihenő életvitel. Az egyén cirkadián ritmusa az életkorral párhuzamosan csökkenő mértékben tartós környezeti hatásra módosulni képes. Tartós éjszakás műszakban dolgozó fiatal felnőttek teljesítménye akkor „áll be”, amikor maghőmérsékletük profílja is megfordul.

Az ultradián komponens, amely éjszaka 90, nappal 120 perces ciklusokat képez, legszembetűnőbb módon az alvás szerkezetében, a non-REM-REM ciklusos váltakozásában nyilvánul meg. Az ultradián ritmus ébrenlétben a gyermek- és felnőttkor során fokozatosan háttérbe szorul és csak az éjszakai alvás marad fenn. Az alvás első harmadában a homeosztatiszti non-REM igény – jelentős lassú alvás túlsúlyt okozva – „szétfeszíti” az ultradián komponens kereteit, ami aztán fokozatosan az alvás utolsó harmadában kerül következetesen előtérbe. E jelenségnek praktikus oka lehet: a REM-funkciók a non-REM-folyamatok eredményeire épülnek. Más szóval a REM alatti folyamatok eredményességének feltétele a non-NREM-alvás alatti restoratív, energiamegőrző, szintetizáló folyamatok maradéktalan befejezése.

Az alvás-ébrenlét ritmus cirkadián szabályozása

A biológiai folyamatok cirkadián (24 óra körüli) ritmusa a Földön kialakult élővilág általános jellemzője. Emberben a legszembetűnőbb cirkadián ritmusnak a naponta viszatérő, bifázisos ébrenlét-alvás ciklusok számítanak. Az alvás-ébrenlét ciklicitás a belső óránk (az elülső hypothalamusban található nucleus suprachiasmatis) működésén alapul, ami számos egyéb élettani paraméter (testhőmérséklet, kortizol- és melatoninvérszint) cirkadián ritmusát is vezérli. A belső óránk hatását az endokrin hormonok és a vegetatív idegrendszer ritmusai közvetítik a periféria felé. A szervezet fiziológiás működésének alapfeltétele, hogy ezen ritmusok szinkronizáltak működjenek, így a 24 órás nap egyes szakaiában a legjobb alkalmazkodást lehetővé tevő kombinációkat (ún. „state”-eket, állapotokat) képezzenek.

A cirkadián ritmusok endogének, a környezet időhatároló tényezőinek tartós kiiktatása esetében is fennmaradnak. Emberben az endogén alvás-aktivitás ritmus 24,3 óra körül van, ami azt jelenti, hogy a környezet időhatároló („Zeitgeber”) tényezői, elsősorban a fény, étkezés, valamint a fizikai-szellemi aktivitás révén naponta igazodik hozzá a 24 órás ritmushoz.

Az alvás-ébrenlét cirkadián szabályozásában a melatoninrendszer is fontos szerepet kap. A melatoninvérszint emelkedése (kb. 2 órával a megszokott alvás kezdete előtt) kezdődik, csúcspontját 0-2 óra között éri el.

A melatonin tirozinból képződik, a tirozin-hidroxiláz enzim aktiválódása révén. Ezt a folyamatot a sötétség és nyugalom serkenti; fényhatás, ébresztő inger, a szimpatikus aktivitás növekedése, az adrenalin és a hisztamin gátolják. A melatonin javítja az alvás stabilitását és támogatja a reprodukciós folyamatokat.

Az ultradián szabályozás ma ismert tényezői

Az ultradián ritmus az alvásszabályozásnak az egyén életében legkorábban megjelenő (a magzati élet utolsó harmad, újszülöttkor) formája, ami kezdetben a nap 24 órája során folyamatosan nyilvánul meg, később pedig napközben az ébrenlét nyomja el, bár a vegetatív szabályozásban, féltekei dominanciában ezen idő alatt is észlelhető.

Az alvás általános ismertetése Élettani alapok

A cirkadián ritmus készíti fel testünket olyan várható eseményekre, mint például táplálkozás, vagy a fizikai aktivitás. Mint mesteróra, a hypothalamusban elhelyezkedő szuprachiasmatiszti mag felelős testünkben a cirkadián ritmus koordinálásáért és szinkronizálásáért. A szuprachiasmatiszti mag, „belső óránk” többszörös visszajelentő hurkot is tartalmazó feedback-rendszert alkalmaz, amely genetikai transzkripció, valamint egy sejtmag és sejtféherje-rendszer 24 órán keresztül történő oszcillációján alapul (1).

1. táblázat: A cirkadián ritmus és az alvásstádiumok hatása a digestív funkciókra

Digestív funkció	Cirkadián hatás	Alvás stádiumhatás
Nyálprodukción	A pH-változás lehetséges	Igen
Nyelés/nyelőcső-motilitás	Nem	Igen
Gyomorsav-szekréció	Igen	Nem tisztázott
Gyomormotilitás	Nem tisztázott	Igen
Bélfelszívódás	Igen	Nem tisztázott
Bélmotilitás	Lehetséges	Igen
Colonmotilitás	Lehetséges	Igen

Ez a ritmus azonban nem pontosan 24 óra, ezért az óránkat a környezetünkől származó információk segítségével („Zeitgeber” tényezők) mindig be kell állítani. A legerősebb időzítő információ az erős fény, de az étkezés is jelentősen befolyásolja a biológiai óránk fázisát. A suprachiasmaticus mag a melatonin segítségével szinkronizálja a perifériás cirkadián ritmusú óránkat. Emellett endokrin és autonóm idegrendszeri hatásokon keresztül is befolyásolja szervezetünk folyamatait.

A cirkadián ritmus, közelebről az alvó állapot is befolyásolja a gasztrointesztinális traktus élettanát. Az alvás aktív folyamat és élesen különbözik az ébrenléttől. Az alvásunk gyors szemmozgással kísért (REM) alvásra és a non-REM-(NREM) alvásra bomlik, ciklusosan. Egymástól különálló, jól elhatárolódó komplex neuronhálózatok – a hypothalamus, a diencephalon, és az agytörzs magjai – egymással kapcsolódva irányítják a központi idegrendszert (2). Ennek eredményeként az agy neurohumorális rendszerének működése az alvás állapotától függően eltérő lehet. Az NREM-alvás során jelentős paraszimpatikus túlsúly alakul ki, míg a REM-alvás idején, mind a szimpatikus, mind paraszimpatikus aktivitás fokozódik.

Egyes szabályozófunkciók (például hormonális szekréciók) alvásstádium-függők, míg mások cirkadián mintázatot mutatnak. Ez a megkülönböztetés a cirkadián ritmus és az alvásstádium-függés között akadémikusnak tűnhet, ám ennek alapvető jelentősége lehet a fiziológiás ha-

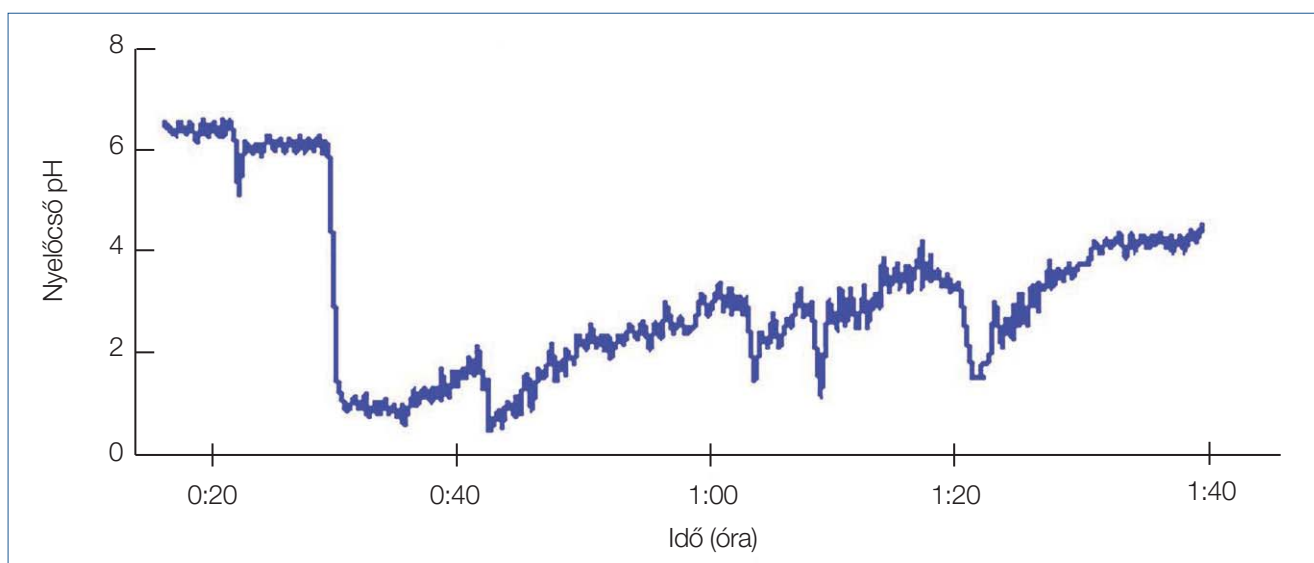
tások értelmezésekor, vagy a terápia meghatározásánál. Az alvásfüggő funkciókat javíthatja az alvás folyamatosságának és mennyiségének kiigazítása, míg a cirkadián ritmussal kapcsolatos zavarok az alvás megfelelő időzítésével javíthatók (1. táblázat).

Az étkezés és a cirkadián ritmus

Az étkezésnek megkülönböztetett kulturális és endogén ütemezése van. Úgy tűnik, hogy az étkezés önmagában is egy specifikus cirkadián ritmusoszcillátor. Ez a beépülő oszcillátor szerepet játszik a napi előrevetített ételbevitel előrejelzésén keresztül számos hormon, beleértve a ghrelin, leptin, kortikoszteron, inzulin, glükagon és glükagon-like peptid-1 hormonális oszcillációjában. Ezek az étkezéshez kapcsolt oszcillátorok még ismereteink szerint nem pontosan lokalizáltak, de jelentős részük a gyomorban található (3).

A cirkadián óra nagy részét savtermelő mirigysejtek alkotják, amelyek ritmikusan szabadítanak fel ghrelint. A ghrelin közvetlen hatást gyakorol a suprachiasmaticus magra (4). Emellett a ghrelin és a leptin direkt feedback-et gyakorol a hypothalamusra, és járulékos szerepük van az étkezési ciklus kialakításában az orexin és a melanokortin szabályozásán keresztül (3).

A cirkadián ritmus diszrupciója a fázis eltolódásával, illetve a ritmus teljes szétesésével jellemezhető. A fázisváltozással

1. ábra: Alvás alatti reflux (háton fekvő testpozícióban)

járó cirkadián ritmuszavarokat előrehaladott vagy késleltetett alvás fázisú típusokra, „pacsirtákra” és „baglyokra” osztjuk. A ritmusvesztéssel járó cirkadián rendellenességek példája jet lag és többműszakos munkakör. A cirkadián óra rendellenességei természetesen kihatnak a szerveinkben található al-cirkadián órákra is, így az étkezéssel összefüggő órára. A táplálkozási óra zavarának két típusos, gyakori megjelenése van: az éjszakai étkezési szindróma és a több műszakban végzett munka során kialakult megváltozott étkezési mintázat. Éjszakai étkezési szindróma esetén a bizonyítékok azt igazolják, hogy a veleszületett táplálkozási ritmus késik, tehát a fő táplálkozási időszak későbbre tolódik egy szokásos napon (5).

A betegek között nagyon gyakori a késői alvásfázis-szindróma (bagolytípus) és ők késő estig nem éhesek, viszont reggel étvágytalanok. Az étkezési oszcillátorok működészavara, szoros összefüggésben van a több műszakos munkakörökhez társuló obesitással és metabolikus eltérésekkel (6).

A cirkadián ritmus fontos szerepet játszik a metabolikus folyamatok szabályozásában. Ez magyarázhatja a több műszakos munkavégzés következményeit, a rövidebb alvás időtartam és az alvás fragmentáltsága testsúlygyarapodáshoz, elhízáshoz és anyagcsere-zavarokhoz vezethet. Az alvás deprivációja önmagában befolyásolja a kalóriabevitelt, a glükózfelhasználást és a leptinrezisztenciát (7).

Az emésztés kezdete

Az emésztés a szájból kezdődik, mint a rágás, a nyálképzés és a nyelés folyamata. Ezek a kezdeti emésztési folyamatok az ébrenléti állapothoz kapcsolódnak. Bár a rágás nyilvánvalóan csökken az alvás során, de a nyáltermelés drámaian csökken alvás közben, 0,5 ml/perc sebességről a nullához közeli értékre (8, 9).

A nyál pH-ja szintén csökken éjszaka. Hasonlóképpen, a nyelési arány ébrenlétkor kb. 25/órától 5/óra csökken alvásban. A nyelés alvás közbeni csökkenése ellenére, a légutakat védi a cricopharyngealis izomzat, amely nyomásbarriert alakít ki a proximális nyelősőszakaszban az as-

piráció megakadályozására. Ez az izom egyedülállóan a REM-alvás ideje alatt, a REM során általánosan kialakuló teljes izomatónia ellenére megtartja a tónusát (10).

A nyelés során a folyamatnak le kell győznie a cricopharyngealis izomzat és a felső esophagealis sphincter nyomásának ellenállását, hogy a falat bejuthasson a nyelősőbe. Bár az előbbi megtartja az összehúzódást, az utóbbi zárónyomása csökken a mély alvás során az ébrenléti érték kevesebb, mint 25%-ára.

A nyelés a nyelőső perisztaltikáját inicializálja, de ez fokozatosan csökken a mély NREM-alvásban és a REM-alvás során. A nyeléssel nem összefüggő másodlagos perisztaltika szintén csökken NREM-alvásban, de a REM-alvásban viszont fokozódik a centrális autonóm idegrendszer aktivitásának függvényében (11, 12).

Éjjel a nyelőső kontrakciói csökkennek (13).

Az alsó oesophagealis sphincter (LES) tónusa szintén csökken az alvás során, de típusosan az intragastricus nyomás fölött marad. Ugyanakkor a LES-nyomás 5-30 másodperces csökkenését is észlelték az intraabdominális nyomás hirtelen növekedésével párhuzamosan az alvás során, amely gyomorrefluxhoz vezet (14).

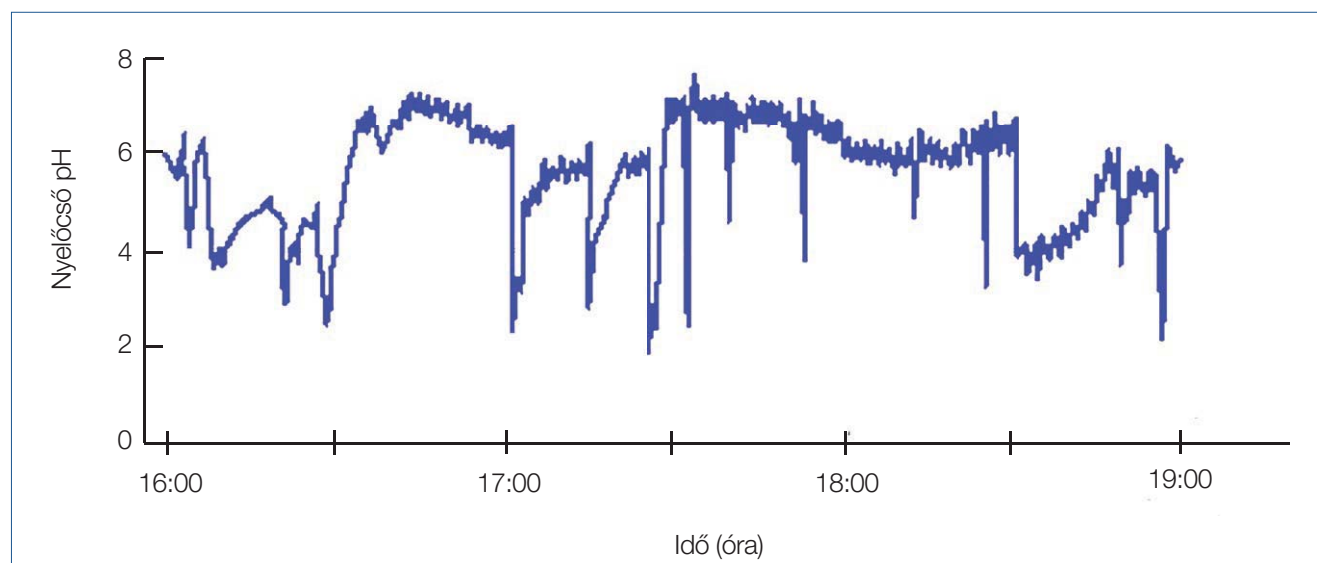
Ezért alvás közben a nyelőső jóval vulnérabilisabb lesz a gyomorsav hatására az alacsonyabb nyelési szám, a csökkent nyálmenyiség és megváltozott Ph, továbbá a csökkent perisztaltika miatt, amely megnöveli a gyomorsavnyálkahártya érintkezési időt.

Gastrooesophagealis refluxbetegség

A gyomor-nyelőső refluxbetegséget mind a cirkadián, mind az alvás során kialakuló tényezők befolyásolják, és ezek alapján megkülönböztetjük az éjszakai refluxot a nappali refluxtól (15).

A cirkadián ritmus és az alvás stádiumok alatti állapot csökkenti a reflux epizódok elleni védekezést. Az alvás közben fellépő reflux események az ébrenlét eseményeivel összehasonlítva ritkábbak, de a csökkent nyelőső-clearance miatt lényegesen hosszabb érintkezési idővel rendelkeznek (1-2. ábra). A nyálkahártya-károsodás lehe-

2. ábra: Normál posztprandiális reflux



tősege jelentősen fokozódik olyan faktorok, mint a csökkent nyáltermelés (különösen a bikarbonát), a csökkent nyelési frekvencia, a csökkent LES-nyomás és a csökkent ébredési (arousal) reakciók, valamint olyan cirkadián-függő tényezők, mint a megnövekedett gyomorsav-termelés és a késleltetett gyomortartalom-ürítés következtében. A nyelőcső védőmechanizmusainak elvesztése és a nagyobb savexpozíció korrelál az oesophagitis és a nyálkahártya-károsodás kockázatával (16). Megjegyzendő, hogy egy fragmentált alvást követően, másnap éjjel jóval több refluxeseményt rögzítettek a pH-monitorizálás esetén (17).

A gyomor

A gyomor fő feladatai közé tartozik az elfogyasztott ételek savanyítása és az étel-bólusok duodenumba történő áramoltatása. A savszekréció segíti az organizmusok emésztőrendszerbe jutásának megakadályozását, és néhány fehérjét denaturál a könnyebb emésztés érdekében. Az ételek szabályozott áramlása a vékonybélbe segítheti a tápanyagok felszívódásának optimalizálását.

Az alvás és a cirkadián ritmus befolyásolja a savszekréciót és a gyomor motoros aktivitását. A savszekréció mértéke éjszakáról éjszakára nagymértékben változik, mégis 22 és 02 óra között kicsúcsosodva maximalizálódik, ami cirkadián befolyásolásra utal (3. ábra) (18). A vagotómián átesett embereknél ezt a csúcsot nem látják, jelezve a közvetlen paraszimpatikus hatást. REM-alvás során a savszekréció

gátlódik (19). Az ébrenléti gyomor pH-ját összehasonlítva, az értékek magasabbak voltak NREM-ben és még magasabbak a REM-alvásban (20). Érdekes módon a kutatók azt találták, hogy a nyombélfekélyben szenvedő betegek elvesztették ezeket a savszekréciós ritmusokat (19).

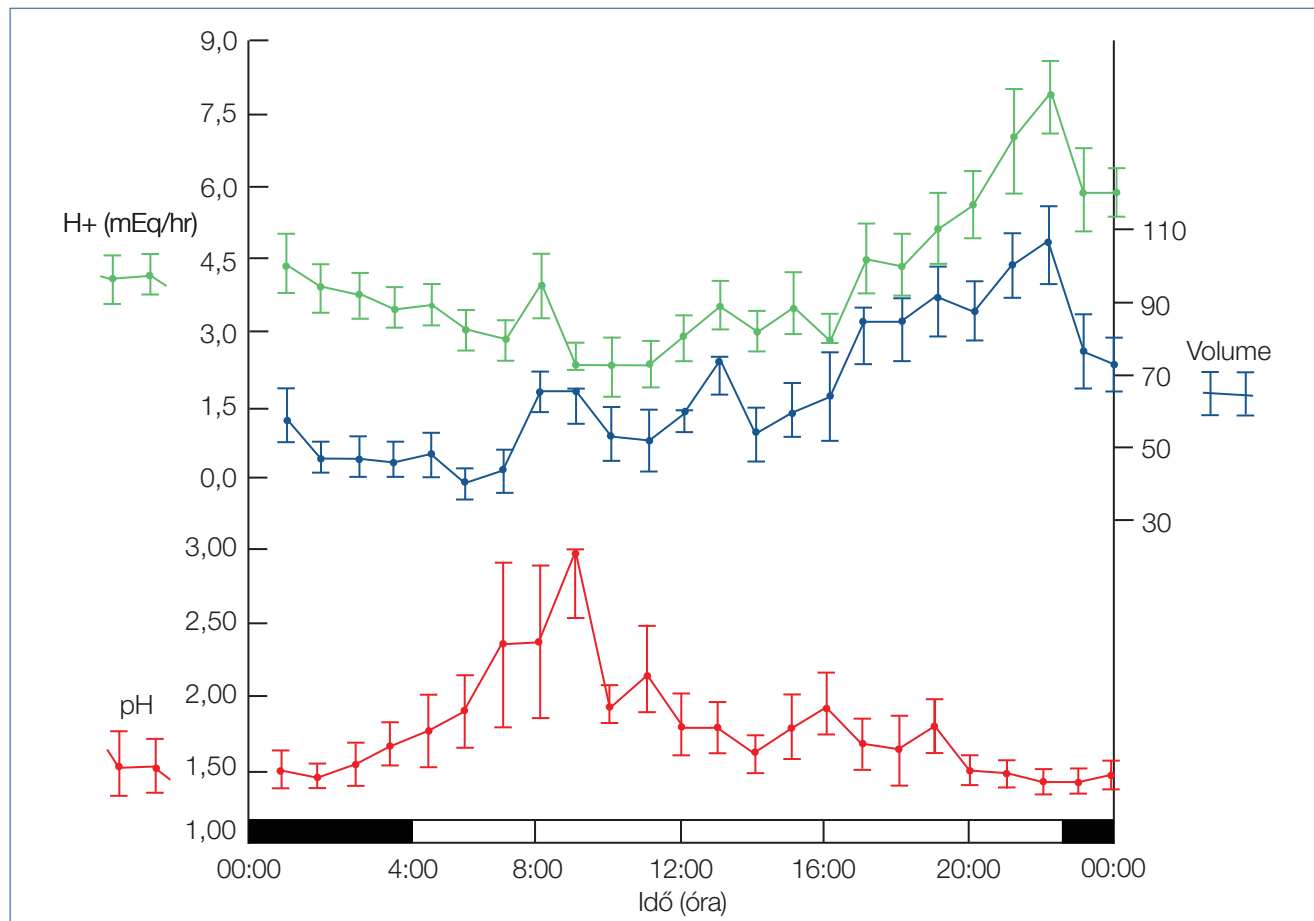
A nyombélfekélyek patogenezisének vizsgálata során folyamatos savtúltermelést igazoltak éjjel-nappal. A savszekréciós ritmus eltűnését a fekélyképződés egyik okaként feltételezik. A savtúltermelés kapcsolatos a krónikus *Helicobacter pylori* fertőzéssel. Ez az organizmus csökkenti a szomatostatinszintet, ami viszont lehetővé teszi a fedősejtek mennyiségének növekedését és a cirkadián mintázat nélküli sav túltermelését (21).

Ezeknél a betegeknél a savszekréció cirkadián ritmicitásának elvesztése megakadályozza a duodenális nyálkahártya teljes felépülését. Ezeknek a fekélyeknek a kezelése sikeresebb, ha antibiotikumokat protonpumpa-gátlóval együtt alkalmaznak a savszekréció csökkentésére és a nyálkahártya helyreállítására (22, 23). Ezek a fekélyek jobban gyógyulnak melatonin adagolása mellett (24).

A melatonin javíthatja a nyálkahártya regenerálódását. A melatonint a tobozmirigy mellett a gyomor és a nyombélnyálkahártya neuroendokrin sejtjei is termelik, segítve a belső óra (suprachiasmikus mag) szervi szinkronizálását, ideértve az étkezést és a myoelektrikus ritmust.

A melatonin gátolja a gyomorsav-felszabadulást, növeli a gyomor vérátáramlását és javítja a nyálkahártya-regene-

3. ábra: A savszekréció mértéke a nap folyamán



rációját. Azoknál a betegeknél, akiknél alacsonyabb mértékű a melatonin termelődése, a gyomor stresszfelekélyek gyógyulása hosszabb ideig tart. Ezekben a betegeknél az exogén melatonin javítja a nyálkahártya gyógyulását. Ez összefügg a melatonin antioxidáns tulajdonságaival (25). A melatonin szintén hatással van a nyálkahártya fejlődésére és a villus magasságra, a teljes nyálkahártya vastagságára és a sejtek mitózisára (26).

A gyomor motoros vezérlése a gyomor régióiként és az étkezési bolus típusa szerint is változik. A gyomor fundusa elsősorban a folyadékáramlást, míg az antrum a szilárd tápanyagok mozgását szabályozza. Noha ezek mindegyike eltérő mechanizmusokat alkalmaz az áramlás szabályozására, végül is a gyomortartalomnak a duodenumba kell áramolnia a további emésztés céljából. A gyomor motoros funkcióját veleszületetten egy gyomor-pacemaker vezérli, amely a simaizmok elektromos generátora a gyomor proximális nagygörcbületén. A gyomor motoros ciklusa két-négy hullám/perc, továbbítja a táplálékbulust a duodenum felé. A gyomor motoros ciklusának amplitúdója csökken a NREM-alvás során és visszatér a REM-alvás közben (27, 28). Ez az aktivitás cirkadián jelleget is ölt, hiszen köztudott az esti ébrenléti órákban a gyomorürülés lassú (29).

A vékonybél

A vékonybél elsősorban a tápanyagok felszívódásáért és az étkezési bolus vastagbél felé történő továbbításáért felelős. Nem találtak változást a tápanyagok felszívódásában alvás közben (30). Az intestinális motilitás a migrációs motoros komplex (MMC) manifesztációja. Időszakos összehúzódként indul meg a gyomorban és migrál a vastagbélbe. Számos szerző az MMC sebességének csökkenését találta a késő esti étkezést követően (31, 32).

Az alvásfüggő MMC időtartama hosszabb a menstruációs ciklus korai follikuláris fázisában (33). A kora esti alkohol fokozhatja a jejunum kontrakciójának amplitúdóját alvás közbe (34). A táplálék indukálta gasztrin, neurotensin,

YY-peptid és hasnyálmirigy-polipeptidek szekrécióját az alvás nem befolyásolja (30). Más exokrin funkciókat vizsgálva megállapították, hogy az amidáz kibocsátás növekszik, míg a proteáz kibocsátás nem változik alvás közben (35). Ezek a tanulmányok arra utalnak, hogy az alvás során az intestinalis motilitásra gyakorolt hatásokat megváltoztathatják más non-digestív endokrin, illetve más neurális hatások.

A vastagbél

Az emberi vastagbélnek két fő funkciója van: a víz abszorpciója és a bél anyagának átmeneti tárolása. A vastagbél motoros funkciója egy komplex, nem ciklikus esemény, amely független a kisebb méretű motoros összehúzódkóktól, amelyek a széket caudal felé mozgatják (36). Az ürülék kaudális irányba történő továbbításának és a kontinencia fenntartásának egymással ellentétes funkciói összehangolt motoros működést igényelnek. A vastagbél motilitása csökken az alvás során. Azok a colonkontrakciók, amelyek az ürüléket kaudal felé propagálják szignifikánsan csökkennek az éj folyamán és a lassú hullámú alvás során szinte meg is szűnnek. Bár a REM-alvás megnövekedett colon intralumináris nyomással jár, a propagáló kontrakciók frekvenciája hasonló a NREM 2-es fázishoz. Hasonlóan az ébrenléthez az átmeneti ébredések (arousal) szignifikánsan emelik a propagáló kontrakciókat a colon minden szegmensében (37, 38, 39).

A széklet tárolása, kontinenciája érdekében a rectum izmaiban és az anális sphincterben komplex ciklikus motoros aktivitás figyelhető meg. Ez az aktivitás leállítja colonhullámok aktivitását és retrográd propagációjú kontrakciós hullámokat produkál (40). Alvás közben a belső anális sphincter megtartja az aktivitását, függetlenül a külső sphincter aktivitásától, ami azt sugallja, hogy a két sphincter eltérő szabályozás kontrollja alatt áll (41, 42). Ezért az anális csatorna nyomása a végbélnyomás felett marad, így biztosítván az alvás során is a kontinenciát (43).

Irodalom

- Lowrey PL, Takahashi JS. Genetics of circadian rhythms in mammalian model organisms. *Adv Genet* 2011; 74: 175–230.
- Moszczyńska A, Murray BJ. Neurobiological aspects of sleep physiology. *Neurol Clin* 2012; 30: 963–985.
- Patton DF, Mistlberger RE. Circadian adaptations to meal timing: neuroendocrine mechanisms. *Front Neurosci* 2013; 7: 185.
- Lamont EW, Bruton J, Blum ID, Abizaid A. Ghrelin receptor-knockout mice display alterations in circadian rhythms of activity and feeding under constant lighting conditions. *Eur J Neurosci* 2014; 39: 207–217.
- Milano W, De Rosa M, Milano L, Capasso A. Night eating syndrome: an overview. *J Pharm Pharmacol* 2012; 64: 2–10.
- Sherman H, Genzer Y, Cohen R, Chapnik N, Madar Z, Froy O. Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *FASEB J* 2012; 26: 3493–3502.
- Spiegel K, Tasali E, Leproult R, et al. of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 253–261.
- Schneier LH, Pigman W, Hanahan L, Gilmore RW. Rate of flow of human parotid, sublingual, and submaxillary secretions during sleep. *J Dent Res* 1956; 35: 109–114.
- Lear CS, Flanagan JB Jr, Moorrees CF. The frequency of deglutition in man. *Arch Oral Biol* 1965; 10: 83–100.
- Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Haeberle B, Hogan WJ, Arndorfer RC. Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology* 1987; 92: 466–471.
- Castiglione F, Emde C, Armstrong D, et al. Nocturnal oesophageal motor activity is dependent on sleep stage. *Gut* 1993; 34: 1653–1659.

- Orr WC, Eisenbruch S, Harnish MJ, Johnson LF. Proximal migration of esophageal acid perfusions during waking and sleep. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 37–42.
- Stein HJ, Singh S, Demeester TR. "Efficacy" of esophageal peristalsis: a manometric parameter to quantify esophageal body dysfunction. *Dis Esophagus* 2004; 17: 297–303.
- Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980; 65: 256–267.
- Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 325–332.
- Orr WC, Johnson LF, Robinson MG. Effect of sleep on swallowing, esophageal peristalsis, and acid clearance. *Gastroenterology* 1984; 86: 814–819.
- Dickman R, Green C, Fass SS, et al. Relationships between sleep quality and pH monitoring findings in persons with gastroesophageal reflux disease. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 505–513.
- Moore JG. Circadian dynamics of gastric acid secretion and pharmacodynamics of H2 receptor blockade. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 618: 150–158.
- Stacher G, Presslich B, Starker H. Gastric acid secretion and sleep stages during natural night sleep. *Gastroenterology* 1975; 68: 1449–1455.
- Watanabe M, Nakazawa S, Yoshino J, et al. [A study of the relationship between nocturnal intragastric pH and sleep stages of peptic ulcer]. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1995; 92: 1241–1249. Japanese.
- Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 1842–1860.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.

A primer biliaris cholangitis (PBC) diagnosztikája és kezelése

Az Európai Májkutató Társaság Klinikai Gyakorlati Útmutatója nyomán

Balogh Boglárka dr.^{1,2*}, Pályu Eszter dr.^{1,2*}, Villám Bence^{1,2}, Sipeki Nóra dr.^{1,2}, Vítális Zsuzsanna dr.^{1,2}, Kovács György dr.^{1,2}, Tornai István dr.^{1,2}, Papp Mária dr.^{1,2}

Konzultáló szerzők: Christoph Schramm prof. dr.^{3,4}, Hunyady Béla prof. dr.^{5,6}, Szalay Ferenc prof. dr.⁷

Debreceni Egyetem, ¹Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék; ²Klinikai Központ, Ritka Májbetegségek Európai Referenciahálózata (ERN RARE-LIVER) Társult Centrum, Debrecen; ³University Medical Center Hamburg-Eppendorf, I. Department of Medicine, Hamburg, Németország; ⁴ERN RARE-LIVER Project Management, Hamburg, ERN.RareLiver@uke.de; ⁵Somogy Megyei Kaposi Mór Oktatókórház, Gasztroenterológiai Osztály, Kaposvár; ⁶Pécsi Tudomány Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs; ⁷Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
Correspondence: papp.maria@med.undibeb.hu

A primer biliaris cholangitis (PBC) egy krónikus gyulladással járó ismeretlen eredetű autoimmun cholestaticus májbetegség, amely kezeletlen esetben végstádiumú biliaris cirrózis kialakulásához vezet. A diagnózis a cholestaticus májenzimek emelkedett szintjén és ezzel egyidejűleg a szérumban kimutatható anti-mitochondriális (AMA) és/ vagy PBC specifikus antinukleáris antitestek (ANA) jelenlétén alapszik. A májbiopszia elvégzése a diagnózis felállításához ritka esetektől eltekintve nem szükséges. Az AMA-pozitivitás önmagában normál májenzimértékek esetén nem elégséges a PBC diagnózisának felállításához. A PBC a betegeknek mind a májbetegség progressziója (májcirrózis kialakulása), mind pedig tünetei révén (cholestaticus viszketés, sicca komplex, fáradtság) hatással van. A betegség klinikai megjelenése és lefolyása különböző lehet, ezért a betegek személyre szabott kezelésének és gondozásának biztosítása fontos élethosszig tartóan. A kezelés és a gondozás célja a végstádiumú májbetegség kialakulásának megelőzése és az ezzel összefüggő tünetek enyhítése. Az elsővonalbeli kezelésre az urzodeoxikólsav (UDCA) javasolt. Az orális obetikólsav- (OCA) kezelést feltételelesen jóváhagyták PBC-betegek kezelésére, UDCA-val kombinációban azon esetekre, akik nem megfelelően reagálnak az UDCA-ra, vagy monoterápiaként azon betegekben, akiknél UDCA-intolerancia észlelhető. Magyarországon társadalombiztosítási keretek között nem elérhető. A betegek májtranszplantációs előkészítése szükséges, ha a májcirrózis szövődményei alakulnak ki, vagy ha a betegség progrediál, mint pl. folyamatosan emelkedett bilirubinérték vagy MELD-pontszám >15, vagy súlyos, kezelésre nem reagáló viszketés jelentkezik. Minden PBC-s betegnél figyelembe kell venni, hogy fokozott osteoporosis-kockázat állhat fenn, ezért ennek szűrése és kezelése szükséges. Jelen összefoglaló az EASL klinikai gyakorlati útmutatója nyomán ismerteti a PBC-s betegek ellátásának strukturált, élethosszig tartó és egyéni megközelítését, amely keretet nyújt az ellátó hepatológusnak a diagnózis felállításához, a hatékony kezeléséhez és gondozásához. KULCSSZAVAK: primer biliaris cholangitis, diagnózis, prognózis, kezelés

Diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis (PBC) – Counsel of current clinical practice guidelines (CPG) of European Association for Study of Liver (EASL)

Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic cholestatic autoimmune liver disease of unknown origin, which can result in end-stage biliary cirrhosis without proper treatment. Diagnosis is based on elevated cholestatic liver enzymes and the presence of anti-mitochondrial antibody (AMA) and/ or PBC specific anti-nuclear antibody (ANA). Liver biopsy is not necessary to establish the diagnosis with a few exceptions.

*Mindkét első szerző azonos mértékben járult hozzá a munkához.

AMA positivity in itself, without elevated cholestatic liver enzymes, is not enough to establish the diagnosis of PBC. PBC can affect patients' quality of life with the progression of the liver disease (development liver cirrhosis), and also with the associated symptoms (cholestatic pruritus, sicca complex, fatigue). The clinical presentation and the disease course can vary thus the treatment and disease management should be tailored to the individual needs and should be lifelong. The primary goal of care is to prevent the progression to end-stage liver disease and to alleviate the associated symptoms. Recommended first-line treatment is ursodeoxycholic acid (UDCA). Oral obeticholic acid (OCA) was conditionally approved for the treatment of PBC. It can be prescribed in combination with UDCA for cases where treatment response for the first-line therapy was insufficient, or in monotherapy in case of UDCA-intolerance. In Hungary, OCA is not reimbursed for patients. Preparation for liver transplantation should be initiated when complications of the liver cirrhosis occur, or the markers of disease severity, like constantly elevated bilirubin level or MELD score >15, suggest advanced disease stage or when pruritus is severe or refractory to treatment. Higher risk for osteoporosis should be kept in mind when treating PBC patients, screening and treatment are essential parts of the care. This review covers the structured, lifelong and individual approach of clinical management for PBC patients, based on the latest EASL guideline, to provide help for the attending hepatologists with the establishment of diagnosis, delivery of effective treatment and patient care.

KEYWORDS: primary biliary cholangitis, diagnosis, prognosis, treatment

Bevezetés

A primer biliaris cholangitis (PBC; korábbi nevén primer biliaris cirrózis) (1) egy ritka, de fontos autoimmun cholestaticus májbetegség, amely világszerte előfordul, és túlnyomórészt nőket érint (2–5). Számos ismertetőjegye van, beleértve a cholestasist (epepangást), a specifikus antitestképződést: antimitokondriális antitestek (AMA) vagy specifikus antinukleáris antitestek (ANA), és a típusos májszöveti képet (krónikus, nem gennyes, granulomatosus, limfocitás, kis epeutakat érintő cholangitis). A betegség krónikus lefolyású és progresszív, idővel végstádiumú májbetegséget és ehhez társuló problémákat eredményezhet (6–8). Gyermekekben nem fordul elő (9, 10).

A betegség kialakulásához vezető tényezők kevésbé ismertek. A környezeti hatások, az immungenetikai és epigenetikai kockázati tényezőkkel együttesen, valószínűleg jelentős szerepet játszanak a PBC kialakulásában. Ezek krónikus immunmediált epeúti hámsérüléshez és később epepangáshoz, az epeutak mennyiségének csökkenéséhez, és a progresszív biliaris fibrosis kialakulásához vezetnek (11–13). Világszerte kb. 1000 negyven év feletti nőből 1 szenved PBC-ben (14). Az európai populációban a hozzávetőleges incidenciája 1-2/100 000 lakos/év. Általánosságban az említett incidenciája 0,3-5,8/100 000, a prevalenciája pedig 1,9-40,2/100 000 (15–17). A női dominancia pontos oka továbbra sem ismert (18). Epidemiológiai vizsgálatokkal a PBC kockázati tényezőiként azonosították a nyálkahártya-fertőzéseket (különösen a visszatérő húgyúti fertőzéseket) és a dohányzást.

A PBC a betegek mind a májbetegség progressziója (májcirrózis és végstádiumú májelégtelenség kialakulása, amely májátültetést tesz szükségessé), mind pedig a tünetei révén hatással van, és csökkenti a várható élettartamot. A PBC-vel kapcsolatos tünetek, mint a cholestaticus viszketés, a sicca komplex, a hasi diszkomfort és a fáradtság (19, 20) befolyásolják az életminőséget (QoL, quality

of life). Nyugtalanláb-szindrómáról, álmatlanságról, depresszióról és kognitív diszfunkcióról is beszámoltak. Az élethosszig tartó kezelés célja a progresszív májbetegség feltartóztatása, és a kórképpel összefüggő, a beteg életminőségét rontó tünetek enyhítése. A betegség klinikai megjelenése és lefolyása különböző lehet, éppen ezért fontos a progresszió szempontjából a magas és alacsony kockázatú betegségforma megkülönböztetése, amely az ursodeoxikólsavra (UDCA) (elsővonalbeli kezelési lehetőség) adott terápiás válasz értékelésével lehetséges (21).

A jelenlegi nemzetközi regisztertanulmányok szerint az UDCA-val kezelt betegek tíz éves túlélése megközelíti a 80%-ot, ugyanakkor a kezeletlen PBC-ben szenvedő betegek átlagos élettartama ~9-10 év a betegség diagnosztizálásától számítva (22). A tünetmentes betegekben jobb, akár 16 év is lehet a medián túlélés (23), amely mutatja a betegséggel kapcsolatos kockázat heterogenitását.

A PBC-s betegek ellátása során fontos az életre szóló és egyénre szabott megközelítés.

A PBC diagnosztikájának felállítása

Az epepangás (cholestasis) diagnosztikus megközelítése

A PBC gyanúját elsőként a laborértékekben észlelt krónikus cholestasis veti fel, ugyanis a betegség akár hónapokon vagy éveken keresztül is tartóan tünetmentes lehet. Az epepangás krónikusnak tekinthető, ha több mint 6 hónapja áll fenn (24). Korai biokémiai markerek közé tartozik az emelkedett szérumszintű alkalikus foszfatáz (ALP) és gamma-glutamil-transzpeptidáz (GGT), amelyet előrehaladottabb stádiumban konjugált hyperbilirubinaemia követ. Ritkán korai jelként csak GGT-emelkedés észlelhető önmagában és az ALP-szint normális. Az ALP és/vagy a GGT-emelkedés mértékének alsó küszöbértékére vonatkozóan az EASL CPG nem fogalmaz meg javaslatot. Ugyanakkor már viszonylag szerény $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ -emelkedés is utalhat PBC-re (CS-sel folytatott személyes

1. táblázat: Az intra- és extrahepatikus cholestasis differenciáldiagnózisa felnőttekben**Hepatocelluláris cholestasis**

- Alkoholos és nem-alkoholos steatohepatitis
- Jóindulatú infiltratív betegségek (amiloidózis, szarkoidózis)
- Gyógyszer-indukálta cholestasis (DILI, cholestaticus forma)
- (Monogénes) genetikai betegségek (pl. jóindulatú visszatérő intrahepatikus cholestasis 1-3 típus, progresszív familiáris intrahepatikus cholestasis 1-3 típus, intrahepatikus terhességi cholestasis, perzisztáló hepatocelluláris szekretoros elégtelenség, eritropoetikus protoporfiria)
- Rosszindulatú betegségek általi infiltráció
- Noduláris regeneratív hiperplázia
- Paraneoplasztikus (Hodgkin-betegség, vesesejtes karcinóma)
- Szepszis
- Teljes parenterális táplálás
- Vaszkuláris betegségek (pl. *Budd-Chiari-szindróma*, szinuszoidális obstrukció szindróma, pangásos hepatopátia)
- Vírushepatitisz, cholestaticus forma

Cholangiocelluláris/ biliaris cholestasis

- Autoimmun májbetegségek:
 - Primer biliaris cholangitis
 - Primer szklerotizáló cholangitis
 - IgG4-asszociált cholangitis
- Szekunder szklerotizáló cholangitis, pl. epeúti kövesség, iszkémia (sokk, politrauma, intenzív osztályos ellátás), teleangiectasia, vasculitis, fertőző betegségek (AIDS vagy egyéb immunhiány) következtében
- Cisztás fibrózis
- Gyógyszer-indukálta cholangiopathia („gyógyszer-indukálta májkárosodás”)
- „Duktális lemez rendellenességek”: von Meyenburg-komplexek (biliaris hamartómák), *Caroli-szindróma*, veleszületett májfibrózis
- Graft versus host betegség
- Idiopátiás ductopenia
- Langerhans-sejtes hisztiocitózis

megbeszélés nyomán). A krónikus cholestasist a PBC-n kívül számos egyéb, az epeutakat érintő intrahepatikus vagy extrahepatikus kórkép is okozhatja, illetve a károsodott epeképződés hepatocelluláris és cholangiocelluláris formái is (1. táblázat). A kivizsgálás során tehát minden esetben egy komplex, klinikai, biokémiai és képalkotó diagnosztikai vizsgálóeljárásokból álló algoritmust célszerű követni (1. ábra). A biokémiai markerekkel kapcsolatosan fontos tudni, hogy a szérumban ALP több helyről származhat (mint pl.: máj, béltraktus, csont, vagy placenta). Ebből adódóan, ALP-emelkedést nemcsak a cholestaticus májbetegségek okozhatnak, hanem gyors csontnövekedés gyermekekben, extrahepatikus betegségek (mint pl.: csontbetegségek – Paget-kór, csontáttétek, osteoporosis), D-vitamin-hiány vagy terhesség is. A klinikai gyakorlatban az emelkedett szérumban ALP máj eredetét támogatja az egyidejűleg emelkedett GGT (vagy 5'-nukleotidáz) és/vagy konjugált bilirubinszint. Lehetséges a különböző eredetű ALP-izoformák differenciálása is elektroforézissel, amennyiben annak forrása nem nyilvánvaló. A gyermekgyógyászati gyakorlatban a szérumban GGT-t az epepangás jobb markerekként tartják, mint az ALP-t.

A betegek cholestasis miatti kivizsgálása során alkalmazandó algoritmus hat lehetséges lépésből áll:

1. Vírushepatitisek kizárása;
2. Kórtörténet, fizikális vizsgálat, hasi ultrahang;
3. Immunszerológiai vizsgálatok;

4. Kiterjesztett képalkotó vizsgálatok;

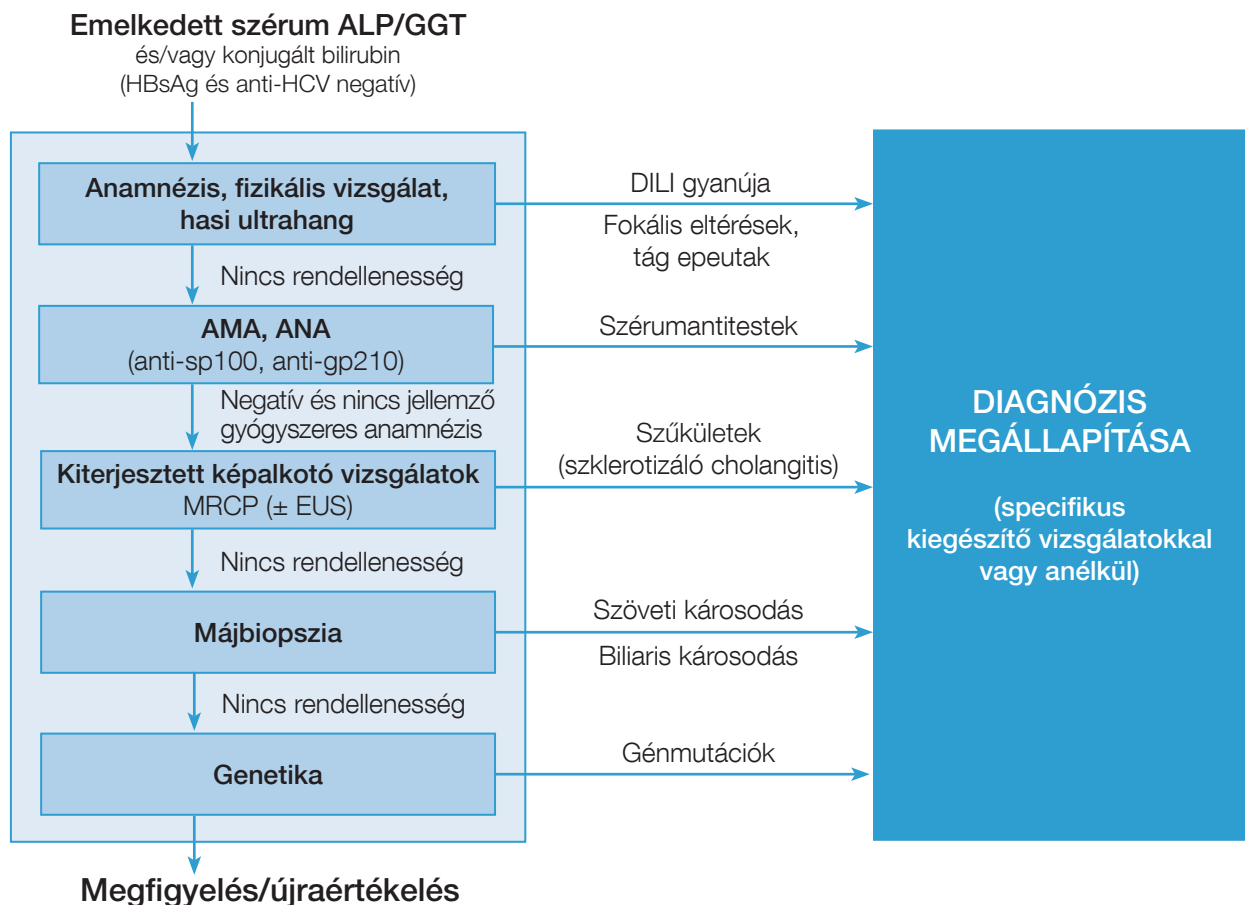
5. Májbiopszia és

6. Genetikai vizsgálatok (1. ábra).

Gondos anamnézisérvétel szükséges (személyes, szociális, utazási és családi) (24). Fontos a PBC-hez kapcsolódó társbetegségek felismerése, amelyek a következők lehetnek: autoimmun Hashimoto-thyreoiditis, sicca szindróma (száraz szem, száraz száj), cöliákia, vagy szisztémás szklerózis. Gyulladásos bélbetegséghez a primer szklerotizáló cholangitis (PSC) társul gyakran. A kórtörténetben szereplő intenzív osztályos kezelés és/vagy súlyos politrauma másodlagos szklerotizáló cholangitishoz vezethet; immunglobulin (Ig)G4 asszociált cholangitist festékekkel, gázolajjal és más olajtermékekkel vagy ipari gázokkal való hosszú távú érintkezést követően figyeltek meg. A gyógyszeres anamnézisnek nemcsak a jelenleg szedett vagy korábban felírt gyógyszereket kell tartalmaznia, hanem a gyógynövénytartalmú készítményeket, illetve más gyógyászati termékeket és bármely típusú szerhasználatot is (mint pl. anabolikus szteroid, hashajtók), valamint az alkoholfogyasztást és a dohányzást is. Gyógyszer-indukálta májkárosodás (DILI) esetén a betegek kb. 30%-ánál figyelhető meg cholestaticus májenzim-emelkedés (24). Az antibiotikumok, mint az amoxicillin/klavulánsav és a trimetoprim/szulfamethoxazol, az anabolikus szteroidok vagy az azathioprin potenciálisan károsító tényezők lehetnek (25). Ha ezen gyógyszereket a

1. ábra: A krónikus cholestasis klinikai, biokémiai és képalkotó diagnosztikus vizsgálatainak algoritmus

A betegek kivizsgálása során alkalmazandó algoritmus hat lehetséges egymás utáni lépésből áll, amelyekkel a cholestasisban szenvedő betegek esetén biztonságosan elérhető a végleges diagnózis, lehetővé téve az azonnali beavatkozást is. Az egyes lépések szerinti vizsgálatokra akkor van szükség, ha előtte nem született diagnózis.



ALP = alkalikus foszfatáz; AMA = antimitokondriális antitest; ANA = antinukleáris antitest; DILI = gyógyszer-indukálta májkárosodás; EUS = endoszkópos ultrahang; GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz; HBsAg = hepatitis B surface antigén; MRCP = mágneses rezonancia kolangiopankreatográfia

cholestasis észlelése előtt 5-90 napos periódusban kezdte el szedni a beteg, akkor ezeket el kell hagyni (ha eddig még nem hagyta el), és követni kell a cholestasis mértékének változását. DILI kockázatának becslésében a Roussel Uclaf oksági elemző pontrendszer, illetve a National Institute of Health weboldal (<http://livertox.nih.gov>) segíthet. Korábbi műtéteket, transzfúziókat szintén tisztázni szükséges. A fizikális vizsgálatnak ki kell terjednie a máj- és lépmeagnagyobodás, valamint az előrehaladott májbetegség extrahepatikus jeleinek azonosítására. A hasi ultrahang az első ajánlott képalkotó vizsgálat minden betegnél a mechanikai epeúti elzáródás, a szövetszaporulat (a májban, vagy azon kívül) és az epehólyag/nagy epeúti eltérések kizárására. Normál hasi ultrahanglelet esetén az intrahepatikus cholestasis diagnózis a legvalószínűbb.

Akiknél krónikus intrahepatikus cholestasis áll fenn, következő diagnosztikus lépésként szerológiai vizsgálatot szükséges végezni: szérum AMA- és PBC-specifikus ANA

[immunfluoreszcens és/vagy specifikus anti-sp100/anti-gp210 antitestek vizsgálata Western-blott vagy enzimhez kötött immunoszorbens assay (ELISA) technikával] (26, 27). Az AMA korlátozott specificitású lehet akut májkárosodás esetén (28), azonban PBC-re jóval szenzitívebb és specifikusabb tisztázatlan eredetű krónikus cholestasis esetén. AMA-pozitivitás cholestasis jelenléte nélkül, egészséges egyéneknél is előfordulhat (legfeljebb 1/1000) (29, 30). Cholestasis esetén a kiterjesztett képalkotó vizsgálatok, mint a mágnesesrezonancia kolangiopankreatográfia (MRCP) biztonságos és pontos képalkotó vizsgálati eljárás az intra- és extrahepatikus epeutak vizsgálatára, amennyiben azt tapasztalt szakember végzi (24). A primer vagy szekunder biliaris cholangitis diagnózisához alapvető az intra- és/vagy extrahepatikus szűkületek és tágulatok észlelése. Különösen a disztális epeutak esetében az endoszkópos ultrahang (EUS) az MRCP-vel klinikailag egyenértékű az epeúti kövek és az extrahepatikus elzáródást okozó eltérések észlelésében.

Májbiopsziát indokolt végezni, ha a fent összefoglalt diagnosztikus lépésekkel nem igazolható a krónikus intrahepatikus cholestasis oka, de nem jelentős aktivitású, nem előrehaladott stádiumú, nem progresszív esetekben mérleghető a követés, és a fenti vizsgálatok időszakos ismétlése is (a szerzők véleménye). Májbiopszia esetén a megfelelő minőségű biopsziának legalább 11 portális mezőt kell tartalmaznia. A biopsziás eredmények a következőképpen osztályozhatók:

1. Rendellenességek, amelyek érintik az epeutakat, mint a krónikus nem-gyulladásos cholangitis vagy fibrotizáló cholangitis, illetve a kevésbé gyakori cholangiopathiák (2. táblázat).
2. Rendellenességek, amelyek nem érintik az epeutakat, mint például a különböző tárolási betegségek, az infiltráló vagy gyulladásos májbetegségek, a noduláris regeneratív hiperplázia, a pelyosis hepatitis, a sinusoidok kitágulása és a különböző etiológiájú májcirrózisok.
3. Hepatocellularis cholestasis minimális szövettani eltérésekkel vagy azok nélkül, ahogyan az a jóindulatú, visszaterő intrahepatikus cholestasisnál (BRIC), az ösztrogén vagy anabolikus szteroidkezelésnél, szepszisben, teljes parenterális táplálás vagy paraneoplasia esetén megfigyelhető.

Légvégül pedig, genetikai vizsgálat végezhető erre specializálódott laboratóriumban, amely akkor jön szóba, ha minden egyéb diagnózis kizárásra került, és a családi anamnézis, a klinikai tünetek, a biokémiai és képalkotó vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy monogénes cholestaticus kórkép áll a háttérben. Számos, epepangással járó genetikai szindróma került leírásra (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=cholestasis>).

2. táblázat: Az epeútkárosodás differenciál-diagnóza a májbiopszia szövettani vizsgálata után

Non-szuppuratív cholangitis
<ul style="list-style-type: none"> • Primer biliaris cholangitis • Primer szklerotizáló cholangitis • Autoimmun hepatitis • Gyógyszer-indukálta májkárosodás • Sarcoidosis • ABCB4-hiány
Fibrotizáló obliteratív cholangitis
<ul style="list-style-type: none"> • Primer szklerotizáló cholangitis • Szekunder szklerotizáló cholangitis • IgG4-asszociált cholangitis • Sarcoidosis • ABCB4-hiány
Egyéb cholangiopathiák
<ul style="list-style-type: none"> • Rosszindulatú cholangiopathia • Lymphoma • Szisztémás mastocytosis • Neutrofil cholangitis • Eozinofil cholangitis • Langerhans-sejtes hystiocytosis

A PBC kezdeti diagnosztikája

Klinikai és biokémiai eltérések

Perzisztáló cholestasisra utaló laboreltérések vagy tünetek, mint pl. viszketés vagy gyengeség esetén fel kell vésztődni a PBC esetleges fennállásának. A PBC-s betegek jellemző a kóros szérumszintű ALP-érték, amely az epeutak számának csökkenésével és a betegség progressziójával hozható összefüggésbe. A PBC másik biokémiai jellemzője az immunglobulin-koncentrációk, különösen az IgM emelkedése (31). PBC-s betegeknek a szérumszintű transzaminázok szintén emelkedettek lehetnek aszpartát-aminotranszferáz (AST/ GOT) és alanin-aminotranszferáz (ALT/ GPT), amelyek a májparenchyma gyulladásának és nekrozisának mértékét tükrözik, különösen, amikor IgG-emelkedéssel társul (32–34). Amennyiben az AST/ALT (GOT/GPT) arány >1, az zajló májfibrózis jele lehet, illetve a GGT-emelkedés már az ALP-emelkedés előtt észlelhető. A PBC progressziója során hyperbilirubinaemia alakul ki, a bilirubinszint jelentős emelkedése az előrehaladott betegség jellemzője. Az ezzel egyidejűleg csökkenő trombocitaszám, albuminkoncentráció és kolinészteráz- (KÉ) szint (ez utóbbi Mo-n rutinvizsgálat), illetve a nemzetközi normalizált ráta (INR) emelkedése a klinikailag szignifikáns májcirrózis kialakulását jelzi. Az epesavszintek meghatározása (bár nem rutinvizsgálat) szintén hasznos (a szerzők véleménye). A cholestasis a vérsírok szintjét is befolyásolja, a PBC-s betegek szérumszintű koleszterin értéke emelkedett, valamint fokozott a xanthoma és xanthelasma kialakulása. Ennek ellenére PBC-s beteg esetén nem számoltak be jelentősen emelkedett kardiovaszkuláris rizikóról (35, 36, 37).

Immunológiai markerek

A PBC diagnózisában kulcsfontosságú az AMA-pozitivitás, amelynek célpontja a piruvát-dehidrogenáz komplex E2-alegysége (PDC-E2), amely a mitokondrium külső membránrétegében található. Számos AMA-szubtípus került azonosításra (M1-9), amelyek közül az M2, M4, M8 és M9 mutat kapcsolatot a PBC-vel. Manapság ezen epitópokat lefedő kombinált peptideket tudnak előállítani és a szolid fázis tesztekben alkalmazni (38). AMA-pozitivitás a PBC-s betegek több mint 90%-ában megfigyelhető (39) (>1:40 titer az immunfluoreszcens-vizsgálat során). Az AMA-pozitivitás a PBC-re utal kóros, másképpen nem magyarázható májenzim-eltérések esetén, ugyanakkor az AMA-reaktivitás csak akkor elégséges a PBC diagnózisához, ha az kóros cholestaticus májenzim-eltérésekkel társul (17).

Az ANA-pozitivitás a PBC-s betegek megközelítőleg kb. 30%-ában figyelhető meg. Az ANA-mintázatok közül néhány specifikus PBC-re (>95%), de a szenzitivitásuk alacsony. Az immunfluoreszcens festéssel kimutatható magpontosított (sokpettyes mintázat [több nukleáris pont néven is ismert] anti-sp100 reaktivitásra utal) és a magmembrán-pontosított (anti-gp210 reaktivitásra utal) a betegek azon 5-10%-ában (a vizsgálati módszertől függően) hasznos segítség a PBC diagnosztikájában, akik egyébként AMA-negatívak (24, 39–42).

Képkalkotók

A PBC korai stádiumban nem okoz a májban olyan specifikus morfológiai elváltozást, amelyet képkalkotó vizsgálatokkal észlelni lehetne. Viszont a PBC gyanús betegek esetén mindenképp szükséges a hasi ultrahang elvégzése a cholestasis extrahepatikus okainak, illetve a máj daganatainak kizárása céljából. Más, krónikus májbetegségekhez hasonlóan a máj képkalkotó vizsgálata hasznos továbbá az előrehaladott betegség jeleinek azonosítására: fokális májléziók, portális hipertónia, lépmegnagyobbodás, ascites. A hilaris nyirokcsomók megnagyobbodása gyakori PBC-s betegekben.

Szöveti vizsgálat

A PBC krónikus, nem szuppuráló gyulladásként jellemezhető, amely körülveszi és károsítja az interlobuláris és szeptális epeutakat, amelyet „florid duktális léziók”-nak neveznek. Ez gyakran már a betegség korai stádiumában azonosítható. A gyulladással infiltrátum döntően T-limfocitákból áll, kevés B-limfocitával, makrofággal és eozinofil sejttel; epitelioid granuloma szintén megfigyelhető lehet. Az epeutak progresszív károsodása ductopeniához, gyulladáshoz és kollagénlerakodáshoz vezet, ez alapján a PBC négy stádiumát különböztetik meg (1–4) (Ludwig és Scheuer írta le). A 4-es stádium májcirrózis fennállását jelenti (43–45). A közelmúltban PBC esetén egy olyan új stádiumbeosztást javasoltak, amely a krónikus cholangitis és hepatitis aktivitásának felmérésén alapszik (46–48) és sokkal pontosabban jelzi előre a betegség 10 éves kimenetelét, különösen a májcirrózis és komplikációinak kialakulását (48).

Tekintettel a nagy specificitású szerológiai markerekre, májbiopszia elvégzése általában nem szükséges a diagnózis felállításához; azonban továbbra is alapvető vizsgálat PBC-specifikus antitestek hiánya esetén, valamint a differenciáldiagnosztikában, pl. amennyiben AIH vagy nem-alkoholos steatohepatitis (NASH) együttes fennállása gyanítható. A májbiopszia lehet indokolt továbbá egyéb társbetegségek (szisztémás/extrahepatikus) fennállása esetén is. Mindamelllett a májbiopszia hasznos lehet olyan betegekben, akiknél az UDCA-kezelésre adott válasz nem megfelelő; a szövettani elváltozások jellemzése és mennyiségi meghatározása segíthet felderíteni a kezeléssel szembeni rezisztencia hátterében álló esetlegesen kezelhető okokat is (49, 50).

Kockázatbecslés PBC esetén

A PBC még UDCA-kezelésben részesülő betegek esetén is progresszivitást mutathat, és a májjal összefüggő szövődmények kialakulását és a halálozás magasabb kockázatát (51–53). Éppen ezért, a diagnózis felállítását követően minden beteg esetében fel kell mérni a progresszív betegség lefolyás kockázatát (2. ábra). A klinikai gyakorlatban ennek az első és legfontosabb alkalmazási területe a másodvonalbeli terápiára szoruló betegek kiválasztása, mind a rutinellátás során, mind pedig az elérhető terápiás kutatások során. A második, hogy a kockázatbecsléssel a klinikai vizsgálatokban lehetőség adódik a beválogatásakor a betegek közötti prognosztikai különbségek kiegyenlítésére. Jelenleg a betegség lefolyás szempontjából a kockázati csoportok kialakításának két megközelítése:

1. az UDCA-kezelésre adott biokémiai válasz felmérése;
2. a betegség felfedezéskori stádiumának megállapítása (korai vagy előrehaladott).

A kezelés hatékonyságának lemérése az UDCA-kezelés indításától számított 12. hónapnál javasolt, de újabb irodalmi adatok szerint a 6. hónapnál végzett felmérés ugyanolyan hatékonyságú (54). Diszkrét bináris változókon alapuló kvalitatív, vagy folyamatos paraméterekből számolt kvantitatív pontrendszerek használhatók (3. táblázat). A legtöbb vizsgálatban a betegek 25-50%-ában találtak nem megfelelő biokémiai választ UDCA-ra, attól függően, hogy melyik definíciót használták (54, 55). A nemzetközi megegyezés szerint az UDCA-ra adott válasz megítélésére használt két legfontosabb paraméter az ALP és a totálbilirubin (7) (kvalitatív bináris határozókat tartalmazó modellek). A dichotóm kritériumokon alapuló prognosztikai eszközök egyszerűek és a klinikai gyakorlatban könnyen használhatók, mint pl. a Paris-I/II kritérium, amelyek jelentős szétválasztó erővel is bírnak. Az újonnan kifejlesztett folyamatos pontrendszerek azonban egyesítik mind a kezelésre adott választ, mind a betegség súlyosság paramétereit (56, 57) (a Globális PBC Kutatócsoport [<http://www.globalpbc.com/globe>] és az Egyesült Királyság-PBC [UK-PBC] konzorcium [www.uk-pbc.com] pontrendszerei), így a halálozás vagy a májtranszplantáció szükségességének a becslésében megbízhatóbbak, mint a Paris-I kritérium, amelynek a bináris modellek közül a legjobb a teljesítőképessége (58). A Paris-I kritériumokhoz képest a GLOBE-pontrendszer a betegek alacsony- és magas kockázatú csoportba sorolásának pontosságát mintegy 10%-kal növeli (56). A GLOBE-pontrendszer alapján, az UDCA-val kezelt betegek mintegy 40%-ánál alacsonyabb a várható transzplantációmentes túlélés az egészséges egyénekhez viszonyítva (56). Hasonló adat az UK-PBC-pontrendszer esetén nem áll rendelkezésre.

A szerzők a klinikai gyakorlatban az UDCA-kezelésre adott válasz értékelésére a diszkrét bináris változókon alapuló kvalitatív pontrendszerek közül a Paris-II kritériumokat használják (57), azaz elégtelen terápiás válasznak tekintik, amennyiben az 1 éves UDCA-kezelést követően az ALP $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ vagy AST/GOT $\geq 4,5 \times \text{ULN}$ vagy bilirubin $> 17,1 \mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl). Ugyanakkor az UDCA-ra adott válaszhoz tartozó ALP-szintet befolyásolja maga a kiindulási ALP-szint is. Minél nagyobb a csökkenés, annál kedvezőbb a prognózis; a legalább 60%-os csökkenés a kiindulási ALP-értékhez képest azonban mindenképpen kívánatos és már elfogadhatónak tartható (ez utóbbi CS véleménye). A folyamatos pontrendszereknek a mindennapi klinikai gyakorlatban való használata nehézkes, és ritkán használják csak. Leginkább úgy lenne reális az alkalmazásuk, ha az orvosinformatikai rendszerbe beépítésre kerülnének, és az aktuális vizit során automatikusan kalkulálnának.

A kiindulási betegségstádium vonatkozásában a korai, vagy előrehaladott betegség meghatározása az alábbiak alapján történhet:

1. szövettani eredmény (amennyiben a biopszia elérhető)
 - hiányzó vagy mérsékelt fibrózis szemben a bridging fibrózissal vagy cirrózissal;
2. tranziens elasztográfiás vizsgálat eredménye – az LSM $\leq 9,6 \text{ kPa}$ szemben $> 9,6 \text{ kPa}$;

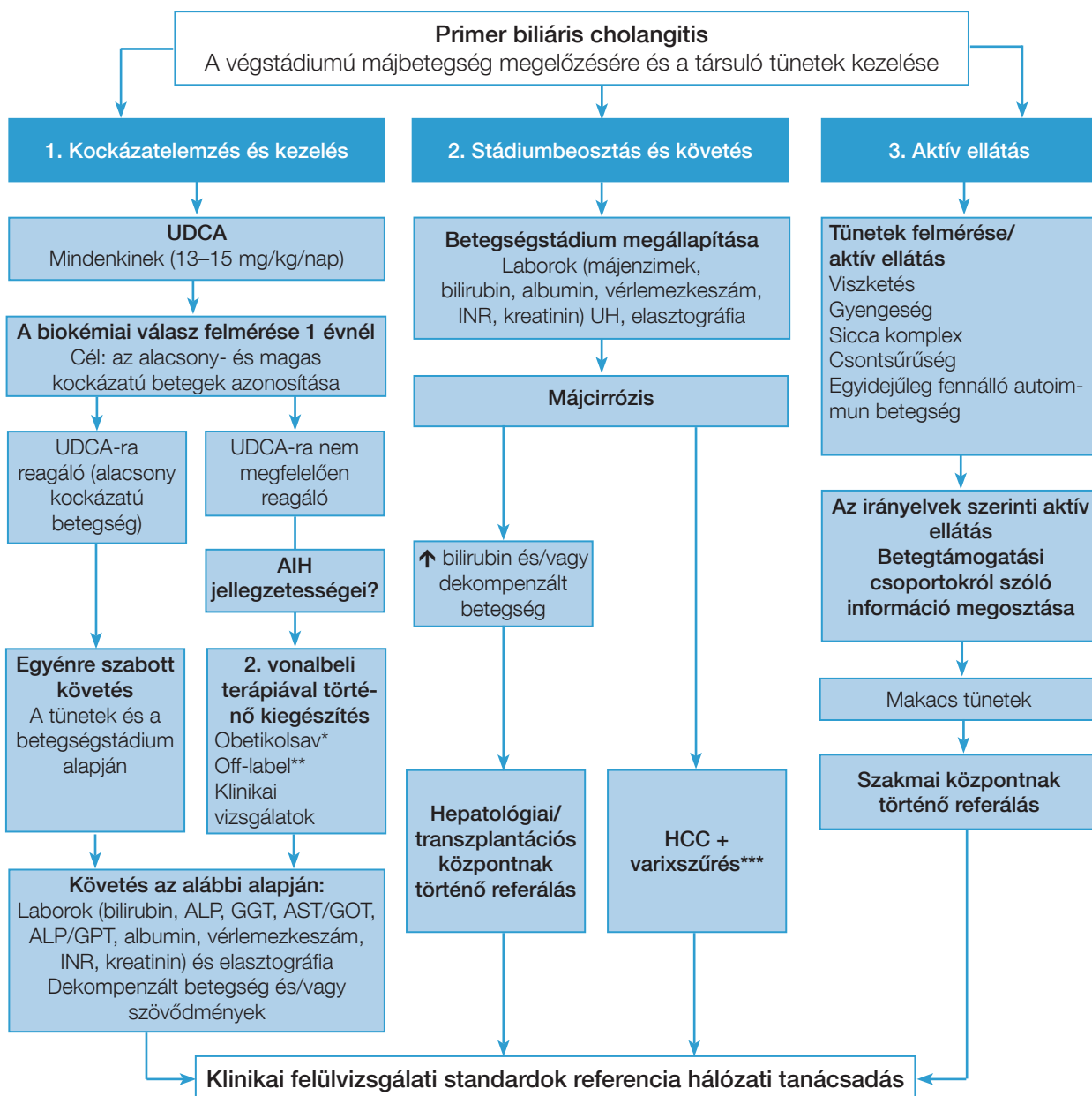
3. szérumbilirubin- és albuminértékek – mindkét paraméter normális, szemben legalább az egyik paraméter káros értékével.

Diagnosztizált májcirrózis esetén a Child-Pugh (CP) score és/vagy a MELD-score rögzítése minden vizit kapcsán ajánlható (a szerzők javaslata).

A tranziens elasztográfiával (FibroScan) történő májtömöttség-mérés (liver stiffness measurement, LSM) az egyik legmegbízhatóbb módszer PBC-s betegekben a májcirrózis vagy a súlyos fibrózis (azaz bridging fibrózis) észlelésére (59–61). A >9,6 kPa LSM-értékek esetén 5× nagyobb a dekompenzált májbetegség kialakulásának, a májtranszplan-

2. ábra: A primer biliaris cholangitis (PBC) kezelésének és gondozásának algoritmus

A PBC-ben szenvedő betegek kezelése és gondozása egész életre szól. Három „pillére”: a) progresszív májbetegség kockázatának felmérése, és ezen alapuló kezelés; b) stádiumbeosztás, és ezen alapuló követés; és c) társuló tünetek felmérése és aktív kezelése. Az ellátást mindig egyénileg, a beteghez és az egészségügyi ellátó környezethez kell igazítani. Amennyiben AIH karekterisztika megállapítható, ennek megfelelő kezelés szükséges (szteroid/budezonid, azathioprin).



* megfelelő dózisban, csak kompenzált májműködés mellett adható;

** Pl. Fibrátok, budezonid. csak kompenzált májműködés mellett adható; ***ezekre vonatkozó szakmai ajánlásoknak megfelelően

AIH = autoimmun hepatitis; ALP = alkalikus foszfatáz; ALT/GPT = alanin-aminotranszferáz/glutamát-piruvát-transzamináz;

AST/GOT = aszpartát-aminotranszferáz/ glutamát-oxálacetát-transzamináz; GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz;

HCC = hepatocelluláris karcinóma; INR = nemzetközi normalizált ráta, UDCA = urzodeoxikólsav; UH = ultrahang

táció szükségességének vagy az elhalálozásnak a kockázata 5 éves intervallumban (56). Emellett a romló LSM-érték nagyobb mértékben jelzi a betegség várható kimenetelét, mint az LSM értéke önmagában (56). A tranzien elasztográfiát javasolják a betegségprogresszió ellenőrzésére PBC-ben, azonban több adatra van még szükség az optimális prognosztikai küszöb és az ismételt vizsgálatok közötti időintervallum megállapítására (59). Erre a kérdésre az ERN Rare Liver R-Liver Research Registry a jövőben adhat majd választ. A regiszterbe prospektíven beválasztásra kerülő PBC-betegek esetén tudományos céllal évente történik tranzien elasztográfiás vizsgálat. A szerzők a saját klinikai gyakorlatukban, az erőforrások optimalizálását is figyelembe véve az alábbiak szerint végzik az ellenőrző tranzien elasztográfiát a betegség követése folyamán: az F0-2 kiindulási stádiumok esetén amennyiben az első 1-2 évben az LSM kPa-értékben nincs szignifikáns változás és a beteg betartja az előírt gyógyszeresedési javaslatot, valamint az UDCA-kezelés stabil, akkor elegendőnek tartják a 2-3 évente történő ellenőrzést. (Ez megegyezik CS személyes véleményével is.) Amennyiben azonban a diagnózis felállításkor F3-4 stádium igazolódik, évente történik ellenőrzés, az LSM kPa-érték változásának követésére és a progresszió időben történő felismerésére. Amióta a szövettani mintavételt nem ajánlják a diagnózis felállításához, és a tranzien elasztográfia kényelmes lehetőségként használható a májcirrózis vagy a súlyos fibrózis észlelésére, a máj szövettani vizsgálata korlátozott értékű a PBC prognózisának megítélésében. Az előrehaladott szövettani stádiumok azonban következetesen rossz prognózissal társulnak (33, 53, 63–65).

Az LSM-mérésre egyéb noninvazív eszközös vizsgálatok is léteznek, mint az akusztikus lökéshullámon alapuló képalakítás (acoustic radiation force impulse (ARFI), amely point shear wave elasztográfia [pSWE] néven is ismert), valamint

a szuperszonikus nyírshullámmal működő elasztográfia (2D-shear wave elasztográfia [2D-SWE]) (59). Krónikus vírushepatitisekben számos vizsgálatban bizonyították, hogy a májfibrózis stádiummeghatározásában a 2D-SWE azonos értékű vagy jobb a tranzien elasztográfiához viszonyítva. PBC-ben eddig mindössze két tanulmány ismert, amelyben a 2D-SWE-módszer diagnosztikus hatékonyságát vizsgálták a májfibrózis stádiummeghatározásában. *Yan et al.* (2019) a jelentős fokú fibrózis (F2), a súlyos fibrózis (F3) és a cirrózis (F4) küszöbértékének a következőket találta PBC-s betegekben: 10,7 kPa, 12,2 kPa, 14,1 kPa. (66) *Zeng et al.* (2013) PBC-s és AIH-s betegekből álló kohorszában a 9,7 kPa, 13,2 kPa, 16,3 kPa voltak az F2-F3-F4 fibrózisstádiumok alsó küszöbértékai (67). ARFI/pSWE esetén egy vizsgálat történt, amibe PBC-s és AIH-es betegeket is bevontak (68). Ezekben a tanulmányokban a szövettani vizsgálat eredményét tekintették referenciastandardnak és nem történt direkt összehasonlítás tranzien elasztográfiával. PBC-s betegekben a tranzien elasztográfiával történő májtömöttség-mérés a 8,8 kPa, 10,7 kPa, 16,9 kPa értékeket találta a jelentős fokú fibrózis (F2), a súlyos fibrózis (F3) és a cirrózis (F4) küszöbértékének (59). Számos egyéb paraméterrel kapcsolatosan is közöltek olyan adatokat, miszerint előre jelezhetik a PBC-s betegek kezelésre adott választ és a progresszív betegség lefolyást, azonban ezek alkalmazhatósága általában korlátozott és további megerősítésük szükséges.

A különféle demográfiai jellemzők közül az életkor és a nem emelhető ki. A fiatalabb életkorban (<45 év) jelentkező betegség gyakran tünetes és kevésbé reagál UDCA-kezelésre (6). Ez összefüggésben van a fiatalabb életkori kategóriában diagnosztizáltaknál megfigyelhető, elsősorban a májbetegséggel összefüggő magasabb halálozási aránnyal. Ezzel szemben az idősebb korban diagnosztizált betegek halála inkább a nem-májbetegséggel kapcsolo-

3. táblázat: Az urzodeoxikólsav (UDCA) kezelésre adott válasz értékelése primer biliaris cholangitisben (PBC)

Kvalitatív bináris definíciók	Idő (hónap)	Elégtelen terápiás válasz
Rochester (218)	6	ALP $\geq 2 \times$ ULN vagy Mayo-pont $\geq 4,5$
Barcelona (52)	12	ALP $\leq 40\%$ -os csökkenése és ALP $\geq 1 \times$ ULN
Paris-I (53)	12	ALP $\geq 3 \times$ ULN vagy AST/GOT $\geq 2 \times$ ULN vagy bilirubin $> 1 \times$ ULN
Rotterdam (55)	12	Bilirubin $\geq 1 \times$ ULN és/vagy albumin $< 1 \times$ ULN
Toronto (219)	24	ALP $> 1,67 \times$ ULN
Paris-II (220)	12	ALP $\geq 1,5 \times$ ULN vagy AST/GOT $\geq 4,5 \times$ ULN vagy bilirubin $> 17,1 \mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl)
Ehime (221)	6	GGT $\leq 70\%$ -os csökkenése és GGT $\geq 1 \times$ ULN
Folyamatos pontrendszerek	Idő (hónap)	Pontozási paraméterek
UK-PBC (57)	12	Bilirubin, ALP és GOT/AST (vagy GPT/ALT) 12 hónapnál. Albumin és vérlemezkeszám a kiindulásnál.
GLOBE (56)	12	Bilirubin, ALP, albumin és vérlemezkeszám 12 hónapnál. Életkor a kiindulásnál.

ALP = alkalis foszfatáz; ULN = a normálérték felső határa; AST/GOT = aszpartát-aminotranszferáz/glutamát-oxalacetát-transzamináz; GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz

latos okokra vezethetők vissza (69). A férfinem a későbbi diagnózissal, a diagnóziskor észlelhető előrehaladottabb betegséggel mutat összefüggést, a UDCA-kezelésre adott válasz rosszabb, és a hepatocelluláris karcinóma (HCC) kialakulásának is magasabb a kockázata (6, 8, 70).

A fáradékonyság és a viszketés a PBC-s betegek több mint 50%-át érinti (22). Előrehaladottabb betegségben gyakoribbak a tünetek. A tünetek jelenléte önmagában rosszabb UDCA-ra adott választ, illetve rosszabb prognózist jelezhet (71, 72). Az irodalomban ugyanakkor nem találunk egységes adatokat arra vonatkozóan, hogy a tünetek mennyire befolyásolják a prognózist (22, 73). Leírtak egy korai ductopeniával járó PBC-variánst, amelyben a súlyos viszketés progresszív icterusos epepangással társul és nem reagál UDCA-kezelésre. A szövettani vizsgálat az epeutak számának csökkenését mutatja szignifikáns fibrózis vagy cirrózis nélkül. Ezen betegeknél általában transzplantáció szükséges (74).

A szerológiai markerek közül a PBC-specifikus ANA (gp210 és sp100 antigének elleni antitestek) jelenléte a kedvezőtlen betegségfolyás előrejelzője, a szérumbilirubin-értéktől függetlenül (53, 75–78). A centromer elleni antitest lehetséges prognosztikai értékéről (portális hipertenzióval járó fenotípus) szintén beszámoltak (78–80). Hasonlóképpen a fibrózis szérummarkereiről [ELF, enhanced liver fibrosis (81, 82), APRI score (83), WFA + M2BP, wisteria floribunda agglutinin pozitív mac-2 kötő fehérje és a citokeratin 18 (84, 85)] is igazolták, hogy prognosztikai értékük lehet PBC-ben.

A PBC kezelése

A kezelés célja egyrészt a májbetegség végstádiumú komplikációinak megelőzése, másrészt a társuló tünetek kezelése. A betegségprogresszió lassítására szolgáló elsővonalbeli készítmény az orális urzodeoxikólsav (UDCA), reagáló betegeknél általában élethossziglan alkalmazandó. Az UDCA-refrakter betegeknél a másodvonalbeli kezelés mellett kiegészítő kezelésként az UDCA-terápia folytatását javasolják. További randomizált kontrollált vizsgálatok szükségesek, hogy magas minőségű evidenciák álljanak rendelkezésre a nehezen kezelhető PBC-s betegek egységes kezelési elvének kidolgozásához (86).

Az orális UDCA hatékonyságát széles körben vizsgálták (87). Használata minden PBC-s betegnek ajánlott az Amerikai Májkutató Társaság (AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases), az EASL, valamint a legújabb ajánlások nyomán (83–93). Az UDCA az epesavak kb. 1–3%-át teszi ki, de a gyógyszeres kezeléssel a domináló epesavvá válik; az epe dúsultságának mértéke a biokémiai eredmények javulásával korrelál (4, 99–101). Az UDCA egy poszttranszkripciószekretagóg a hepatocytákban és cholangiocytákban, egy hatásos poszttranszkripciószekretagóg jelrendszeren keresztül fokozza a transzportfehérjék és csatornák célmembránhoz való eljutását. Epepangás során ezen mechanizmus, valamint a HCO_3^- , epesavak, bilirubin és számos egyéb kofaktorok szekréciója károsodik (4). Az UDCA citoprotektív (mint pl. antiapoptotikus) hatást is kifejti a hepatocytákra és cholangiocytákra (4). Az UDCA terápiás hatékonyságának legerősebb, nem gyógyszer-tanulmányból származó bizonyítékát a Global PBC Kutatócsoport által végzett me-

taanalízis nyújtotta (7) (n=4845), amely különböző időpontokban szignifikánsan jobb transzplantációmentes túlélést mutatott a kezelt egyéneknél, a nem kezeltékhez képest (5 évnél, 10 évnél és 15 évnél sorrendben: 90%, 78%, 66% vs. 79%, 59% és 32%; p <0,001 minden összevetésben). Egy frissített Cochrane-metaanalízis (98) alapján valószínűleg a betegség korai fázisában elkezdett, hosszú távú UDCA-kezelés szükséges ahhoz, hogy a gyógyszer a maximális pozitív hatását kifejtsse.

Az optimális dózis 13–15 mg/kg/nap, amely napi egyszeri adagban, vagy több része osztva adható, ha úgy jobban tolerálható; egyes betegek a folyékony készítményt jobban tolerálják. PBC esetén a 13–15 mg/kg/nap dózis igazoltan előnyösebb, mint az 5–6 mg/kg/nap vagy a 23–25 mg/kg/nap dózis. Az UDCA-vizsgálatok eredményeinek értékelésénél fontos megjegyezni az alkalmazott terápiás dózisban mutatkozó különbségeket – néhány korai vizsgálat alacsonyabb dózist alkalmazott, mint amit jelenleg optimálisnak tartunk.

Az UDCA az ajánlott dózisban alkalmazva nagyon biztonságos, kevés mellékhatással rendelkezik (kb. 3 kg testsúlynövekedés az első 12 hónapban, hajhullás, illetve ritkán hasmenésről és puffadásról is beszámoltak). Nincs arra utaló adat, hogy az UDCA teratogén hatású lenne. A terhesség és szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozó, evidencián alapuló ajánlások hiányoznak, azonban biztonságosnak tekinthető a használata az első trimeszter alatt, valamint azt követően, beleértve a szoptatást is. Biztonságosan használható terhesség alatti intrahepatikus cholestasis (ICP) esetén is (103, 104).

Az orális obetukólsavat (OCA) feltételesen jóváhagyták kompenzált stádiumú PBC-s betegek kezelésére. UDCA-val kombinációban azon esetekben javasolják, akik nem megfelelően reagáltak az UDCA-ra (ALP >1,67×ULN és/vagy a bilirubin <2×ULN emelkedett), monoterápiaként pedig azon betegeknél, akiknél UDCA-intolerancia észlelhető. A kezdeti dózis nem cirrózisos betegeknél 5 mg; dózistitralás szükséges (10 mg-ra hat hónap alatt) a tolerabilitásnak megfelelően. Kompenzált cirrózis esetén lényegesen alacsonyabb dózis adható, dekompenzált májműködés esetén pedig ellenjavallt. Alkalmazhatóságát mellékhatásai, és ára is korlátozhatják (Magyarországon egyelőre ártámogatással nem rendelkezik).

Az OCA egy félig szintetikus, hidrofób epesavanalóg, nagy szelektivitással az FXR-re. Az endogén hasonmásához, a kenodeoxi-kólsavhoz viszonyítva exponenciális aktivációs hatással rendelkezik. Az OCA a bélből származó hormonok expresszióját is fokozza, különösen az FGF-19-ét. Az FXR egy sejtmagban található „ligand aktivált” receptor, amely nagy számban expresszálódik az epesavak enterohepatikus körforgásában részt vevő szövetekben (4, 105–107). Az UDCA-val ellentétben, amely poszttranszlációs szinten működik, az FXR-jelátvitel direkt úton szabályozza az epesavak szintézisében, szekréciójában, transzportjában, abszorpciójában és a detoxifikációban résztvevő géneket; emellett az FXR-jelátvitel hatással van a gyulladásra, metabolikus szabályozásra és a májfibrózisra.

Az első randomizált, kettős vak kontrollált tanulmányban, amely az OCA alkalmazását vizsgálta PBC-ben, 3 külön-

féle dózis terápiai hatékonyságát elemezték (10, 25, 50 mg/nap) az UDCA mellé adott kiegészítő terápiaaként. A multicentrikus tanulmány tartósan emelkedett szérumszintű ALP ($>1,5 \times \text{ULN}$) értékkel rendelkező betegek korlátozódott (108). Ezen vizsgálatban az elsődleges végpont a szérumszintű ALP-érték szignifikáns csökkenése volt a kiindulási értékhez képest, amely mindhárom OCA-dózisonál teljesült, szemben a placebóval. Ráadásul, az összes OCA-val kezelt és a terápiát befejező beteg 87%-a, 69%-a és 7%-a elérte a szérumszintű ALP-érték legalább 10%, 20%-os csökkenését vagy annak teljes normalizálódását (vs. 14%, 8% és 0% a placebóval kezelt csoportban) (3). A PBC OCA International Study of Efficacy – POISE III. fázis tanulmány adatai is publikálásra kerültek (109). A POISE-tanulmányba olyan PBC-s betegek kerültek beválogatásra, akiknél tartósan emelkedett volt a szérumszintű ALP-érték (előzetesen biokémiaiilag nem reagáló a módosított Torontói kritériumok alapján; $\text{ALP} >1,67 \times \text{ULN}$ és/vagy emelkedett totál bilirubin $<2 \times \text{ULN}$). A kettős vak, 12 hónapos periódus elsődleges végpontja az ALP-érték $<1,67 \times \text{ULN}$ (a kiindulási értéktől számított $\geq 15\%$ -os csökkenés), és ezzel együttesen a normál szérumbilirubin-érték elérése volt. Az intention-to-treat analízisben („kezelési szándék szerinti”) 10% volt a biokémiai válasz a placebocsoportban, a 47% és a 46%-hoz képest a 10 mg-os és az 5-ről 10 mg-ra feltitrált dózisú OCA-csoportokban ($p < 0,0001$ mindkét esetben). Ráadásul az ALP kiindulási értéktől számított átlagos csökkenése 39% és 33% volt a 10 mg-ot szedő és a feltitrált dózisú OCA-csoportban, míg 5% azon betegeknél, akik placebót kaptak ($p < 0,0001$ mindkét esetben). Mindkét OCA-csoport elérte az előre meghatározott másodlagos végpontokat, beleértve a szérumszintű AST és a totál bilirubin csökkenését (mindkettő $p < 0,001$ vs. placebo).

A PBC-ben alkalmazott OCA-ra vonatkozó kettős vak kontrollált adatok 12 havi követési időszakokra korlátozódnak, ezen időponton túl nyílt kiterjesztésű adatokkal rendelkezünk. Az OCA hosszú távú hatékonyságának és a betegpopulációra történő általánosíthatóságának megerősítésére prospektív követéses vizsgálatok szükségesek. A túlélési előny még nem bizonyított, ezirányban jelenleg is folyik egy hosszú távú randomizált vizsgálat. A terápiai hatékonyságra vonatkozóan nincsenek olyan elérhető adatok, amelyek a vizsgálatba való beválasztáskor mért szérumszintű ALP-emelkedés mértékén alapulnának. A klinikai kimenetel további releváns jelzőinek (beleértve az AST/trombocita arányt vagy a tranziens elasztográfia során származtatott LSM-et) értékelése további haszonnal járna.

Az OCA-val történő kezelés dóziszfüggő módon összefügg a viszketés kiújulásával, amely a betegek 4-10%-ánál a kezelés felfüggesztéséhez vezet (108, 109). Ezen megfigyelések hangsúlyozzák a dózistitrálás fontosságát, valamint a tüneti kezelés időben történő beállítását. A rifampicin előnyös lehet, azonban az epesavkiválasztó ágensekkel kölcsönhatásba kerülve a székléttel való OCA-vesztéshez vezet. Az OCA-val kezelt betegeknél a szérumszintű lipidekben is észlelhetők (reverzibilis) változások (109), különösen a nagy denzitású lipoprotein- (HDL) szint csökkenése, amelyet a totál koleszterin és az alacsony denzitású lipoprotein- (LDL) szint emelkedése kísér. Az egyelőre nem

ismert, hogy ezen változások befolyásolják-e a hosszú távú kardiovaszkuláris kockázatot. Továbbá ezidáig csak korlátozott számú költség-hatékonysági elemzés ismert.

Az „off-label” indikációkhoz tartozó, budezonid és fibrin-sav-származékoknak a PBC-kezelésben való alkalmazásával kapcsolatosan egyelőre az EASL nem tudott állásfoglalást megfogalmazni, ugyanis az UDCA-val kombinált budezonid (nem májcirrózisos betegeknél) vagy beza-fibrát alkalmazását vizsgáló III. fázis randomizált tanulmányok még nem zárultak le. PBC-ben az alkalmazásukat támogató bizonyítékok eddig csak kis betegcsoportra, és rövid követési időre korlátozódtak, akár első, akár másodvonalbeli kezelési alkalmazásokról volt is szó.

A budezonid egy szintetikus kortikoszteroid, magas first-pass metabolizmussal a májban, amely a prednizolonnal összehasonlítva minimális szisztémás mellékhatásokat eredményez (110). Mindazonáltal, a budezonid farmakokinetikája fokozódhat a májbetegség progressziójával, és kedvezőtlen kimenetelt eredményezhet májcirrózisos, portális hipertenzióval rendelkező betegeknél (110).

A fibrátok erős anticholestaticus hatást gyakorolnak a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorok (PPAR) aktivációján keresztül, továbbá számos epesav-képződéshez vezető útvonalat gátolnak (111). Régóta nagy a szerep iránti érdeklődés cholestaticus májbetegségekben, némelyikül ellenjavallt PBC-ben, esetleges májkárosodás lehetősége miatt. A fibrátok nagy dózisban gátolnak néhány CYP-enzimet, különösen a CYP2C9-et. A CYP2C9 szabályozza a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) farmakokinetikáját, ezért különösen figyelni kell, hogy ne írjanak fel NSAID-ot nagy dózisú fibráttal együtt. Terápiai dózisban a fibrin-sav-származékok emelik a szérumszintű ALT- és AST-szinteket, amely az ismert, máj transzamináz-szintézisre való transzkripció hatással lehet összefüggésben. Kreatininszint-emelkedés esetén az izomból származó fokozott termelés állhat fenn. Egyéb mellékhatásokat, mint pl. muszkuloszkeletális fájdalmak (leginkább beza-fibrát kezelésnél) a betegek 5-10%-ánál írtak le.

A PBC kezelésének speciális szempontjai

Terhesség

Fiatal életkorú PBC-s betegeknél gyakran a terhesség során kerül felismerésre a betegség (ICP megszűnésének elmaradása). Ismert PBC-s betegeknél, májcirrózis hiányában a terhességnek általában nincs jelentősebb orvosi kockázata. A terhesség PBC-ben jellemző módon jól tolerálható, a terápia vezetését azonban szakember végezze. A kezeléssel kapcsolatos tapasztalatok esetismertetésekre korlátozódnak, de a szakértő klinikusok véleménye az, hogy az UDCA biztonságos a fogamzás és a terhesség alatt, valamint a szülést követő időszakban is, így annak folytatása javasolt (100). Fontos a viszketés kezelése, és szakember tanácsát igényelheti, megjegyzendő, hogy a rifampicint szakértők már használták a harmadik trimeszterben.

A már kialakult májcirrózis és portális hipertenzió csökkentik a fertilitást, az anyai és magzati komplikációk magasabb kockázatával járnak. A terhesség vállalása előtt

fontos az orvosi konzultáció és a terhesség kapcsán mindenképpen PBC-betegek ellátásában tapasztalt hepatológus általi követés javasolt. A diagnosztika és kezelés nem különbözik az egyéb eredetű májcirrózisos betegektől (mint pl.: gasztroszkópia, ha portális hipertenzió merül fel; arteria lienalis aneurizma ultrahanggal történő kizárása). A portális hipertenzió fennállása esetén a legnagyobb a terhességgel összefüggő kockázat. Varixvérzés bármilyen eredetű májcirrózisos betegnél kialakulhat, a terhességhez társuló portális nyomásnövekedés következményeként. Az ilyen betegeknél a második trimeszterben elektív endoszkópia szükséges a varixok megítélése céljából, és megfelelően el kell látni azokat.

Ismert az is, hogy PBC-s betekben a terhesség során a viszketés rosszabbodhat. A kolesztiramin és a rifampicin (harmadik trimesztertől kezdve) biztonságosnak tekinthető terhességben, habár az adatok korlátozottak (103, 113). Ritka esetekben a terhesség alatti viszketés elviselhetetlenné válik, ilyenkor a plazmaferézis segíthet (114). A cholestasis súlyos eseteiben a zsírolékony vitaminok hiányára figyelni kell.

Posztpartum cholestaticus fellángolásról vannak klinikai beszámolók, fontos a követés a szülést követő időszakban is.

PBC autoimmun hepatitis jellegzetességeivel

A PBC változó mértékű hepatikus gyulladással jellemezhető. A klasszikus PBC csak minimális lobuláris és interface hepatitis aktivitást mutat, azonban a betegek kb. 8-10%-ánál az AIH jellegzetességei figyelhetők meg (115). Ezen betegeknél a betegség megnevezése „AIH-PBC overlap (átfedő) szindróma”, „PBC hepatikus formája”, vagy „PBC másodlagos AIH-val”. Ezen variánsok patogenezeise kevésbé ismert (115–117). Többen gondolják úgy, hogy az AIH jellemzőivel társuló PBC a hepatitis aktivitásspektrum egyik vége PBC-ben, azonban mások szerint ez a szindróma egy különálló betegség. Itt a diagnózis útvonalán van a hangsúly, amelynek célja, hogy azonosítsuk azon betegeket, akik profitálhatnak az immunszuppresszív gyógyszereknek az UDCA-val történő kombinált alkalmazásából.

Definíció és diagnózis

A PBC és AIH típusos jellemzői általában egyszerre (1) jelentkeznek a betegeknél (115–117), de a korábban PBC-vel (2) vagy AIH-val (3) diagnosztizált betegeknél külön jelentkezhet, akár évekkel az elsődleges diagnózist követően (118–120). Azon PBC-s betegeknél, akik 6-12 hónap után nem reagálnak megfelelően az UDCA-kezelésre, társuló AIH jellemzőit mindig vizsgálni szükséges.

Betegek, akiknél egyidejűleg észlelhetők a PBC és az AIH tünetei

A Paris-kritériumok használatosak a leginkább az AIH jellemzőivel társuló PBC diagnózisának felállításában (121), amelyet az EASL is jóváhagyott (24). A szövettani mintavétel minden esetben kötelező (mint AIH diagnózisához általában) (24). Ezen kritériumok szerint PBC-s betegeknél

az egyidejű AIH-diagnózis akkor állítható fel, ha az alábbi három jellemző közül legalább kettő jelen van:

1. ALP >2×ULN vagy GGT >5×ULN;
 2. AMA >1:40;
 3. Florid epeúti sérülés a szövettani vizsgálat során.
- Továbbá a következő három jellemzőből kettő jelen van:
- ALT >5×ULN;
 - IgG-szérumszint >2×ULN vagy simaizom elleni autoantitest-pozitivitás;
 - közepes vagy súlyos interface hepatitis a szövettani vizsgálat során.

Szem előtt kell tartani, hogy a Paris-kritériumok különböznek a PBC vagy AIH, mint individuális betegségek meghatározásától (24, 122). A kritériumrendszer nagy specificitással, de közepes szenzitivitással segít azonosítani azon betegeket, akik kortikoszteroid-kezelésre szorultak a betegségük gyulladásos komponense miatt. A kezelés indikációja megfelel az AIH-ajánlásban leírtaknak (123). A legtöbb szakértő egyetért abban, hogy azon betegek esetén, akik kimerítik a Paris-kritériumokat, különösképpen a szövettani interface aktivitásra vonatkozóan, meg kell fontolni a kiegészítő immunszuppresszív kezelést. Azonban az nem tisztázott, hogy ezen kritériumrendszer azonosít-e minden olyan PBC-s beteget, akik számára potenciálisan előnyös lehet az immunszuppresszív kezelés. Ez azért fontos, mivel az aktuális EASL AIH-irányelv transzamináz- vagy IgG-szint vonatkozásában alacsonyabb küszöbértéket, illetve, a módosított szövettani aktivitási index vonatkozásában 18-ból 4 (vagy több) pont esetén javasolja a kezelést (122).

Mind az International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) átdolgozott (124), mind pedig a későbbiekben egyszerűsített AIH-pontrendszerait (125) retrospektíven alkalmazták a kortikoszteroiddal kezelt PBC-s betegek azonosítására. Ezen pontrendszereket azonban nem az AIH cholestaticus változatának vagy az AIH + PBC-s betegeknél való diagnosztizálására dolgozták ki, ebből adódóan nem feltétlenül alkalmazhatók a klinikai gyakorlatban.

A szolubilis májantigén (SLA)/máj-hasnyálmirigy (LP) és kettősszálú DNS-elleni autoantitestek jelenléte összefüggött az egyidejű AIH jelenlétével PBC-s betegeknél (126–128). Ezért ezen autoantitestek mérése kifejezetten javasolható az AIH gyanús PBC-s betegek kivizsgálása során, és pozitív esetén eleve májbiopszia mérlegelése indokolt.

Ismert PBC-s betegek, akiknél AIH-re jellemző tünetek alakulnak ki

Az UDCA-kezelésben részesülő PBC-s betegeknél még évekkel a kezdeti diagnózist követően is kialakulhat fokozódó hepatitiszes aktivitás (119, 120). Ezen betegeknél májbiopszia elvégzése szükséges az interface hepatitis mértékének meghatározására.

Ismert AIH-s betegek, akiknél PBC-re jellemző tünetek alakulnak ki

Azon AIH-val diagnosztizált betegeket, akiknél tartósan emelkedtek a cholestaticus májenzimek, PBC fennállásának irányában vizsgálni kell. A PBC-nek azon AIH-betegek differenciáldiagnózisában is szerepelnie kell, akiknél

idővel emelkedett cholestaticus enzimek alakulnak ki a PBC típusos tüneteivel együttesen (viszketés, sicca-szindróma). Az AMA jelen lehet akut hepatitises betegekben, a szintje idővel általában csökken; ezt figyelembe kell venni, amikor ismert AIH-betegnél diagnosztizálunk PBC-t, továbbá az akut AIH számottevő epeúti sérüléssel is társulhat (129). Az AMA folyamatos jelenléte AIH-betegekben nem feltétlenül nyilvánul meg epeúti sérülésként a szövettani vizsgálat során vagy az AMA-negatív AIH-től eltérő klinikai kórlefolyás formájában (117, 130, 131). Összességében PBC kritériumát kimerítő ALP-emelkedés/cholestasis esetén az AIH kezelése mellett UDC egyidejű adása mérlegelendő, az AMA-státusztól függetlenül. (A szerzők véleménye.)

Kezelés és prognózis

Betegek, akiknél a PBC és az AIH jellegzetességei egyidejűleg, vagy először a PBC észlelhető

Azon PBC-s betegek prognózisa, akiknél az AIH jellemzői is egyidejűleg jelen vannak, rosszabb, mint akiknél kizárólag csak a PBC jellemzői. Az előbbi csoport hajlamosabb az előrehaladottabb fibrózis kialakulására (119, 132, 133). Ahogyan azt tárgyaltuk, az interface hepatitis jelenléte a PBC progressziójának egyik szövettani előrejelzője. Hiányoznak azonban a nagyobb betegszámú, hosszabb távú utánkövetéses vizsgálatok az UDCA-val és kortikoszteroiddal, vagy kombinált immunosuppresszív gyógyszerekkel kezelt betegek prognózisára vonatkozóan. Kontrollált klinikai vizsgálatok még nem történtek – és valószínűleg nem is lesznek – ilyen betegekben. A PBC-s komponens standard dózisu UDCA-val kell kezelni. Az elérhető adatok azt mutatják, hogy azon betegek, akik teljesítik a Paris-kritériumrendszer az AIH-diagnózis vonatkozásában, a PBC-betegségük kezdetekor vagy a kórlefolyás alatt, rövid- és középtávon profitálhatnak a kiegészítő immunosuppresszív kezelésből (119, 121, 134, 135). A súlyos interface hepatitis, mint a hepatitis aktivitás legmegbízhatóbb markere, immunosuppresszív kezelést igényel (134). A régi kontrollált AIH-val kapcsolatos vizsgálatok eredményeiből következtetve, azon betegeknek, akiknek az aminotranszferáz értéke $>5 \times \text{ULN}$ és a gamma-globulinok $>2 \times \text{ULN}$, kezeletlenül hagyva rossz a prognózisa (122). Közepes aktivitású interface hepatitis esetén az immunosuppresszív kezelést meg kell fontolni. Még nem tisztázott, hogy mérsékelt aktivitású interface hepatitis esetén előnyös-e az immunosuppresszív kezelés, úgy, ahogyan az az AIH-betegeknek javasolt (122).

A legtöbb beteget kortikoszteroiddal kezelték (főleg prednizon/prednizon) és az AIH-betegekéhez hasonló volt a válaszarány (121, 128, 136–138). Az AIH-betegekkel összehasonlítva, a kombinált kortikoszteroid- és azathioprinkezelés esetén kevesebb a szteroid indukálta mellékhatás. Ezen kombinált kezelési módot nagy eredményességgel használták AIH jellemzőkkel is rendelkező PBC-s betegekben (119, 120, 134, 139). Az eredmények azt mutatják, hogy ezen betegek alacsonyabb dózisu immunosuppresszív kezelésre is reagálnak, és nagyobb arányban sikerül az immunosuppresszív kezelést elhagyni, mint a csak AIH-val

rendelkezők (134, 135). Figyelmet szükséges fordítani a kortikoszteroid-mellékhatásokra, különösen társuló cholestaticus májbetegség esetén. Az immunosuppresszív kezelés leállítása megfontolandó AIH szempontjából remiszióban lévő betegeknek, hogy elkerüljük a szükségtelen, kezeléssel összefüggő mellékhatásokat. A kezelés időtartamát egyénileg kell meghatározni.

AIH-betegek, akiknél PBC alakul ki

Nem tisztázott, hogy azon AIH-betegek, akiknél a PBC-re jellemző szerológiai és hisztológiai jellemzők alakulnak ki, profitálnak-e a kiegészítő UDCA-kezelésből. Tekintettel az UDCA-kezelés biztonságosságára, és a lehetséges hosszú távú előnyére, célszerű az UDCA egyidejű adása, különösen fiatalabb betegekben, akiknél ductopenia és bilialis cirrózis alakulhat ki az életük során.

Bizonytalan területek

Jelenleg számos bizonytalan terület van a PBC és AIH jellemzőit együttesen mutató betegek kezelésében:

1. Mi a klinikai gyakorlatban az az IgG-re/gammaglobulinokra és transzaminázokra vonatkozó küszöbérték, amelynél indokolt a májbiopszia elvégzése és azt követően az immunosuppresszív kezelés PBC-s betegeknek?
2. Mi az a hepatitis aktivitás (vagy az annak megfelelő paraméter), amellyel kiválaszthatók azok a betegek, akik profitálhatnak az immunosuppresszív kezelésből?
3. Létezik-e olyan pontrendszer, amely lehetővé teszi a klinikai gyakorlatban és a tanulmányokban az egyidejűleg PBC-s és AIH-betegek azonosítását?
4. Milyen mértékű szövettani epeúti sérülés esetén állítható fel a PBC diagnózisa, ha egyidejűleg AIH is fennáll, és igényelnek-e az ilyen betegek UDCA-kezelést az immunosuppresszív kezelés mellett?

A tünetek és az extrahepatikus-hepatikus manifesztációk kezelése

A PBC-hez kapcsolódó különféle tünetek jelentősen befolyásolják a betegek életminőségét (QoL) (19). A tünetek jellemzően nem korrelálnak a betegség súlyosságával és nem feltétlenül javulnak az első- (UDCA) és/vagy másodvonalbeli (+OCA) kezelésre. A klasszikus tüneteken (viszketés, sicca-szindróma, fáradtság) túl, a betegek által jelzett további tünetek a csontfájdalom-, az ízületi fájdalom, a hasi fájdalom és a nyugtalanláb szindróma (6).

A betegek célzott kikérdezésével tárhatók fel ezek a tünetek, és hatásuk a betegek életvitelére, életminőségére (számszerűsített módon). Mindezek alapvetően hozzájárulnak a betegség egyénre gyakorolt hatásának teljes körű megértéséhez. A vizsgálati eljárások tartalmazhatják a Likert (egy pszichometriás skála, általában kérdőíveket alkalmazó kutatásokban használják), vagy vizuális analóg skálát (viszketés tekintetében jól megalapozott), de használhatók jóval összetettebb, a betegek által kitöltött felmérések (patient generated questionnaires) is, mint például a több elemet tartalmazó PBC-40 életminőségfelmérés (3. A ábra) (140, 141). A tüneti terápia szükségességét folyamatosan kell értékelni, nem pedig csak ad hoc módon. Fontos továbbá a tünetek újraértékelése, illetve a terápiára adott

3. ábra: Életminőséget (QoL, quality of life) felmérő kérdőívek primer biliaris cholangitisben (PBC). A: PBC-40, B: Vizuális Analóg Skála (VAS), C: 5-D Viszketés Skála

PBC40 – Kérdőív primer biliáris kolangitiszben szenvedő betegek életminőségének felméréséhez						
Név:						
Dátum:						
<i>Karikázza be a megfelelő válaszokat.</i>						
Milyen gyakran jelentkeztek önnél az alábbi étkezéssel és emésztéssel kapcsolatos tünetek az ELMÚLT 4 HÉTBE?						
1. Meg tudtam enni, amit megkívántam.	Soha 5	Ritkán 4	Néha 3	Többnyire 2	Mindig 1	
2. Kis mennyiségű étel és ital fogyasztása után is puffadtam.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
3. Alkoholfogyasztás után rosszul éreztem magam.	Soha	Ritkán	Néha	Többnyire	Mindig	Nem vonatkozik rám/nem iszom alkoholt.
	1	2	3	4	5	0
Milyen gyakran tapasztalta az alábbiakat az ELMÚLT 4 HÉTBE?						
4. Kellemetlen érzésem volt a jobb oldalamban.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
5. Szemszárazságom volt.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
6. A szám nagyon kiszáradt.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
7. Fájdalmat éreztem a kar-, illetve lábszárcsontjaimban.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
A PBC-vel élő emberek egy részénél viszketés lép fel. Milyen gyakran tapasztalt viszketést az ELMÚLT 4 HÉTBE? Válassza a „Nem vonatkozik rám” opciót, ha nem tapasztalt viszketést.						
8. A viszketés zavart az alvásban.	Soha	Ritkán	Néha	Többnyire	Mindig	Nem vonatkozik rám/nem érzek viszketést.
	1	2	3	4	5	0
9. Annyit vakaróztam, hogy kisebesedett a bőröm.	Soha	Ritkán	Néha	Többnyire	Mindig	Nem vonatkozik rám/nem érzek viszketést.
	1	2	3	4	5	0
10. Kínosan éreztem magam a viszketés miatt.	Soha	Ritkán	Néha	Többnyire	Mindig	Nem vonatkozik rám/nem érzek viszketést.
	1	2	3	4	5	0
A PBC-vel élő embereknél gyakori lehet a fáradékonyság. Milyen gyakran teljesültek önre vonatkozóan az alábbi állítások az ELMÚLT 4 HÉTBE?						
11. Nehezemre esett fölkelni.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
12. Aludnom kellett napközben.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
13. A fáradtság zavart a mindennapi teendőim elvégzésében.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
14. Nagyon kimerültnek éreztem magam.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
15. Annyira fáradt voltam, hogy a legszükségesebb feladataim elvégzése is megterhelő volt számomra.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
16. Olyan fáradt voltam, hogy korán le kellett feküdnöm.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
17. Hirtelen fáradtság fogott el.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
18. A betegség minden energiámat kiszívta belőlem.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
Milyen gyakran voltak jellemzők önre az alábbi erőbefektetéssel és tervezéssel kapcsolatos állítások az ELMÚLT 4 HÉTBE?						
19. Egyes napokon sokáig tart rávenni magam, hogy bármit is csináljak.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
20. Ha egy nap sok dolgom volt, akkor utána legalább egy napig tartott, hogy újra összeszedjem magam.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
21. Be kellett osztani az energiámat, hogy el tudjam végezni a napi feladataimat.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	

Milyen gyakran voltak jellemzők önre az alábbi memóriával és a koncentráció képességgel kapcsolatos állítások az ELMÚLT 4 HÉT BEN?						
22. A PBC miatt nagy erőfeszítésbe került, hogy emlékezsek bizonyos dolgokra.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
23. A PBC miatt nehezemre esett visszaemlékezni bizonyos dolgokra egyik napról a másikra.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
24. A PBC miatt csak rövid ideig tudtam koncentrálni.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
25. A PBC miatt nehezen tudtam követni a beszélgetések menetét.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
26. A PBC miatt nehezemre esett, hogy koncentráljak bármire.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
27. A PBC miatt nehezen jutott eszembe, hogy mit is akartam csinálni.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
Kérem jelölje be, hogy milyen mértékben befolyásolja betegsége az ön személyes életét.						
28. A betegségem óta többet idegeskedek, mint azt megelőzően.	Egyáltalán nem 1	Egy kicsit 2	Bizonyos fokig 3	Eléggé 4	Nagyon 5	
29. A betegségem hatással van a szexuális életemre.	Egyáltalán nem 1	Egy kicsit 2	Bizonyos fokig 3	Eléggé 4	Nagyon 5	Nem vonatkozik rám. 0
30. Nyomaszt, hogy PBC-m van.	Egyáltalán nem 1	Egy kicsit 2	Bizonyos fokig 3	Eléggé 4	Nagyon 5	
31. Úgy érzem, hogy elhanyagolom a családom a PBC miatt.	Egyáltalán nem 1	Egy kicsit 2	Bizonyos fokig 3	Eléggé 4	Nagyon 5	Nem vonatkozik rám. 0
32. Bűntudatot érzek, hogy a betegségem miatt nem tudom megtenni azokat a dolgokat, amiket korábban meg tudtam tenni.	Egyáltalán nem 1	Egy kicsit 2	Bizonyos fokig 3	Eléggé 4	Nagyon 5	
33. Aggódok amiatt, hogyan alakul a betegségem a továbbiakban.	Egyáltalán nem 1	Egy kicsit 2	Bizonyos fokig 3	Eléggé 4	Nagyon 5	
A következő állítások a szabadidős tevékenységekre és a társas kapcsolatokra vonatkoznak. Az ön állapotát figyelembe véve, milyen mértékben ért egyet az alábbiakkal?						
34. Néha frusztrál, hogy nem tudok elmenni otthonról kikapcsolódni.	Határozottan egyetértek 5	Egyetértek 4	Nem értek egyet, de nem is ellenzem 3	Nem értek egyet 2	Határozottan nem értek egyet 1	
35. Általában nem osztom meg másokkal a betegségem tényét.	Határozottan egyetértek 5	Egyetértek 4	Nem értek egyet, de nem is ellenzem 3	Nem értek egyet 2	Határozottan nem értek egyet 1	
36. A betegségem miatt nem tudok nyaralást tervezni.	Határozottan egyetértek 5	Egyetértek 4	Nem értek egyet, de nem is ellenzem 3	Nem értek egyet 2	Határozottan nem értek egyet 1	
37. A társasági életem majdnem teljesen megszűnt.	Határozottan egyetértek 5	Egyetértek 4	Nem értek egyet, de nem is ellenzem 3	Nem értek egyet 2	Határozottan nem értek egyet 1	
A következő szakasz azzal foglalkozik, hogy betegsége milyen hatással van az ön életére általában véve. Milyen mértékben ért egyet az alábbiakkal?						
38. A PBC az életem minden részére kihatással van.	Határozottan egyetértek 5	Egyetértek 4	Nem értek egyet, de nem is ellenzem 3	Nem értek egyet 2	Határozottan nem értek egyet 1	
39. Betegségem miatt romlott az életminőségem.	Határozottan egyetértek 5	Egyetértek 4	Nem értek egyet, de nem is ellenzem 3	Nem értek egyet 2	Határozottan nem értek egyet 1	
40. Normális életet tudok élni a betegség ellenére is.	Határozottan egyetértek 1	Egyetértek 2	Nem értek egyet, de nem is ellenzem 3	Nem értek egyet 4	Határozottan nem értek egyet 5	

3. B ábra: 5-D Viszketés Skála

5-D Viszketés Skála						
Név:			Dátum:			
1. Időtartam	Naponta hány órán át tapasztalt viszketést az ELMÚLT KÉT HÉT BEN?					
	<input type="checkbox"/> Kevesebb, mint 6 óra/nap	<input type="checkbox"/> 6-12 óra/nap	<input type="checkbox"/> 12-18 óra/nap	<input type="checkbox"/> 18-23 óra/nap	<input type="checkbox"/> Egész nap	
2. Erősség	Milyen erősségű volt a viszketés az ELMÚLT KÉT HÉT BEN?					
	<input type="checkbox"/> Egyáltalán nem jelentkezett	<input type="checkbox"/> Enyhe	<input type="checkbox"/> Közepes	<input type="checkbox"/> Erős	<input type="checkbox"/> Elviselhetetlen	
3. Változás	Az ELMÚLT KÉT HÉT BEN a viszketés enyhébb vagy erősebb volt a korábbi hónapokhoz képest?					
	<input type="checkbox"/> Teljesen megszűnt	<input type="checkbox"/> Sokat enyhült, de nem múlt el	<input type="checkbox"/> Kicsit enyhült, de nem múlt el	<input type="checkbox"/> Változatlan	<input type="checkbox"/> Rosszabbodott	
4. Korlátozottság	Kérem értékelje az ELMÚLT KÉT HÉT BEN tapasztalt viszketés hatását a következő tevékenységekre.					
Alvás	<input type="checkbox"/> Sosem zavarta az alvást	<input type="checkbox"/> Néha később alszom el	<input type="checkbox"/> Gyakran később alszom el	<input type="checkbox"/> Később alszom el és időnként fel is ébredek miatta	<input type="checkbox"/> Később alszom el és gyakran fel is ébredek miatta	
Szabadidő/társasági élet	<input type="checkbox"/> Sosem zavarta	<input type="checkbox"/> Ritkán zavarja	<input type="checkbox"/> Alkalmanként zavarja	<input type="checkbox"/> Gyakran zavarja	<input type="checkbox"/> Mindig zavarja	<input type="checkbox"/> NA
Házimunka/napi teendők	<input type="checkbox"/> Sosem zavarta	<input type="checkbox"/> Ritkán zavarja	<input type="checkbox"/> Alkalmanként zavarja	<input type="checkbox"/> Gyakran zavarja	<input type="checkbox"/> Mindig zavarja	<input type="checkbox"/> NA
Munka/iskola	<input type="checkbox"/> Sosem zavarta	<input type="checkbox"/> Ritkán zavarja	<input type="checkbox"/> Alkalmanként zavarja	<input type="checkbox"/> Gyakran zavarja	<input type="checkbox"/> Mindig zavarja	<input type="checkbox"/> NA
5. Előfordulási helye	Kérem jelölje be, hogy az alábbi testrészek közül melyeken jelentkezett viszketés az ELMÚLT KÉT HÉT során. Ha a pontos testrész nincs a listán, akkor válassza az annak leginkább megfelelőt.					
	<input type="checkbox"/> Fej/hajas fejbőr	<input type="checkbox"/> Fenék	<input type="checkbox"/> Tenyér	<input type="checkbox"/> Ruhával érintkező területek		
	<input type="checkbox"/> Arc	<input type="checkbox"/> Comb	<input type="checkbox"/> Kézhat/kézujjak	<input type="checkbox"/> Övnél		
	<input type="checkbox"/> Mellkas	<input type="checkbox"/> Lábszár	<input type="checkbox"/> Alkar	<input type="checkbox"/> Fehérneműnél		
	<input type="checkbox"/> Has	<input type="checkbox"/> Lábhat/lábujj	<input type="checkbox"/> Felkar	<input type="checkbox"/> Egyéb:		
	<input type="checkbox"/> Hát	<input type="checkbox"/> Talp	<input type="checkbox"/> Ágyék			

3. C ábra: Vizuális Analóg Skála (VAS)

Vizuális Analóg Skála (VAS)	
6. Vizuális analóg skála	Kérem húzzon egy vonalat a skála azon pontjára, amely legjobban jellemzi a viszketés súlyosságát.
<p>Nincs viszketés</p> <p style="text-align: right;">A lehető legrosszabb viszketés</p>	
<p>Példa:</p> <p>Nincs viszketés</p> <p style="text-align: right;">A lehető legrosszabb viszketés</p>	

válasz értékelése. Fennáll annak a veszélye is, hogy a kezelés felfüggesztésével a tünetek visszatérnek, ezért a betegek többsége hosszú távú kezelést igényel. A betegtámogató szervezetek (lásd „Betegtámogatás” fejezet) fontos segítséget nyújthatnak abban, hogy a betegek kialakítsák a tüneteik saját maguk általi terápiás megközelítését.

Viszketés

A viszketés a PBC egyik jellemző cholestaticus tünete, és az egészséggel kapcsolatos életminőség (HRQoL, health related quality of life) csökkenését eredményezi (142, 143). Sok betegnél azonban nem tapasztalható, és hiánya nem szól PBC fennállása ellen. A viszketés a betegség bármely stádiumában előfordulhat, és arról számoltak be, hogy a májbetegség romlásával javulhat is (144). A PBC ductopeniás vari-

ánsa esetén a viszketés különösen problémát jelent (74). A betegek követése, és a viszketésben bekövetkező változások, valamint a lehetséges mellékhatások felmérése szükséges, amennyiben a viszketés elleni kezelésben módosítást tervezünk. A viszketés kezelésének strukturált megközelítése tűnik hatékonynak. Amennyiben a beteg viszketésről számol be, egyrészt annak súlyosságát felmérhetjük vizuális analóg skála (3. C ábra), vagy 5-D viszketési kérdőív segítségével (3. B ábra). Nincs arra utaló bizonyíték, hogy az UDCA a viszketésre bármilyen hatással lenne (6, 145), míg az OCA magasabb dózisban inkább súlyosbíthatja azt. A viszketés hátterében az epeúti elzáródást ki kell zárni, tekintettel az epeköves betegség és az ezzel összefüggő szövödmények fokozott kockázatára (146). A gyakorlatban ezek megkülönböztetése ritkán okoz problémát.

A betegeket gyakorlati tanácsokkal is el kell látni:

1. Bőrpuhítók és zabpehelykivonat használata javasolt a száraz és gyulladt bőr gyógyítására.
2. Hideg vízben való zuhanyzás vagy fürdés javasolt, hogy a meleg által fokozott vagy kiváltott viszketést enyhítsük (éjszakai ágynyugalom után).
3. Pszichológiai vezetés szükséges a függőséget okozó viszketés/vakaródzás miatt.
4. Keresni kell az egyidejű allergének jelenlétét is, különösen azon betegeknél, akiknél hypereosinophilia, vagy IgE-mediálta allergia is fennáll.

A korlátozott bizonyítékok ellenére az epe kiválasztást fokozó szerek széles körben használatosak elsővonalbeli terápiaként; a tolerálhatóság gyakori probléma az olyan mellékhatások miatt, mint a puffadás és a székrekedés (147). A kolesztiramin egy nem felszívódó gyanta, ami enyhítheti a viszketést. Az epe kiválasztást fokozókat 2-4 órával az egyéb gyógyszerek (beleértve az UDCA-t vagy az OCA-t) bevétele előtt vagy után kell alkalmazni, mivel befolyásolják a bélből történő felszívódást. A betegek oktatása ebben az esetben fontos a gyógyszerkölcsonhatások elkerülése végett. A szerzők megjegyzése: Magyarországon a kolesztiraminra behozatali engedély szükséges (OGYÉI és NEAK engedélykészségek a gyógyszer rendeléséhez. Közeli jövőben újra forgalmazzák majd Magyarországon). Indulásként 2x4 g adható és 24 g összdózisig emelhető szükség szerint.

A rifampicin második vonalbeli készítmény a PBC-hez társuló viszketés kezelésében, amely valószínűleg a pregnán X-receptor-agonista funkcióján keresztül hat (148). Randomizált, placebokontrollált vizsgálatok igazolták a rifampicin hatékonyságát a cholestasis okozta viszketés kezelésében (149–152). A kedvező hatást metaanalízisekben is alátámasztották (153, 154). Az ajánlott adagolás általában napi 150–300 mg. A rifampicin lehetséges mellékhatásai miatt (beleértve a potenciális hepatotoxicitást és a hemolízist) a kezelés bevezetésétől kezdve rendszeres laboratóriumi vizsgálat szükséges (155): a terápia megkezdését követően 6 és 12 héttel, valamint dózisémelést követően is. Amennyiben toxicitás észlelhető, a gyógyszert le kell állítani. Fontos továbbá, hogy a rifampicin befolyásolja a K-vitamin metabolizmusát, ami az INR-érték emelkedéséhez vezethet, főként icterusos betegeknél (156).

A szerzők megjegyzése: Magyarországon a rifampicin csak tudógondozói hálózatban érhető el és csak tuberkulózisos betegek számára. A rifampicin folyamatos alkalmazása a májkárosító hatás mellett az antibiotikum-rezisztencia kialakulásának veszélyét is magában rejti, így a kockázat-hason mérlegelése mindenképpen szükséges. PBC-ben az off-label alkalmazás szabályai szerint rendelhető.

Az orális opiát-antagonisták (naltrexon és nalmefen) harmadik vonalbeli terápiaként használatosak (153, 157–159). A naltrexont alacsony dózisban kell elkezdni, hogy elkerüljük az opiátok megvonásszerű tüneteit a kezelés első néhány napján (160). Kérdéses lehet a hosszú távú tolerálhatóság, sok betegnél észlelhető opiáthoz társuló hányás, illetve megvonási reakció vagy csökkent fájdalomküszöb (161, 162).

Egyéb gyógyszerek alkalmazásának lehetősége is felmerült a viszketéskezelésben, mint a szelektív szerotonin-

visszavétel-gátlók (SSRI) (szertralin) (163) és gabapentin (164), azonban további vizsgálatok szükségesek az eddigi klinikai tapasztalat igazolása céljából. Az antihisztaminoknak időnként nonspecifikus viszketésellenes hatása van, valószínűleg a szedatív hatásuk miatt, de specifikus terápiaként nem ajánlottak; azonban használható kiegészítő kezelésként egyes esetekben. A fizikai megközelítések, mint a nazobiliáris drenázs (148, 165–167), a molekuláris abszorbanca recirkuláló rendszer (MARS) (168) és az ultraibolya (UV) fényterápia (169) mint kísérleti kezelések, esetismertetések/esetsorozatokban hatékonyságot mutattak, azonban klinikai vizsgálatokban még nem értékelték hatásukat (169, 170).

A cholestaticus viszketés miatt elvégzett májtranszplantáció kiemelten hatásos a viszketés súlyosságának gyors csökkentésére (gyakran a transzplantációt követő első 24 órán belül) (171). A viszketés, amely a terápiás próbálkozásokat követően „tartós és a kezelésre nem reagál”, azon PBC-szindrómák egyike, amely a jelenlegi ajánlások szerint a májtranszplantáció indikációját képezi.

Fáradtság

A betegek gyakran számolnak be fáradtságról (több mint 50%-uk) és amikor ez súlyos (a betegek 20%-ában), akkor az életminőség romlásának fontos faktora (19, 172–178). Perifériás és centrális komponensei vannak: a centrális fáradtság gyakran társul a kognitív funkciók romlásával (memóriazavar és koncentrációs képesség csökkenése), amely összetéveszthető a hepatikus encephalopathiával (176, 177). A fáradtság nem függ össze a májbetegség súlyosságával, kivéve a végstádiumot, aminek természetes velejáró (178). Általában nem reagál UDCA- vagy OCA-kezelésre (6, 109). Ezért a fáradtság kezelésének megközelítése a háttérben álló betegség kezelésével párhuzamosan kell történi, mint a viszketés esetén is. A PBC-s betegek jellemzően fáradtságot tapasztalnak transzplantációt követően is, ezért a súlyos fáradtság (egyéb indikáció hiányában) nem indokolja a májtranszplantációt (178). Ezen a területen a jó minőségű klinikai tanulmányok korlátozott számban érhetőek csak el, valamint nincs engedélyezett kezelés. PBC-ben a fáradtság, mint más krónikus betegségben, eredendően komplex természetű (179). Fontos a fáradtság mértékének és hatásainak mennyiségi meghatározása (mint pl. a PBC-40 életminőség-mérő kérdőív segítségével) (3. *Ábra*), a hozzájáruló tényezők felderítése, és a betegek segítése, hogy megbirkózzanak ezek hatásaival (179). Az újabb adatok azt mutatják, hogy fáradtság esetén a társadalmi elszigetelődés súlyosbíthatja az életminőség csökkenését PBC-ben. Ezt figyelembe kell venni a kezelési stratégia kialakításánál. A fáradtság észlelésekor fontos, hogy azonosítsuk az egyéb, PBC-hez közvetlenül vagy közvetve kapcsolódó betegségeket, tüneteket és kezelési lehetőségeket. Ilyenek például az egyéb autoimmun kórképek, mint a hypothyreosis vagy az autoimmun anémiák, valamint a nem autoimmun társbetegségek és ezek kezelése, mint a 2-es típusú cukorbetegség és a magasvérnyomás-betegség (180). Az éjszakai viszketés, autonóm diszfunkció, dehidráció, nyugtalanláb-szindróma és bizonyos gyógyszeres kezelések (mint pl. béta-blok-

kolók) mind a fáradtság fokozódásának additív tényezői lehetnek. Nem ismert, hogy a fizikai aktivitás vagy az inaktivitás káros hatású-e a PBC-s, fáradt betegeknél. Vannak ugyanakkor arra utaló előzetes adatok, hogy a szervezett tornagyakorlatok előnyösek lehetnek, amennyiben olyan szinten kezdjük el felépíteni azokat, amit a fáradt betegek tolerálnak (181). A modofenilt, mint kezelési lehetőséget alkalmazzák, azonban ennek használata csak alvásproblémával diagnosztizált betegekben lehetséges.

Sicca szindróma

A sicca komplex gyakori PBC-ben (180, 182). A tünetehez tartozik a szemszárazság és/vagy szájszárazság. A legtöbb betegnek inkább sicca tünete van, mint sem elsődleges Sjögren-szindrómája. Egyéb tünetek is idesorolhatók, mint a nyelési nehezítettség, vagy a hüvelyszárazság. A klinikusnak céltotán rá kell kérdeznie ezekre a tünetekre. A műkönny és a műnyál gyakran segít. Ha a tünetek refrakterek, pilokarpin vagy cevimelin (muszkarinreceptor-agonista) használhatók (183, 184). Súlyos szájszárazság esetén szájhigiénés tanácsokkal kell ellátni a beteget a fogszuvasodás megelőzése céljából. Súlyos szájszárazság esetén az orális candidiasis fokozott kockázata is figyelni kell. A hüvelyi hidratálók segíthetnek, de az ösztrogénkrémeket az alapellátásban vagy nőgyógyászaton kell javasolni (hepatológiai szempontból alkalmazásukkal kapcsolatosan nem merül fel aggály). A sicca tünetek és Sjögren-szindróma kezelésével kapcsolatos további részleteket az ezzel kapcsolatos specifikus irányelvek tartalmazzák (185). A kezelésre nem reagáló tünetes betegeket szakembernek kell referálni, mivel újabb terápiák léteznek.

Vegyes

A PBC-s betegek akár egynegyedének is lehet Raynaud-tünete, amelyet a görcsös artériás összehúzódás okoz a végtagokon (általában a kéz és láb ujjain, de néha az orron és a füleken is) (180). A betegeket céltotán ki kell kérdezni a klasszikus tünetekről: a végtagok fehér, majd kék és végül

vörös elszíneződése, amelyet gyakran kísér fájdalom/égő érzés/bizsergés, amikor a vérkeringés visszatér. Enyhe tünetek esetén a gyakorlati tanácsok, mint kesztyű viselése, kézmelegítő használata, hideg környezet kerülése gyakran elégségesek. Súlyosabb tünetek esetén vazodilatátorok, mint például kalciumcsatorna-blokkolók használhatók (186). Kifejezett tünetek esetén, és amennyiben az ujjak fekélyképződésének fokozott kockázata áll fenn specifikus reumatológiai szakvizsgálat szükséges. A PBC-s betegek kb. 8%-ában körülhatárolt szkleroderma figyelhető meg (CREST-szindróma: calcinosis, Raynaud-jelenség, nyelőcsődiszmotilitás, szklerodaktília, teleangiectasia) (180). Ezen tüneteket keresni kell, és ha fennállnak, a beteg reumatológiai véleményezése szükséges.

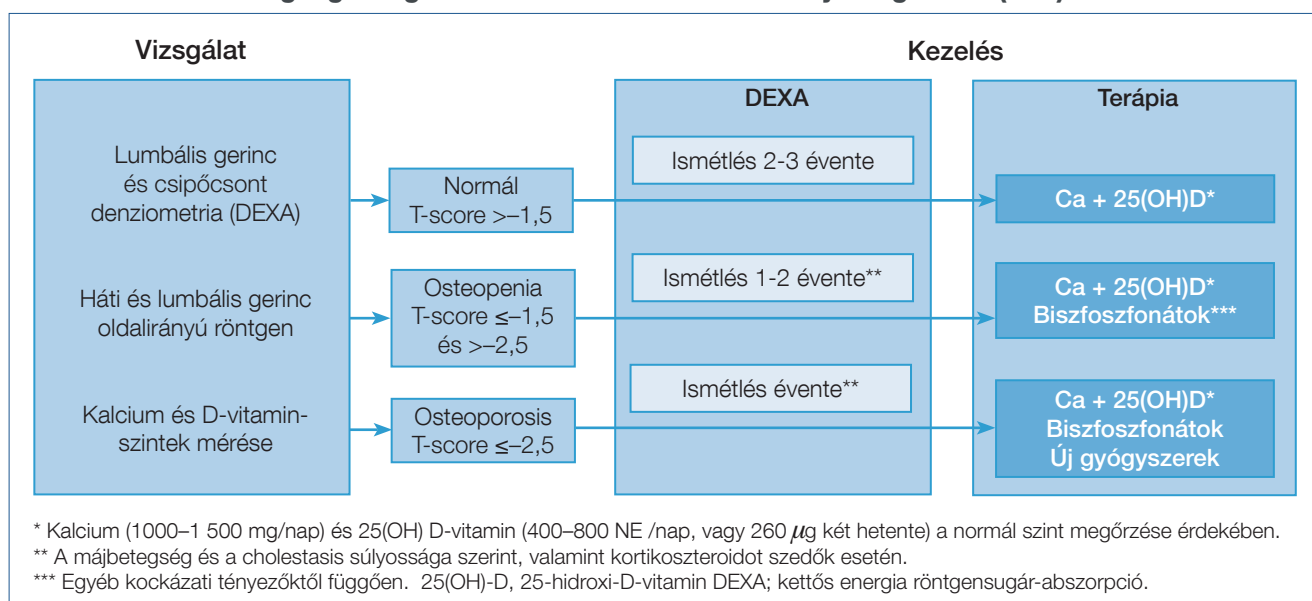
A májbetegség szövődményeinek kezelése

Osteoporosis

PBC-ben a kóros kalcium- és D-vitamin-metabolizmus azonosítását célzó laboratóriumi vizsgálatok elvégzése indokolt. Megfelelő életvitel és táplálkozás ajánlott a csontritkulás megelőzésére és kezelésére, továbbá az egyéb kockázati tényezők visszaszorítása (mint pl.: dohányzás és alkoholfogyasztás abbahagyása, saját testsúlyos edzés). Kalcium (ha nincs az anamnézisben vesekövesség) és D-vitamin pótlása szükséges. Napi 1000-1500 mg kalciumot és napi 400-800 NE, vagy kéthetente 260 μ g 25(OH) D-vitamint kell pótolni, vagy annyit, amennyi a normális szint eléréséhez szükséges. Különösen fontos ez azoknál, akik epesavkötő gyantát kapnak, amelynek használata csökkentheti a D-vitamin bélből való felszívódását. Normál tápláltságú betegeknél, akiknél a kalciumfelszívódás nem károsodott (mint pl.: savcsökkentés vagy alultápláltság következtében), a kalcium pótlása nem ajánlott.

A csontritkulás gyakori szövődmény PBC-ben (187, 188), azonban a kockázat pontos mértéke egyelőre nem tisztázott, függ a vizsgált betegpopulációtól és a diagnosztikus

4. ábra: A csontbetegség vizsgálata és kezelése krónikus májbetegekben (191)



kritériumoktól. Osteoporosis és az osteomalacia megítélésére csont ásványianyag-sűrűség (bone mineral density, BMD) meghatározása javasolt. Aranystandardja a lumbális gerinc és a csípő vizsgálata. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ajánlása szerint osteoporosis akkor áll fenn, ha a BMD a fiatalokra jellemző értéktől 2,5 standard deviációnyival alacsonyabb (T-score $\leq -2,5$) és osteopenia, ha a T-score -1 és $-2,5$ között van. Súlyos osteoporosisra utal, ha a denzitometriás értékek a fentieknek megfelelnek és a betegnek egy, vagy több spontán csonttörése volt (189). A csigolyatörés kizárása céljából a dorsalis és lumbális gerinc esetén az oldalirányú röntgen (RTG) elvégzése is szükséges (190). A csont turnover metabolikus markereinek meghatározása elsősorban a terápia hatékonyságának monitorozására alkalmas.

Az EASL nemrégiben megjelent *A krónikus májbetegség táplálásterápiája* CPG-je részletesen foglalkozik az osteopenia és az osteoporosis kezelésével, amelyet a 4. ábra foglal össze (191). A DEXA-vizsgálat eredménye hasznos iránymutató a kezeléshez és elvégzendő a betegség jelentkezésekor, valamint 1-5 évente újraértékelendő a betegség lefolyásától és az általános osteoporosis rizikótól függően (192). Mivel a $-1,5$ -es T-score érték esetén magas a csípő-, és csigolyatörések kockázata, ajánlott a gyakorlatban ezt egy olyan határértéknek tekinteni, amely esetén a specifikus kezelést el kell kezdeni (193). Minden csonttrikulás-irányú beavatkozás esetén figyelembe kell venni továbbá az összetett csonttörési kockázatot is, amely a WHO FRAX-pontszám alapján számolható ki (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>), például (5. ábra). Az osteoporosis kialakulásának kockázati tényezőit a 4. táblázat foglalja össze. Számos vizsgálat igazolta, hogy a biszfoszfonátok, különösen a hetente adott alendronát és a havonta adott ibandronát, hatékonyak a csonttömeg növelésében PBC-s betegekben (194). A szájon át szedhető nitrogéntartalmú biszfoszfonátok felső tápcsatornai gastritist vagy oesophagitist okozhatnak, emiatt óvatosan alkalmazandók nyelőcsővarixszal rendelkező betegek esetén; ilyen betegeknek parenterális biszfoszfonátok (mint pl.: pamidronát, ibandronát, vagy zolendronát) adása megfontolandó (195). Hormonpótló kezelés (transzdermális ösztrogén) hatékony a menopauza utáni nőbetegekben, anélkül, hogy a máj vonatkozásában mellékhatása lenne (196).

4. táblázat Az osteoporosis kialakulásának kockázati tényezői krónikus májbetegség esetén (191)

- Rendszeres, jelentős alkoholfogyasztás
- Dohányzás
- 19 kg/m^2 alatti testtömegindex
- Férfi hipogonadizmus
- Korai menopauza
- Hat hónapnál hosszabb szekunder amenorrea
- Osteoporotikus csonttörés a családi anamnézisben
- Kortikoszteroid-kezelés ($\geq 5 \text{ mg/nap}$ dóziszú prednizolon legalább 3 hónapon át)
- Előrehaladott életkor

Zsíroldékony vitaminok pótlása

A PBC-s betegeket érintő epepangás és az ezt követő csökkent epesavszekréció a lipidmalabszorpció fokozott kockázatot eredményezheti. A zsíroldékony A-, D-, E- és K-vitaminok hiánya azonban ritka PBC-ben (197–199). A legtöbb PBC-s betegben a 25-hidroxi-D-vitamin és az 1-25-dihidroxi-D-vitamin szérumszintje normális, azoktól a betegektől eltekintve, akiknél elhúzódó sárgaság van jelen, akik májtranszplantációra várnak, vagy osteomalaciában szenvednek. Gyermekekben fokozottabb a zsír- és a zsíroldékony vitaminmalabszorpció azokhoz a felnőttekhez képest, akiknél epepangás áll fenn. PBC-s betegeknek rutinszerűen a D-vitamin és az INR-érték meghatározására ajánlott. A más egyéb zsíroldékony vitaminok szintjének mérése bár az EASL szerint szintén ajánlott, Magyarországon csak térítéses betegellátás keretei között lehetséges. A zsíroldékony vitaminok pótlását már kisebb mértékű csökkenés esetén is el kell kezdeni különösen, ha sárgaság is jelen van. Súlyos epepangás esetén $\text{INR} > 1,5$ profilaktikusan minden invazív beavatkozás előtt K-vitamin-pótlás szükséges. Vérzés esetén az érvényben lévő, erre vonatkozó útmutatók szerint kell eljárni (200).

Hyperlipidaemia

A PBC-s betegek akár 80%-ában is emelkedettek lehetnek a szérumvérsírok (35); a háttérben álló mechanizmus azonban eltér az egyéb okból kialakuló hyperlipidaemiától. Korai betegségben a VLDL és az LDL koncentrációjának emelkedéséről számoltak be, valamint szignifikánsan emelkedett HDL-értékekről. A betegség progressziója során az LDL tovább emelkedhet, azonban a HDL-értékek csökkennek (habár a kontrollhoz képest így is emelkedettek maradhatnak). A trigliceridérték általában normális, vagy enyhén emelkedett. Néhány esetben az LDL-szaporulat rendellenes lipoprotein-részecskékből áll (lipoprotein-X), amely szabadkoleszterinben és foszfolipidekben gazdag, valamint anti-aterogén (201). Klinikailag jelentős, hogy a HDL-koleszterin emelkedett, míg az LDL-koleszterin nem, és a PBC-s betegekben az érlemezés okozta halálozás kockázata nem fokozott, míg a PBC nélküli, emelkedett vérsírral rendelkező betegek esetében igen (35, 36, 37) PBC-s betegekben a hyperlipidaemia rutinszerűen nem kezelendő, azonban akiknél egyidejűleg a klasszikus kardiovaszkuláris rizikófaktorok is fennállnak, a terápiát a normál gyakorlatnak megfelelően kell alkalmazni. Ahol a klinikai kétség megmarad, lipidológiai szakvizsgálat indokolt lehet.

Varixok

PBC-s betegekben a biliaris cirrózis következtében portális hipertenzió alakulhat ki (202, 203), ez pedig rossz prognózissal társul. Egyéb májbetegséggel ellentétben, a portális hipertenzió PBC-s betegekben a betegség korai és precirrotikus stádiumában is kialakulhat, a nodularis regeneratív hiperpláziával társulva, noha ez ritka (204). A nyelőcsővarixok és a varixvérzés kezelése PBC-s betegekben a Baveno-VI irányelvek szerint történhet (205). A szűrési, megelőzési és kezelési stratégiák az egyéb krónikus májbetegségben használt protokollokkal egyezően végzendők (205). Általánosságban klinikailag szignifikáns portális hipertenzióra utal, ha az májtömöttség $\geq 20 \text{ kPa}$ vagy a vérlemezkeszám $< 150 \times 10^9/l$; ilyen betegeknek

5. ábra: Csonttörési kockázat becslése (191)

Csonttörési kockázat becslése

<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=27>

Kérjük, válaszoljon az alábbi kérdésekre, hogy a BMD (csont ásványianyag-sűrűség) segítségével ki tudjuk számolni a csonttörés valószínűségét az elkövetkező 10 évre vonatkoztatva!

1. Születési dátum: 19____.____.____.	7. Aktív dohányzás:	IGEN / NEM
Életkor:	8. Kortikoszteroid-kezelés:	IGEN / NEM
2. Nem: FÉRFI / NŐ	9. Rheumatoid arthritis:	IGEN / NEM
3. Testsúly: _____ kg	10. Másodlagos osteoporosis:	IGEN / NEM
4. Testmagasság: _____ cm	11. Napi 3 vagy több egység alkohol:	IGEN / NEM
5. Korábban előforduló törés: IGEN / NEM	12. Femur nyak BMD:	IGEN / NEM
6. Csípőtörés előfordulása a szülőknél: IGEN /NEM		

Kockázati tényezők

A klinikai kockázati tényezők kiszámítása eldöntendő kérdések megválaszolásán keresztül történik. Ha a mező üresen marad, akkor a NEM válasz kerül figyelembevételre. Lásd a kockázati tényezőkre vonatkozó megjegyzéseket is!

A vizsgált rizikófaktorok a következők

Életkor	Ez a modell a 40 és 90 év közötti betegeknek készült. Ha az életkor 40 év alá vagy 90 év fölé esik, a program a 40, illetve a 90 évet veszi alapul a kalkulálásakor.
Nem	Férfi vagy nő. Jelölje a megfelelőt!
Testsúly	Kilogrammban kérjük megadni.
Testmagasság	Centiméterben kérjük megadni.
Korábban előforduló törés	Ez az adat pontosan jelöli a felnőttkorban bekövetkezett spontán törést vagy egy trauma által bekövetkezett törést, amely egy egészséges egyénben nem feltétlenül következett volna be. Válasszon az IGEN és NEM közül (lásd a kockázati tényezőkre vonatkozó megjegyzéseket is)!
Csípőtörés előfordulása szülőknél	Ez a mező a beteg édesanyjánál vagy édesapjánál bekövetkezett csípőtörésekre kérdez rá. Válaszoljon IGEN-nel vagy NEM-mel!
Aktív dohányzás	Válaszoljon IGEN-nel vagy NEM-mel annak megfelelően, hogy a beteg aktívan dohányzik-e (lásd a kockázati tényezőkre vonatkozó megjegyzéseket is)!
Kortikoszteroid-kezelés	Válaszoljon IGEN-nel, ha a beteg jelenleg orális kortikoszteroid-terápiában részesül, vagy minimum három hónapon keresztül szedett legalább napi 5 mg prednizolont, vagy azzal megegyező dózisú egyéb kortikoszteroidot (lásd a kockázati tényezőkre vonatkozó megjegyzéseket is)!
Rheumatoid arthritis	Válaszoljon IGEN-nel, amennyiben a betegnek rheumatoid arthritis diagnózisa van. Egyéb esetben válassza a NEM lehetőséget (lásd a kockázati tényezőkre vonatkozó megjegyzéseket is)!
Másodlagos osteoporózis	Válaszoljon IGEN-nel, amennyiben a betegnek olyan betegsége van, amely szoros kapcsolatban áll az osteoporosis kialakulásával. Ide tartozik: az I-es típusú (inzulindependens) diabétesz, felnőttknél az osteoporosis imperfecta, a régóta fennálló, kezeletlen hipertireózis, a hipogonadizmus vagy korai menopauza (<45 év), a krónikus alultápláltság vagy malabszorpció és a krónikus májbetegség.
Napi 3 vagy több egység	Válaszoljon IGEN-nel, amennyiben a beteg naponta legalább 3 egység alkoholt fogyaszt! Az alkoholegységek az egyes országokban eltérőek lehetnek, 8-10 g alkoholt is jelölhetnek. Ez megegyezik egy átlagos pohár sörrel (285 ml), 30 ml tömény itallal, egy pohár borral (120 ml) vagy 60 ml aperitíffel (lásd a kockázati tényezőkre vonatkozó megjegyzéseket is)!
Csont ásványianyag-sűrűség (BMD)	Kérjük, válassza ki a használt DEXA-berendezés típusát, majd adja meg a femurnyak BMD-értékét (g/cm ² -ben)! Alternatív megoldásként adja meg a T-score értékét a III. női NHANES referenciaadatok alapján! Ha a betegnek nincsenek mért BMD-értékei, hagyja üresen a mezőt (lásd a kockázati tényezőkre vonatkozó megjegyzéseket is)! (Oregon Osteoporosis Centrum)

Mejegyzések:**Korábban előforduló törések**

A csigolyatörésekre vonatkozó anamnézis kiemelt jelentőségű. Kizárólag a radiológiai képalkotó módszerekkel diagnosztizált törések morfológiai gerincstörés) vehetők figyelembe. Különösen erős kockázati tényezőnek számít a korábbi, klinikailag bizonyított csigolyatörés vagy csípőtörés.

Ezért a törések valószínűségét felmérő számítások a rizikót alábecsülhetik, különösen akkor, ha többszörös törés valószínűségét szeretnénk felmérni. Dohányzás, alkoholfogyasztás, kortikoszteroid.

Ezen kockázati tényezők hatása dóziszfüggő, vagyis minél nagyobb a fogyasztás, annál magasabb a rizikó. Ezt a számítások nem veszik figyelembe, hanem átlagos fogyasztással számolnak. Ha a fogyasztás alacsony vagy magas, ennek tudatában kell mérlegelni a kapott eredményt.

Rheumatoid arthritis (RA)

Az RA rizikófaktora a töréseknek. Az esetlegesen fennálló osteoarthritis azonban nem hajlamosít a törésekre, inkább véd azok ellen. Ezért nem szabad csak a beteg által mondott „ízületi gyulladásra” hagyatkozni, a diagnózis alátámasztásához mindenképpen szükséges klinikai vagy laboratórium bizonyíték.

Csont ásványianyag-sűrűség (BMD)

A mérés értékét a femurnyakon végzett DEXA-vizsgálat eredményei adják. A T-score értékei a 20-29 éves nők NHANES referenciaértékein alapulnak. Ugyanezek az abszolút értékek érvényesek a férfiaknál.

endoszkópos vizsgálat indokolt. A további teendőket – a vérzéses anamnézis és egyéb dekompenzációs jelenségek mellett – ennek eredménye határozza meg.

Hepatozelluláris karcinóma

Mint a májcirrózis szinte bármely formájában, a PBC-s betegek esetén is az egyik legsúlyosabb szövödmény a HCC kialakulása. A HCC incidenciáját a diagnosztizált PBC-s betegek között 0,36/100 betegévre becsülik. A májbiopsziában észlelt magasabb szövettani stádium fokozott HCC-kockázatot jelentett PBC-s betegekben (206). Egy közelmúltban végzett 4565 PBC-s beteg hosszú távú megfigyelésén alapuló tanulmány 1000 betegévre 3,4 HCC eset incidenciát mutatott (8). A nemzetközileg reprezentatív betegcsoport vizsgálata azt is igazolta, hogy a férfinem, és az UDCA-kezelésre adott nem megfelelő válasz a HCC kialakulásának kockázati tényezője PBC-ben. Az EASL-irányelvek szerint májcirrózisos betegekben javasolt a HCC rendszeres szűrése hasi ultrahanggal (esetleg egyéb keresztmetszeti képalkotó módszerrel, alfa-fetoproteinnel [AFP] vagy anélkül), 6 hónapos időközönként (207).

Májtranszplantáció

Noha a PBC előfordulási gyakorisága nő, a PBC miatt szükséges májátültetés az elmúlt évtizedekben csökkent (208–210). A PBC-s betegek esetén a májátültetés indikációja az egyéb eredetű májbetegségekéhez hasonló. Májtranszplantáció szükségességét meg kell fontolni, ha

1. jelentkeznek a májcirrózis szövödményei;
2. ha a MELD-pontszám 15, vagy a fölötti;
3. ha a bilirubinérték folyamatosan 51,3 $\mu\text{mol/l}$ (3 mg/dl) fölé emelkedik (211);
4. valamint válogatott esetekben, a gyógyszeres kezelésre nem reagáló, makacs viszketésben szenvedő betegekben (212, 213).

A májátültetés kimenetele általában kedvező, az 5 éves túlélési arány 80–85%, amely jobb, mint a májátültetés egyéb indikációi esetén (208–210). A tünetek, beleértve a fáradtságot, gyakran a májátültetést követően is fennállnak (178, 214).

Májátültetés után a PBC visszatéréséről átlagosan a betegek 20%-ánál számoltak be (211, 215), azonban a szövettani kiújulás aránya valószínűleg magasabb (216). Az AMA-pozitivitás a májátültetést követően is fennmarad. A rekurrens PBC-diagnózis felállítását a máj szövettani vizsgálatát igényli, mivel a májenzimek akár normálisak is lehetnek (215). Az UDCA-val történő kezelés csökkenti a májenzimeket és csökkentheti a PBC-rekurrencia incidenciáját (216), azonban nincs elégséges bizonyíték, amely alapján abszolút ajánlást állíthatnánk fel a májátültetést követő UDCA alkalmazásra vonatkozóan. A májátültetést követő csonttritkulást szintén proaktív módon kell kezelni.

A klinikai ellátási útvonal szervezése

Javasolt, hogy minden PBC-s beteget tervezett módon, élethossziglan kövessünk. Ugyanakkor fel kell ismerni azt, hogy az egyes betegeknél különböző a betegség lefolyása, ezért különböző fokú figyelmet igényelhetnek. Legalább

évente egyszer történjen felülvizsgálat a májbetegség progressziója (labor, UH, elasztográfia is) és a tüneti státusz vonatkozásában. Fel kell mérni a kezelés eredményességét és az esetleges módosítás szükségességét mind a májbetegséget, mind pedig a társuló tüneteket illetően.

A klinikai ellátás standardjai

A felülvizsgálat alapvető eszköz a helyi szinten történő ellátás hozzáféréseinek javításában. Ezidáig a PBC-s betegek kezelésével kapcsolatban nincsenek olyan elfogadott felülvizsgálati standardok, amelyek a helyi minőségfejlesztési programok kialakítására használhatók lennének. A bonyolultabb ellátási szemléletek megjelenése azonban ezt egyre fontosabbá teszi. A dokumentumban szereplő útmutatások alapján a következő szabványokat javasolják a szakaszos végrehajtáshoz, a helyi erőforrások és az aktuális gyakorlat szerint.

- Az epepangás egyéb okainak kizárására minden PBC-gyanús beteg esetén hasi ultrahangot kell végezni az alapvizsgálat részeként (Elvárt, 90%).
- Az UDCA napi 13–15 mg/kg dózisban ajánlott első vonalban történő kezelésként minden PBC-ben szenvedő betegnél. (Elvárt, a betegek 90%-a megfelelő dózisu terápiaiban részesül vagy az intolerancia rögzítésre kerül a betegdokumentációban.)
- A progresszív betegségelefolyás kockázatának kitett betegek azonosításának megkönnyítése érdekében egyéni szabott kockázatbecslést kell végezni az egyéves UDCA-kezelést követően, biokémiai válaszműtatók alkalmazásával. (Elvárt, az UDCA-kezelésben részesülő betegek 80%-ánál szükséges a terápiás válasz és az alkalmazott kritérium dokumentálása.)
- A betegség életminőségre (QoL) gyakorolt hatás jelentősége miatt, valamint a megfelelő kivizsgálás és a kezelés biztosítása érdekében minden betegnél fel kell mérni a tüneteket, különösen a viszketés, a száraz komplex és fáradtság jelenlétét. (Elvárt, az elmúlt évben a betegek 90%-ának legyen a viszketés, száraz komplex és fáradtság jelenléte/hiánya rögzítve a betegdokumentációban.)
- Annak érdekében, hogy minden beteg esetén biztosítsuk a májátültetés időben történő megfontolásának lehetőségét, amennyiben a bilirubinszint $>51,3 \mu\text{mol/l}$ (3 mg/dl), vagy már kialakultak a dekompenzált májbetegség jelei (varixvérzés, ascites, encephalopathia, más-más nem magyarázható hypalbuminaemia vagy megnyúlt INR alapján CP-B vagy C, MELD >15), megbeszélést kell folytatni olyan hepatológussal, akinek közvetlen hozzáférése van a májtranszplantációs programhoz. (Elvárt, a betegdokumentáció 90%-ában szerepel, hogy a jellegzetes klinikai események bekövetkezését követően a megbeszélésre 3 hónapon belül sor került, és rögzíteni szükséges a végrehajtott intézkedéseket is.)
- Az osteoporotikus csonttörések megelőzésének érdekében minden PBC-s betegnél el kell végezni az osteoporosisra vonatkozó kockázatbecslést. A kezelést és a követést a nemzeti irányelvek szerint kell végezni. (Elvárt, 80% esetén volt értékelés 5 éven belül.)
- Az időben történő, de átgondolt diagnózis és kezelés biztosítása érdekében az AIH jellemzőivel társuló PBC-t rit-

ka kórképnek kell tekinteni, és ha felmerül ennek a gyanúja, akkor májbiopszia elvégzése szükséges a diagnózis felállításához, amit gyakorlott klinikopatológusnak kell értékelni. (Elvárt, a betegek 90%-ánál, akiknél az AIH jellegzetességével társuló PBC-t diagnosztizálnak, májbiopsziával történő megerősítés és klinikopatológiai megbeszélés szükséges, amelyet a betegdokumentációban rögzíteni kell.)

A betegek támogatása

Célja, hogy az érintettek betegségüket ne éljék meg negatív élményként. Ehhez a tudás és az információ átadása szükséges a betegek szintjén, valamint a pozitív megközelítés és a következetesség (217). Fontos lenne magyar nyelvű beteg-tájékoztató összeállítása, mint ahogyan az Nyugat-Európában elérhető a különféle betegszervezeteknél.

A fáradtság az a tünet, amely a legnagyobb hatással van a betegekre. A kimerült betegek életminősége rossz, valamint kevésbé keresik a társas kapcsolatokat (19, 20). Kevés szakirodalom áll rendelkezésre a PBC-betegek társadalmi elszigeteltségével és a támogatási mechanizmusok fejlesztésével kapcsolatban. Hasznos lehet a pszichológiai megközelítés, mint például a kognitív viselkedésterápia. Fontos, hogy a fáradtsággal járó, mély pszichés szorongással küzdő beteg megfelelő pszichológiai segítséghez jussanak. Fontos lehet továbbá a kiegészítő családi támogatás nyújtása is.

Következtetés

A PBC a krónikus epepangás gyakori oka, különösen a 40 év feletti nők esetében. A betegség progressziója végstádiumú májbetegség kialakulását eredményezheti, amelynek különféle, a kezelést megelőző és a kezelés alatti kockázati tényezői ismertek. A diagnózist biokémiai és szerológiai vizsgálatok alapján lehet felállítani – egyéb etiológiák kizárása, vagy egyidejű igazolása mellett. A diagnóziskor és a kezelés során is minden beteg esetén fel kell mérni a betegség stádiumát, és a progresszió egyéni kockázatát. Utóbbiban fontos szempont az elsővonalbeli (és általánosan alkalmazandó) UDCA-kezeléssel összefüggő biokémiai válasz. Az UDCA-ra nem kielégítő biokémiai választ adók számára – jelentős megkötésekkel és gondos szakmai mérlegelés alapján – másodvonalbeli szerként használható az OCA. PBC-ben folyamatosan figyelmet kell fordítani, nemcsak a végstádiumú májbetegség megelőzésére és szövődésményeinek kezelésére, hanem az olyan párhuzamosan fennálló tünetek észlelésére és kezelésére is, mint például a viszketés, a sicca komplex és a fáradtság. A kezelési irányelvek megkönnyítik a PBC-ben szenvedő betegek kezelésének holisztikus, élethosszig tartó kezelését. A gondozási útvonalakat helyileg kell kidolgozni a betegek igényeit figyelembe véve. Ezeket pedig független minőségértékelésnek lehet alávetni.

EASL-ajánlások

- Cholestaticus májbetegségekre utaló laboreltérések esetén a részletes kórtörténet felvétele és a fizikális vizsgálat javasolt (III, 1).
- Az elsővonalbeli nem invazív vizsgálatként ultrahang végzendő az intrahepatikus és extrahepatikus cholestasis elkülönítésére (III, 1).
- Minden tisztázatlan eredetű cholestasis esetén az AMA és a PBC-specifikus ANA immunfluoreszcens módszerrel történő szerológiai vizsgálatok elvégzése javasolt (III, 1).
- Tisztázatlan eredetű cholestasis esetén MRCP elvégzése javasolt. Disztális epeúti betegségek vizsgálatára az EUS egy alternatíva lehet (III, 1).
- Szerológiai és kiterjesztett képalkotó vizsgálatok ellenére is tisztázatlan intrahepatikus cholestasis esetén megfontolandó a májbiopszia elvégzése (III, 1).
- Klinikailag felmerülő esetekben megfontolandó genetikai vizsgálatok elvégzése örökletes cholestaticus szindróma fennállásának igazolására erre specializálódott laboratóriumban (III, 1).
- Azon felnőttkori cholestasissal járó esetekben, akiknél nem valószínűsíthető szisztémás betegség fennállása, a PBC diagnózisa az emelkedett ALP-érték és az AMA >1:40 titer alapján felállítható (III, 1).
- A megfelelő kontextusban alkalmazva, az AMA-negatív PBC diagnózisa felállítható a cholestasis és specifikus ANA immunfluoreszcencia jelenléte (mag vagy magmembrán pontozottság) vagy WB/ELISA-pozitivitás (sp100, gp210) alapján (III, 1).
- A májbiopszia elvégzése a diagnózis felállításához nem javasolt, kivéve, ha a PBC-specifikus antitestek hiányoznak, AIH vagy NASH társulása merül fel, vagy egyéb (általában szisztémás) társbetegség van jelen (III, 1).
- Az AMA-pozitivitás önmagában nem elégséges a PBC diagnózisához. A normál májenzimekkel rendelkező, AMA-pozitív betegek esetén követés javasolt évenkénti laborvizsgálat formájában, májbetegség fennállásának megítélésére (III, 1).
- A kezelés célja PBC-ben a májbetegség végstádiumú komplikációinak megelőzése és a társult tünetek kezelése (III, 1).
- Minden beteg esetén javasolt a progresszív betegségforma kialakulásának kockázatát értékelni (III, 1).
- A szövődésményes PBC kialakulásának kockázata azon betegek esetén a legnagyobb, akiknél nem megfelelő a kezelésre adott biokémiai válasz, és akiknek májcirrhosisa van (II-2,1).
- A nem megfelelő biokémiai válasz legjelentősebb kockázati tényezői a diagnóziskori fiatal életkor (<45 év), és a felismeréskori előrehaladott betegségstádium (III, 1).
- Minden betegnél a kiinduláskor, és a követés során is értékelni kell a betegség stádiumát, kombinált nem-invazív tesztek alkalmazásával (bilirubin, ALP, GOT, albumin, vérlemezkeszám, és elasztográfia) (III, 1).
- PBC-ben az emelkedett szérumbilirubin és ALP-szintek, mint kiemelkedő jelentőségű markerek használandók a betegség kimenetelének megítélésére. A rutin biokémiai és hematológiai mérőszámokat is használni kell, hogy megerősítsék a klinikai megközelítést a betegség progressziójának egyéni kockázatbecslésében (II-2,1).
- A korai stádiumú betegek (egy év UDCA-val való kezelést követően ALP <1,5×ULN és normál bilirubinérték)

- transzplantációmentes túlélése nem különbözik jelentősen az egészséges kontrollpopulációtól (II-2,1).
18. Elasztográfia és/vagy kockázatbecslő pontrendszerek (mint például a GLOBE- és UK-PBC-pontrendszer) használata javasolt a jövőbeni előrehaladott májbetegség szövődményeinek kialakulására vonatkozó egyéni kockázat pontosabb meghatározására (III, 1).
 19. Elsővonalbeli kezelésként UDCA javasolt minden PBC-s betegnek, 13-15 mg/kg/nap dózisban szájon át alkalmazva. Az UDCA-kezelést általában élethosszig folytatni kell (I, 1).
 20. Egy III. fázisú vizsgálat során a szájon át alkalmazott OAC biokémiai hatékonyságát igazolták olyan betegeknél, akiknél az ALP $>1,67 \times \text{ULN}$ és/vagy a bilirubin $<2 \times \text{ULN}$ emelkedett. Az orális OCA-kezelést feltételelesen jóváhagyták PBC-betegek kezelésére, UDCA-val kombinációban azon esetekre, akik nem megfelelően reagáltak az UDCA-ra, vagy monoterápiaként azon betegeknél, akiknél UDCA-intolerancia észlelhető. Az EASL ilyen betegek esetén javasolja az OCA használatának megfontolását (nem cirrózisos betegeknél kezdeti dózis 5 mg; dózistitralás 10 mg-ra hat hónap alatt, a tolerabilitásnak megfelelően) (I, 2)
 21. Az UDCA-val kombinált budesonid (nem májcirrózisos betegeknél) vagy bezafibrát, alkalmazását vizsgáló III. fázis, randomizált tanulmányok adatai még nem ismertek, az EASL nem tud állást foglalni a használatuk tekintetében (II-2, 2).
 22. Nem cirrózisos PBC-s betegben a terhesség kedvező kimenetele várható. Szakemberrel történő konzultáció azonban feltétlenül javasolt minden várandós beteg esetén a terápia vezetésével kapcsolatosan. Az UDCA-kezelés alkalmazásának folytatása javasolt a terhesség alatt, habár az ezt támogató adatok korlátozottak. Fontos a viszketés kezelése, ami szakember tanácsát igényelheti. Megjegyzendő, hogy a rifampicint használták már a harmadik trimeszterben (III, 1).
 23. Májcirrózisos betegeknél a terhesség az anyai és magzati komplikációk magasabb kockázatával jár. Már a tervezett terhesség idején javasolt a konzultáció, a terhesség alatt pedig mindenképpen tapasztalt hepatológus által végzett követés indokolt (III, 1).
 24. PBC-s betegeknél az esetek kb. 10%-ában AIH-ra jellemző tünetek jelenhetnek meg, leggyakrabban egyidejűleg, de néha egymást követően, akár évekkel a PBC diagnózisát követően. AIH gyanúja esetén kötelező a májbiopszia elvégzése az AIH jellemzőinek megerősítésére, és megfontolandó olyan betegeknél is, akiknél aránytalanul emelkedett az ALT és/vagy az IgG-szint (III, 1).
 25. Azon PBC-s betegeknél, akiknél az AIH típusos tünetei jelen vannak, az UDCA mellé adott immunszuppresszív terápia hasznos lehet. Immunszuppresszív kezelés javasolt súlyos interface hepatitisz mutató betegeknél, és megfontolandó mérsékelt interface hepatitiszrel rendelkező betegeknél is. A betegek tájékoztatása szükséges az immunszuppresszív gyógyszerek mellékhatásairól (III, 2).
 26. Minden beteg esetén javasolt a tünetek, különösen a viszketés, sicca komplex és a fáradtság jelenlétének felmérése. Míg a végstádiumú májbetegség általában a tünetek fokozódásával jár, a tünetek súlyossága nem feltétlenül korrelál a PBC-betegség stádiumával (III, 1).
 27. A viszketés kezelésének lépcsőzetesnek kell lennie. A súlyos viszketéstől szenvedő betegeknél valószínű az agresszív ductopeniával járó PBC-variáns, ami rossz prognózisú. Az ilyen betegek szakmai központ felé történő referálása ajánlott (III, 1).
 28. Kedvező mellékhatásprofilja miatt – korlátai ellenére – a kolesztiramin alkalmazása javasolt a viszketés elsővonalbeli kezelésére. Fel kell hívni a figyelmet a más gyógyszerekkel való kölcsönhatás elkerülésére, amelyet az anionkötő gyanta tulajdonsága eredményez (II-2, 1).
 29. A viszketés másodvonalbeli kezelésére rifampicin ajánlott, általában napi 150-300 mg dózisban. A gyógyszer bevezetését követően (6 és 12 héttel), majd pedig a dózismelést követően a májenzimek ellenőrzése javasolt a lehetséges hepatotoxicitása miatt. Amennyiben toxicitás észlelhető, a gyógyszert le kell állítani (II-2, 1).
 30. Keresni és kezelni kell a fáradtsággal összefüggő egyéb okokat, különösen az anémiát, hypothyreosist, és az alvászavart (III, 1).
 31. A fáradékony betegeknél (amely egyes esetekben erőtlenséggel jár) a különféle megküzdési stratégiák kialakítása tanácsolandó, beleértve a szociális elszigetelődés kerülését, amely súlyosbíthatja a fáradtságot (III, 2).
 32. A sicca tünetek jelentősek lehetnek, és ronthatják a betegek életminőségét; az ilyen betegeket a témában járatos szakembernek kell referálni (III, 1).
 33. A kezelésre nem reagáló Raynaud-tünetek esetén a beteget immunológushoz kell irányítani, a betegség súlyosságától függetlenül (III, 1).
 34. Minden PBC-s betegnél figyelembe kell venni, hogy fokozott osteoporosiskockázat áll fenn (III, 1).
 35. Az osteoporosis rizikó értékelésének részeként a csontsűrűség meghatározására DEXA-vizsgálat javasolt a PBC-diagnózis felállításának időpontjában, és a követés során is, amelynek időintervallumát az induló DEXA-lelet és a beteg osteoporosis rizikófaktora határozzák meg (III, 1).
 36. Minden beteg esetén kalcium- és D-vitamin-pótlás javasolt (III, 2).
 37. A biszofosfonátok biztonságosak és hatékonyak azoknak a PBC-s betegeknél, akiknél emelkedett az osteoporosis okozta csonttörési kockázat. Óvatosság indokolt azonban nyelőcsővarixok jelenléte esetén. A specifikus osteoporosis irányelvek követése javasolt a terápia indításakor (II-2, 1).
 38. PBC-s betegeknél előfordulhat a zsírolékony vitamínok hiánya, különösen elhúzódó sárgaság esetén. A pótlás szükségességét egyénileg kell mérlegelni (III, 2).
 39. A hyperlipidaemia az epepangás jellemzője, arra azonban nincs valódi bizonyíték, hogy fokozott kardiovaszkuláris kockázattal járna PBC-s betegeknél. PBC és metabolikus szindróma társulásakor (magas koleszterin, alacsony HDL- és magas LDL-koleszterin-szintek) egyéni mérlegelés alapján koleszterincsökkentő gyógyszerekkel gyógyszeres kezelés javasolt; a kezelés nem kontraindikált (III, 2).

40. A nyelőcső/gyomorvarixok szűrésére és kezelésére a Baveno-VI irányelvek alkalmazhatók PBC-s betegeknek is (III, 2).
41. Májcirrózisos betegekben a HCC korai felismerésére az EASL ezzel kapcsolatos irányelvei érvényesek, PBC-s betegeknek is: elsősorban hasi UH-val (de egyéb keresztmetszeti képalkotó módszerrel is lehetséges) alfa-fetoproteinnel vagy anélkül 6 hónapos időközönként (III, 2).
42. A betegek májtranszplantációs kivizsgálása szükséges, ha a májcirrózis dekompenzálódik, illetve szövődménye alakul ki, ha a betegség súlyosság markerei, mint pl. folyamatosan emelkedett bilirubinérték (51,3 $\mu\text{mol/l}$ vagy 3 mg/dl) vagy MELD-pontszám >15 észlelhető, vagy súlyos, kezelésre nem reagáló viszketés jelentkezik. A helyi (általában nemzeti) irányelvek követése javasolt a transzplantációs listára történő felterjesztéshez (II-2, 1).
43. A májtranszplantációt követő rekurrens PBC-s betegekben (bizonyított vagy valószínűsített esetekben is) UDCA-kezelés javasolt, amely biztonságos és javíthatja a májenzim-értékeket (II-2, 2).
44. Minden PBC-s beteget tervezetten, élethosszig szükséges követni, figyelembe véve, hogy a betegeknek különböző a betegség lefolyása és különböző fokú figyelmet igényelhetnek (III, 1).
45. „A PBC Ellátási Útvonala” dokumentum kidolgozása javasolt (III, 2).
46. Előre meghatározott, strukturált klinikai eszközöket kell alkalmazni a PBC-betegek gondozása során a betegeknek nyújtott ellátás javításához és jobb dokumentálásához (III, 2).
47. A PBC-ben szenvedő betegek tájékoztatása szükséges a betegtámogatási csoportok által nyújtott támogatási lehetőségekkel kapcsolatosan, ideértve a betegoktatási anyagokhoz való hozzáférést is (III, 2).

Köszönetnyilvánítás:

A munkát az EFOP-3.6.1-16-2016-00022, EFOP 3.6.2-16-2017-00006 és GINO P-2.3.2-15-2016-00048 projektek támogatják. Az EFOP projektek részben az Európai Unió és az Európai Szociális Alap finanszírozásában valósulnak meg.

Dr. Papp Mária a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjasa (BO/00232/17/5) volt.

A közlemény „Az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja” szakmai támogatásával készült.

Irodalom

Megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu oldalon.



Van, ami nem várhat!

Enzimptótlás 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 tejjes tejszínben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölcsonhatás:** 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 (OGYÉI/70373/2019), vagy hívja információs irodánkat: Strathmann KG képviselete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu - Az információ lezárásának időpontja: 2020. március 20.

A mikroszkópos colitis rejtekútjai

Mihály Emese dr.¹, Berczi Lajos dr.², Herszényi László dr.³, Tulassay Zsolt dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ²Toldy Ferenc Kórház, Patológiai Osztály, Cegléd

³Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

Correspondence: emesemihaly@hotmail.com

A mikroszkópos colitis (MC) az utóbbi évtizedben a figyelem előterébe került, amelyet a kórkép gyakoribb felismerése és a kórerredettel kapcsolatos számos új adat magyaráz. Az MC incidenciája egyes népességben elérte a gyulladásos bélbetegségek szintjét. Kialakulásával kapcsolatban számos tényező szerepe vetődött fel: az immunológiai eredet, genetikai hajlam, hormonális háttér és jelentőssé vált a mikrobiom és gyógyszerek szerepe is. Az MC-ről azonban számos kérdés még megválaszolatlan. Így a hagyományos gyulladásos bélbetegségekhez való viszonya, és magyarázatot igényel az egyes kórformák egymásba való átfordulásának oka és jelentősége is. A gyógyításban a helyi szteroid elsődleges jelentőségű, előfordulnak azonban nem befolyásolható esetek is, amelyek immunmodulátor vagy biológiai kezelést is szükségessé tehetnek.

KULCSSZAVAK: mikroszkópos colitis, kollagén colitis, limfocitás colitis, kórerredet, természetes lefolyás

Concealments of microscopic colitis

Microscopic colitis (MC) has come to the highlight in the last decade, which is explained by the more frequent recognition of the disease and a number of new available data related to the pathogenesis. The incidence of MC has reached the level of inflammatory bowel disease in some populations. A number of factors have been implicated in its development: immunological origin, genetic predisposition, hormonal background, the role of microbiome and drugs has also become significant. However, many questions about MC remain unanswered. Thus, its relationship to traditional inflammatory bowel diseases and the reason and significance of the subtypes transformation to each other also needs to be explained. Topical steroids are of primary importance in therapy, but there are also uncontrollable cases that may require immunomodulatory or biological treatment.

KEYWORDS: microscopic colitis, collagen colitis, lymphocytic colitis, pathogenesis, natural course

A mikroszkópos colitis (MC) elnevezés arra utal, hogy ebben a kórformában endoszkópos vizsgálattal ép vastagbél-nyálkahártya látható és csak a biopsziás minta szövettani vizsgálatával tárhatók fel kórjelző jellegzetességek.

A kórkép első leírása 1976-ban történt. *Lindstrom* (1) középkorú nő kórtörténetét ismertette. A vizsgálat idült, vízserű hasmenés és hasi fájdalom miatt történt, amely szabályos kolonoszkópos kép ellenére szövettanilag subepithelialis kollagénköteget igazolt, amely egyébként kollagén sprue-ban is kialakul. A hasonló szövettani jelek miatt *Lindstrom* az eltérést kollagén colitisnek (CC) nevezte. *Read* 1980-ban azonos kórtörténetű betegében a szabályos kolonoszkópia során vett nyálkahártya-biopsziában enyhe, nem jellegzetes gyulladást észlelt, amelyet mikroszkópos colitisnek (MC) nevezett. E megfigyelésben jelenik meg elsőként ez az elnevezés (2). *Read* és mások

hasonló közléseit és adatát újra vizsgálva *Kingham* és *Levison* arra a következtetésre jutott, hogy ezek az eltérések CC korai szakaszainak felelnek meg (3, 4). *Lazenby* 1989-ben idült hasmenésben szenvedő betegének szabályos endoszkópiája során vett szöveti minta elemzésével az epitheliumban jelentős limfocitabeszűrődést észlelt, a lamina propria gyulladásával. Az eltérést limfocitás colitisnek (LC) nevezte (5). Az elnevezések hierarchiája az évek során megváltozott. Összefoglaló névként a mikroszkópos colitis vált elfogadottá, amelynek az LC és a CC két altípusát, formáját képviseli. A két forma szövettani eltérések alapján különíthető el.

Az idült, nem véres hasmenések 8-16%-ának háttérében, ha a kolonoszkópia szabályos makroszkópos képet mutat, MC valószínű. Elsősorban 60 évnél idősebbekben mutatható ki, nőkben gyakrabban. A betegek 25%-a 45 évesnél

fiatalabb, sőt CC gyermekkorban is előfordul (6). A CC nőkben 9-szer gyakoribb, mint férfiakban. A nemek közötti különbség LC-ben kisebb. Az MC világszerte egyre gyakoribb. A gyűjtött incidenciája CC-ben 4,1, LC-ben 4,9 eset per 100 ezer személy/év (7).

Az MC incidenciája egyes népegekben elérte az IBD szintjét, sőt a Crohn-betegségnél gyakoribbá is vált (8). A kórkép gyakoribb felismerésének hátterében valószínűleg a kolonoszkópia könnyebb elérhetősége és a gasztroenterológusoknak és a patológusoknak a fokozott figyelme és bővülő ismeretei állhatnak. Az MC prevalenciájában etnikai különbségek is megfigyelhetők (9). A

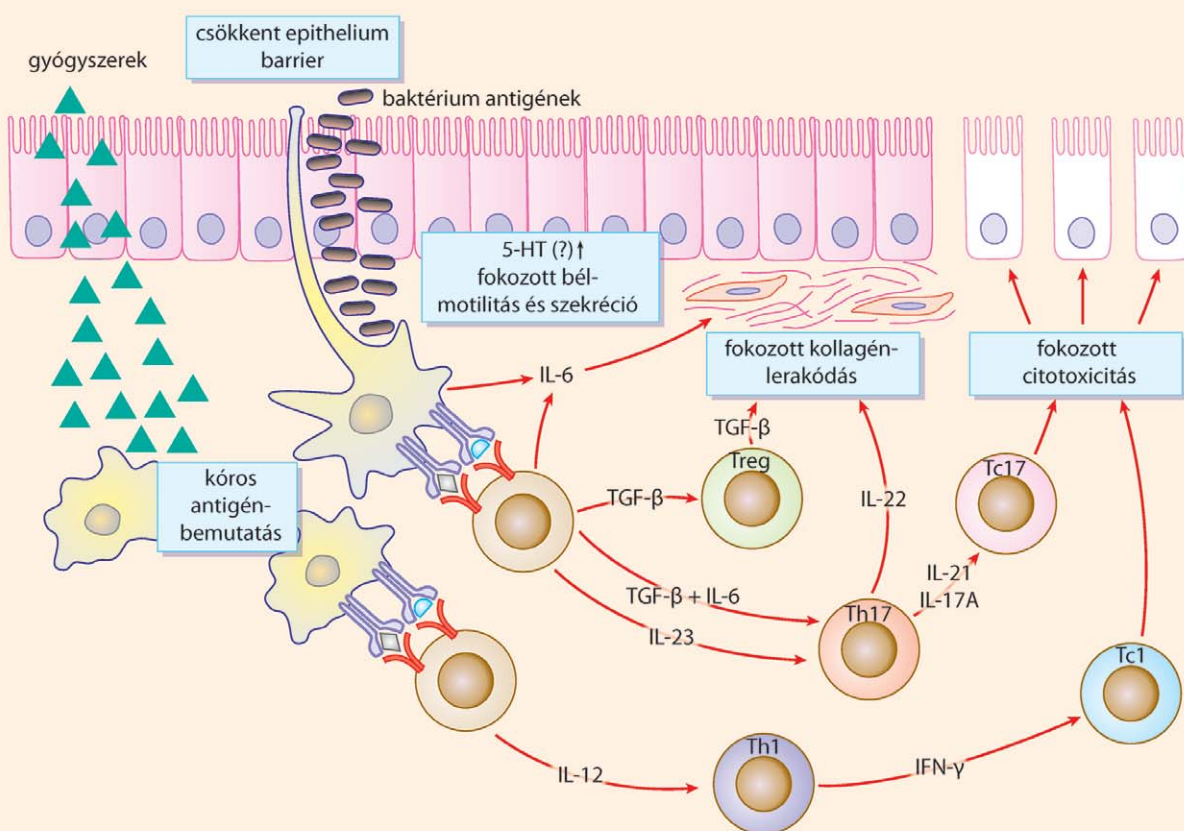
fehér népességben és zsidókban gyakoribb, mint a nem fehér, a kelet-ázsiai és a hispániai lakosságban. Az eddigi adatok szerint az MC nem fokozza a coloncarcinóma kockázatát (10, 11).

Kóreredit

Az MC kialakulásának biológiai módja nem tisztázott, valószínűleg több tényező függvénye. A jellemző szövettani eltérések és a klinikai tünetek különböző hatásokra alakulhatnak ki (12, 13). Az MC elsősorban az immunrendszer közvetítésével fejlődik ki a szerzett immunrendszer és a

1. ábra: A mikroszkópos colitis kórereditének főbb tényezői

A gyulladásos folyamat (kaszád) elindító gyógyszerek és baktériumok. Luminális antigének nagy számban jutnak a bélnyálkahártyába, csökkentik az epithelium védekezését (barrier), növelik az áteresztőképességét és átjárhatóvá teszik a baktériumok számára. Az MC és a coeliakia HLA genetikai átfedése a lamina propriába kialakuló kóros antigénbemutásra utal. Ez fokozza a Th1- és Th17-immunválaszt Tc1 és Tc17 mediált citotoxicitást. Az MC-t kóros szerotonin- (5-HT) visszavétel is jellemzi, amely növeli az 5-HT szintjét és közreműködnek a bél motilitás és szekréció fokozásában. A profibrinogén citokinek (TGF- β , IL-6 és IL-22) fokozott mennyisége a nyálkahártyában elsősorban kollagén colitisre jellemző és segítik a kollagén subepithelialis lerakódását.



jelmagyarázat

	antigén bemutató sejt		kollagén		fibroblaszt/miofibroblaszt
	T-sejt		gyógyszer		T-sejt-receptor
	epithelium sejt		baktérium		MHC II

1. táblázat: Citokinek kifejeződése mikroszkópos colitisben (16, 17, 18 alapján)

Citokin	LC/CC	Hatás
TNF α	↑	A veleszületett immunválaszt növeli
IFN γ	↑	Növeli a bélben a limfocitabeszűrődést, csökkenti a bélbarriert, aktiválja a makrofágokat
IL-1 β	↑ Csak CC-ben	Neutrofilek begyűjtése; NOS-indukció
IL-6	↑	Neutrofilek begyűjtése; NOS-indukció
IL-12	↑	A lamia propria mononuclearis sejtjei révén fokozza az IFN γ -termelődést
IL-15	↑	Növeli az IEL-aktivitást és fokozza proliferációját
IL-17A	↑	TNF α IL-1; IL-6-felszabadulást segíti; neutrofilek begyűjtése, NOS-indukció, tight-junction erősítése; antimikrobás fehérjék indukálása
IL-21	↑	Pleitrop és proinflammatorikus hatás
IL-22	↑	TNF α -t és IL-8-t indokolja; myofibroblastokat kollagéntermelésre serkenti; a betegség aktivitásával összefügg
IL-23	↑	TNF α -t, IL-1-t és IL- γ és IL-6-t indukálja neutrofilek begyűjtése. NOS-indukció
IL-37	↓	A gyulladás fenntartása

Rövidítések, jelzések: LC: limfocitás colitis, CC: kollagén colitis, TNF: tumornekrózis-faktor, IFN: interferon, IL: interleukin, NOS: nitric-oxid-szintetáz, IEL: intraepithelialis limfocita, ↓: csökken, ↑: növekszik

citotoxikus válaszok döntő részvételével. Az ellenőrizetlen immunreakciók különböző lumenális és nyálkahártyahatásokra, genetikailag hajlamos egyéneknél jelennek meg. Autoimmun történések szerepe is valószínű, amelyet például a coeliakiával való összefüggése is alátámaszt (13.) Az immunológiai folyamatok elindítója a bél lumenből a nyálkahártyába jutó serkentő hatások, baktériumok és exogén toxinok lehetnek (1. ábra).

Az MC immunmediált eltérés a szerzett immunrendszer és a citotoxikus válaszok elsődleges részvételével. Az immunitást befolyásoló tényezők, mikrobiológiai hatások, exogén toxinok a bél lumenéből áthelyeződnek a nyálkahártya rétegeibe.

Valószínűleg ez az elsődleges biológiai változás, amely MC-ben az immunológiai-gyulladásos rendszert (kaskád) elindítja: a claudin-1 és occludin tight-junction fehérjék csökkent kifejeződését és a bél átteresztőképességének fokozódását (14, 15).

MC nyálkahártyájában változatos citokinösszetétel alakul ki a T-helper (Th) 1, és a citotoxikus T-sejtek (Tc)1 vagy a Th17 és Tc17 megjelenésével, amely a tumornekrózis-faktor- (TNF) alfa, interferon-gamma és számos interleukin (17, 21, 22, 23) fokozott kifejeződéséhez vezet (16, 17, 18) (1. ábra) (1. táblázat). Ez a molekuláris eseménysor segíti a bélben, az intraepithelialis rétegben a limfocitabeszűrődés kialakulását, gátolja az aktiválódott T-sejtek, az eozinofilek eliminációját, a makrofágok aktivációjának, a neutrofilek felszaporodásának, a nyálkahártya károsodott átteresztőképességének és a kollagénlerakódásnak a megszűnését. Számos, az MC-ben fokozottan termelődő proinflammatorikus citokin segíti a fibrosis kialakulását is (19). A VEGF növekedett kifejeződése az epitheliumban és a felszaporodó gyulladásos sejtek és fibroblastok a kollagénlerakódás döntő tényezői (20).

Bár LC-ben és CC-ben számos szabályozó és végrehajtó folyamat közös, immunológiai tulajdonságaik összessége

eltérő, olyan jellegzetes limfocitasajátosságokkal, amelyek révén a lumenális serkentő folyamatokra, a nyálkahártya-barrier kóros működésére és a HLA összefüggésekre különböző válaszok alakulnak ki. Ezt segíti a bél növekedett átteresztőképessége és a tight-junction fehérjék csökkent kifejeződése (21). A változó citokinprofil, a tumornekrózis-faktor-alfa és a különböző interleukinok fokozott kifejeződéséhez vezet (22) (1. táblázat).

Mivel az MC menopauzában lévő nőkben gyakoribb, kórereditében hormonok szerepe is felvetődött. *Burke és munkatársai* 275 MC-ben szenvedő, posztmenopauzás nő adatát elemezték (23). A betegeket a hormonpótló kezelés szerint osztályozva azt tapasztalták, hogy a múltban történt hormonpótlás az MC kockázatát 1,95-szeresére (0,5% CI: 1,37–2,78), a jelenleg is zajló kezelés pedig 2,64-szeresére (95% CI: 1,78–3,90) növelte. Vizsgálták azt is, hogy a kórelőzményben szereplő per os hormonális fogamzásgátlás befolyásolja-e az MC kockázatát. A kockázat növekedésének mértéke 1,57-nek (95% CI: 1,16–2,13) bizonyult (23).

A bélbaktériumok összetételének változása az utóbbi években a gyulladásos bélbetegségek kórereditének vizsgálatakor fontos tényezővé vált. Különböző eltérések derültek ki a mikrobiom összetételében és változatosságában egyaránt, egyértelmű kóros szerepük azonban még nem igazolódott. Aktív MC-ben többek között az *Akkermansia*-fajok csökkenését is kimutatták (24). *Morgan* az aktív szakaszban és a remisszióban lévő MC-ben szenvedők bélmikrobiom összetételében jelentős különbséget észlelt, amely a mikrobiom sokszínűségében (diverzitás) és a dysbiosis mértékében mutatkozott meg (25). A dysbiosis-index aktív MC-ben szignifikánsan növekedettebb, mint a remisszióban lévőké, az idült funkcionális hasmenésben szenvedőké és az egészségeseké. Az *Alistipes putredinis* relatív mennyisége a mikrobiomban azonban MC-ben csökkent

2. táblázat: Mikroszkópos colitist okozó gyógyszerek

- akarbóz
- aszpirin
- protonpumpa-gátlók
- NSAID
- H₂-receptor-gátlók
- SSRI
- ticlopidin
- carbamazepin
- flutamid
- lizinopril
- levodopa/benserazid
- statinok

Rövidítések: NSAID: nem szteroid gyulladásgátlók
SSRI: szelektív szerotonin-visszavételt gátlók

mindkét vizsgálati csoporthoz viszonyítva. Az Alistipes-fajok gyulladásgátló tulajdonságú butiráttermelő baktériumok, amelyek mennyisége újonnan kialakult gyermekkori IBD-ben csökkent (26). A glikogenezis I és inozin-5'-foszfát bioszintézis III. metabolizmus aktív MC-ben csökkent, míg a purin dezoxiribonukleotid-lebontás fokozódott az egészségesekével összehasonlítva. A glükóz bioszintézisében és az oxidatív stresszben szereplő metabolikus utak relatív fokozódása MC-ben, a fokozott purinlebontás következménye. *Morgan* vizsgálata arra utal, hogy a dysbiosis a gyulladós bélbetegséghez hasonlóan, MC-ben is a bélmikrobiom fontos jellemzője (25). Az azonban nem bizonyított, hogy ez az eltérés elsődleges kórerediti tényező lenne, mivel következményes jelenségként is kialakulhat.

A genetikai hátteret vizsgálva a humán leukocitaantigén-nel (HLA) való összefüggés adatai ellentmondásosak, de a coeliakiával jelentős átfedés észlelhető (27). Az interleukin (IL)-6, -174 gén polimorfizmusa és az MC-nek az összefüggésre is utalnak adatok. Ez a polimorfizmus növekedett IL-6-termeléshez vezet, amely hatékonyan segíti a gyulladást és a fibrózist.

A matrix metalloproteinázok (MMPs) különböző kifejeződése is szerepet játszhat a CC kórereditében (13). Az MMPs a gyulladós folyamatokat követő újrarendeződés (remodelling) fontos résztvevői: genetikai polimorfizmusuk CC-re hajlamossá teheti. A GG-allélt hordozó MMP-9-gén növeli a CC kockázatát (13). Az MMP9 kóros aktivitása, a kollagén-leépülés zavarához vezethet.

Az MC-t kiváltó kockázati tényezők közül a gyógyszer-mellékhatás a legjelentősebb. Az MC-t okozó gyakoribb gyógyszereket a 2. táblázat foglalja össze. A protonpumpa-gátlók (PPI) okozta MC kórfolyamatának részletei nem ismertek. A protonpumpák azonban nemcsak a gyomor, hanem a vastagbél nyálkahártyájában is jelen vannak, így az egész szervezet káliumforgalmát érintik. A colonnyálkahártya protonpumpájának gátlása befolyásolja az elektrolitok helyi egyensúlyát, kiegyenlítik a folyadék savasságát, amely a vastagbél-nyálkahártya immunfolyamatait is befolyásolja. A PPI okozta hypomagnesiaemia a

3. táblázat: A vízserű hasmenés lehetséges okai, ha a kolonoszkópia szabályos képet mutat

- Mikroszkópos colitis
- Coeliakia
- Fertőzőes colitis (pl. cryptosporidiosis)
- Vékonybél baktériumfertőzöttsége (SIBO)
- Giardiasis
- Epesav felszívódásának zavara
- Epehólyag eltávolítása utáni epecsorgás
- Neuroendokrin daganatok
- Hashajtóabúzus
- Ileumelhelyezkedésű Crohn-betegség
- Gastrocolicus sipoly
- Szénhidrát-felszívódási zavar (pl. laktóz, szorbitol)
- Irritabilis bélszindróma

magnéziumfelszívódás zavarának következménye lehet. A PPI károsítja a magnéziumfelszívódás fontos elemeit a tight junction fehérjéket és a TRPM6 és -7 csatornákat (transient receptor potential melastin-6 és -7) (13.), a pH-eltérések pedig a csatornák és a tight junctionok működését. A PPI növeli a fibrosist elősegítő tényezőket is, így a TGF- β t, a fibroblast növekedési faktor-2-t és a III. és IV. típusú kollagént (28) CC-ben a COX2 mértéke a vastagbél-nyálkahártyában növekszik (29). A COX2 tartós gátlása segíti a myofibroblasttal összefüggő intestinalis fibrosist (30). Egyéb kockázati tényezők a dohányzás és az alkoholfogyasztás. A dohányzás elsősorban a CC kockázatát fokozza (OR: 5,5; 95% CI: 3,4–8,9) az LC-t kevésbé (OR: 2,96; 95% CI: 2,0–4,3) (31).

A hasmenés MC-ben több tényező következménye.

Ezek a következők:

- ozmózis;
- csökkent felszívódás: LC-ben a vastagbél epithelium nátriumcsatornái gátoltak (32), a széklet, a béllumen nitric-oxid és az epithelium nitric-oxid-szintetáz szintje növekedett (34);
- a klorid aktív szekréciója CC-ben (14);
- az epithelium-barrier kóros működése (35);
- az aquaporinok kóros szabályozása;
- kóros motilitás (36);
- az epesavak károsodott felszívódása (37).

Tünetek, természetes lefolyás

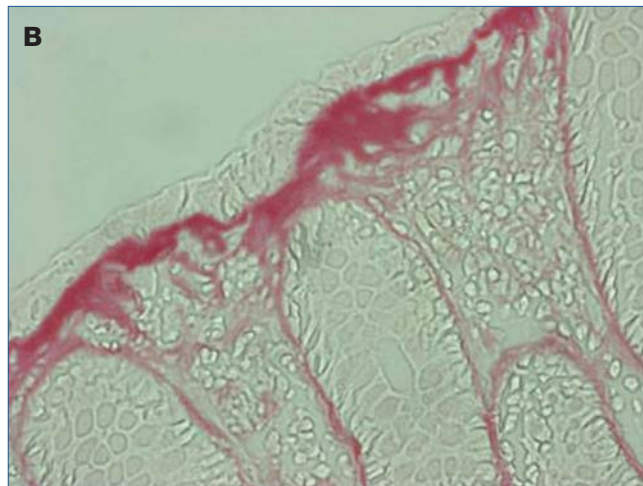
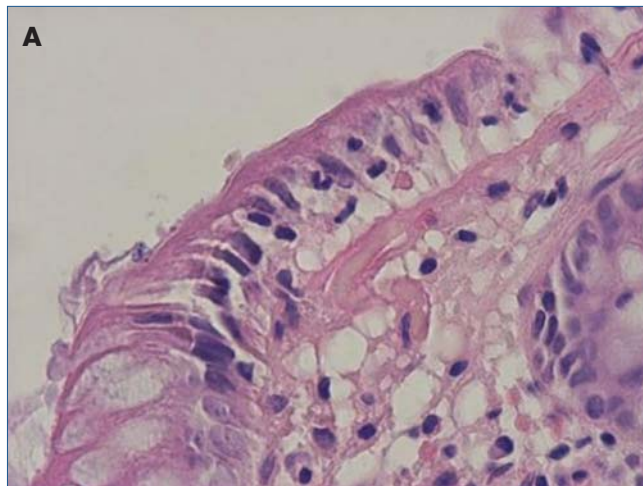
A mikroszkópos colitis tünete az idült, vízserű hasmenés, amely görcsös hasi fájdalommal társulhat. Átmeneti panaszmentes szakasz után a hasmenés akár évek múlva is visszatérhet. Általános tünetek is észlelhetők: fogyás, fáradtság, vérszegénységgel összefüggő panaszok.

A mikroszkópos colitis természetes lefolyására a tünetmentes és a hasmenéssel járó szakaszok váltakozása a jellemző. A tünetek kezelés nélkül akár évekig is megszűnhetnek. A tüneteket a budesonid hatékonyan befolyásolja, elhagyásakor a panaszok a betegek 80%-ában 3 hónapon belül visszatérnek. A visszatérő tünetek ellenére a beteg

2. ábra: Mikroszkópos colitis szövettani képe

A: Limfocitás colitis szövettani képe: a felszíni hámsejtek között a limfociták felszaporodtak (hematoxilin-eozin 400x)

B: Kollagén colitis: kiszélesedett subepithelialis kollagénréteggel (picro-sirius festés, 400x)



ség nem rosszabbodik, nem jár a halálozás fokozott kockázatával és a vastagbél rosszindulatú daganata sem alakul ki gyakrabban mikroszkópos colitis talaján (11).

Kórisme

Kórismének három meghatározó tényezője a következő:

- jellegzetes tünetek,
- normális kolonoszkópia,
- kórjelző szövettani kép.

A tünetek és a szabályos makroszkópos kép számos kórkép jellemzője lehet, amelyet az elkülönítésben tekintetbe kell vennünk (3. táblázat).

Sem laboratóriumi eltérés, sem biomarkerek (pl. calprotectin) nem kórjelző értékűek. Különböző kockázati tényezők és tünetek figyelembevételével pontrendszert is kidolgoztak az MC kórisméjének azonosítására, amely azonban jelenleg biztos támpontot nem jelent (38).

A kolonoszkópos kép többnyire normális, bár nem fajlagos eltérések (hyperaemia, ödéma, az érrajzolat csökkenése, foltos erythema) előfordulhatnak (39).

Az LC szövettani jellegzetessége az intraepithelialis lymphocytosis (IEL). A feltétel az, hogy hematoxilin-eozin festéssel 100 felszíni epithelialis sejtből legalább 20 IELs legyen. A normális érték nem haladja meg az 5-öt. A felszíni epithelium enyhén károsodott lehet és a subepitheliumban kevés kollagén rakódik le. Ha az IELs száma határérték, immunohisztológia ajánlott, amellyel az intraepithelialis T-sejtek kimutathatók. Az immunohisztológia érzékenyebb módszer, több, IELs-t mutat ki, mint a hematoxilin-eozin, ezért a kórisme, különösen határesetekben a rutinfestéssel nehézséget okoz (40) (2. A, 2. B ábra).

A CC kórisméjének feltétele a felszíni epithelium alatt a kollagén köteg megvastagodása, amelynek a kórisméhez 10 µm-ot meg kell haladnia. A felszíni epithelium is károsodott lehet és az IELs sejtek száma is növekedhet, de nem éri el az LC-re jellemző értéket. Az esetek több-

ségében a hematoxilin-eozin festés kórjelző, határesetekben azonban kötőszöveti festés is szükséges (3. A, B, C, D ábra).

Mindkét szövettani formában az epithelium sérült, nyák rakódik le, vaszkularizáció észlelhető. A lamina propriaiban gyulladós beszűrődés alakul ki, plazmasejtekkel, limfocitákkal, eozinoflokkal, mastocytákkal, olykor Paneth-sejt metaplasziával és cryptitissel (3. A, B, C, D ábra).

Nem teljes (inkomplett) mikroszkópos colitisben (MCI) az LC és a CC kórisméjének feltételei nem teljesülnek teljes mértékben. Növekszik ugyan az IELs sejtek száma és a kollagénköteg szélessége is, de nem éri el a kórjelző határértéket (41, 42, 43) (4. ábra).

A kórisméhez alapvető a biopsziák helyének és számának megválasztása. Az MC foltokban is kialakulhat, a sejtszaporulat és a kollagén megvastagodása a colon különböző helyein változó, ezért a nem érintett szakaszból vett biopszia tévedés forrása is lehet. A különböző colonszakaszokban nincs a kórismét segítő kitüntetett terület. A kórisméhez ezért minden colonszakaszból legalább 8 biopszia szükséges (39, 44).

Kezelés

Budesonid

Az MC kezelésének első vonala a kortikoszteroidok második generációjához tartozó, helyileg ható budesonid, amely a gyulladás helyén, a sejten belüli glükokortikoid jelfogókhoz érzékenyen kötődik. Jelentős (kb. 90%) a first-pass metabolizmusa a vékonybél-nyálkahártyában és a májban, ezért a szervezetet érintő általános hatása csekély, amely a leépítő kezelési módot nem teszi szükségessé.

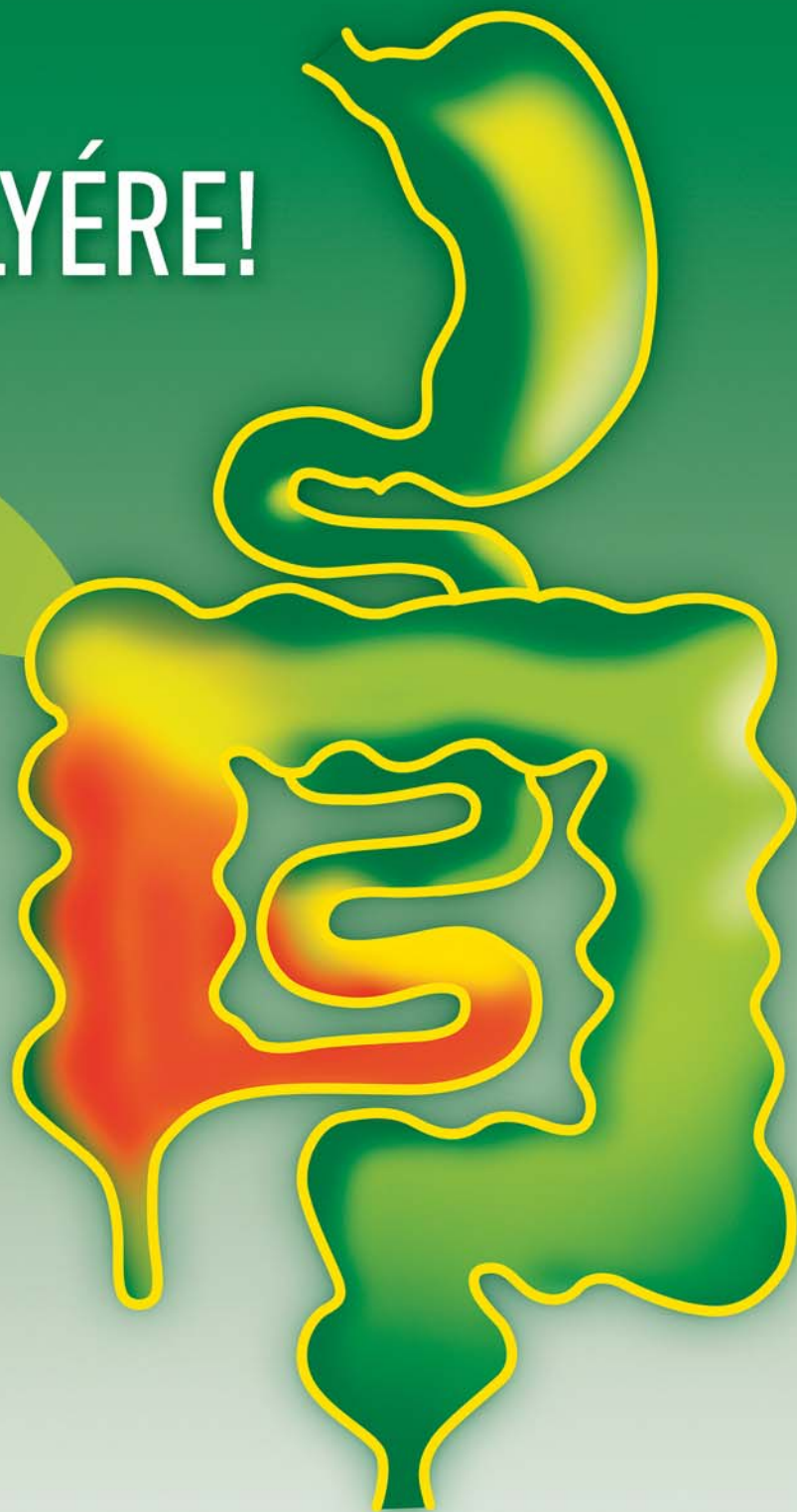
Kafil metaanalízisében négy véletlen besorolású, placebóval ellenőrzött vizsgálat adatait dolgozta fel és bemutatta, hogy 6-8 hét kezelés után a budesoniddal kezelt betegek 81%-a javult, amely jelentősen különbözött a placebocsoporttól (36%) (45). A szövettani gyógyulás is halmozottabb volt a budesonidcsoportban (78% vs. 32%). A tünetek, a vízserű hasmenés 2 héten belül javultak. A 9 mg/nap

BUDENOFALK® 3 mg KAPSZULA

EGYENESEN A HATÁS HELYÉRE!



MOSTANTÓL MIKROSKÓPOS COLITIS KEZELÉSÉRE IS!



Jelenleg csak a Crohn-betegség
indikáció támogatott.

Budenofalk 3 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula Hatóanyag: budesonid. Terápiás javallatok: remisszió elérése az ileumot és/vagy a colon ascendenset érintő enyhe és közepesen súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő betegeknél. Mikroszkópos colitis. Autoimmun hepatitis. Adagolás és alkalmazás: Crohn-betegség: Felnőtteknek: 3 x 1 kapszula naponta vagy 3 kapszula reggel egyszerre bevéve. Mikroszkópos colitis: 1 x 3 kapszula reggel. Autoimmun hepatitis: 3 x 1 kapszula. 12 éves kor alatt nem adható. Ellenjavallatok: Budesoniddal illetve a készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység, májcirrhosis. Gyakori mellékhatások: Cushing szindróma, dyspepsia, hasi fájdalom, fertőzések kockázatának fokozódása, izom- és ízületi fájdalom, izomyogénés és izomrángás, osteoporosis, fejfájás, depresszió, irritabilitás, eufória, allergiás exanthera, petechia, elhúzódó sebgyógyulás, kontakt dermatitis. Ritkán előfordulhat glaukoma, homályos látás, katarakta, pancreatitis, csontnecrosis, agresszió, ecchymosis. További, nagyon ritkán előforduló mellékhatások: az Alkalmazási előírat teljes szövegében olvashatók. Csomagolás: 100 db kapszula. Rövidített alkalmazási előírat. A teljes szöveg a www.ogyei.gov.hu/ Gyógyszeradatbázis/Budenofalk 3 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula internetes oldalon olvasható. A dokumentáció lezárásának időpontja: 2020. július 30.



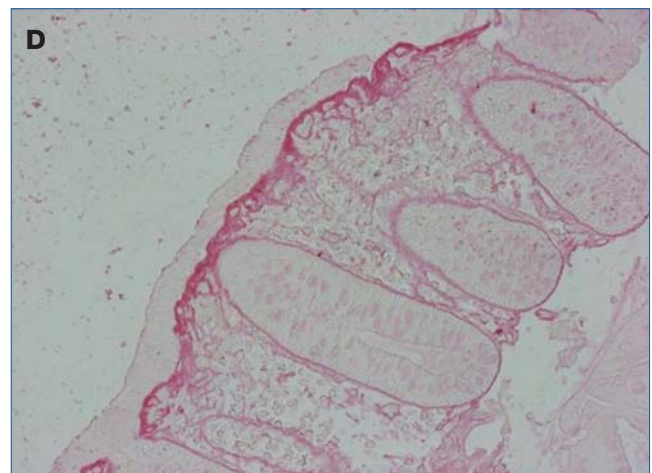
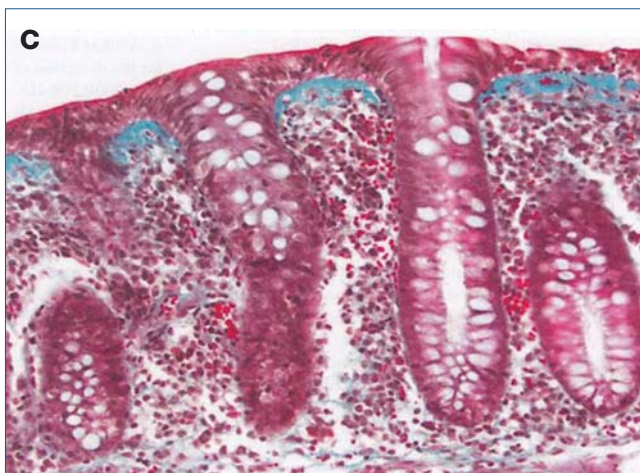
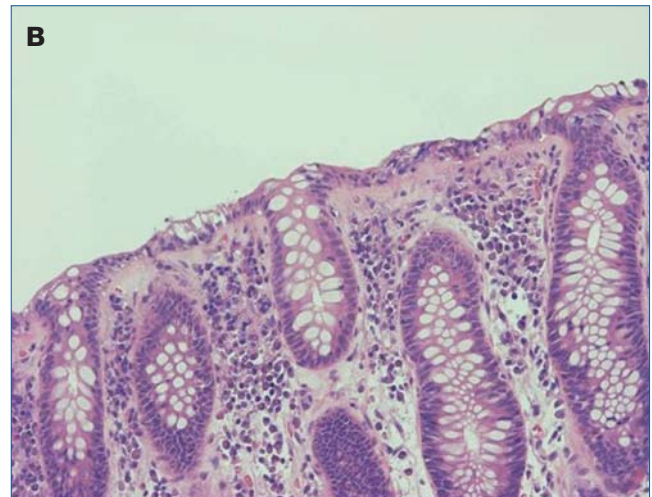
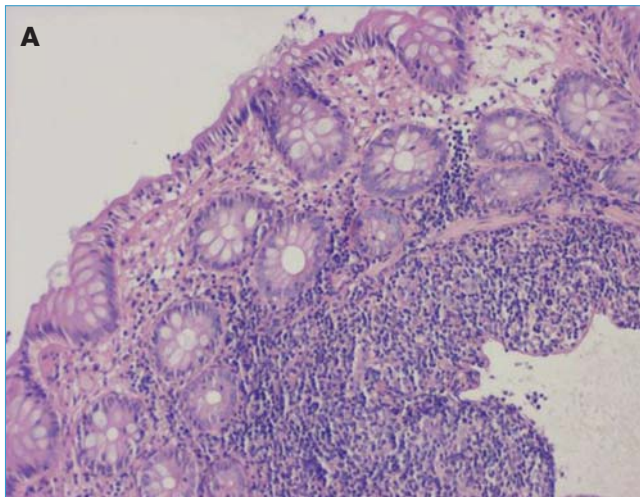
3. ábra: Mikroszkópos colitis szövettani képe

A: Limfocitás colitis, felszaporodott limfociták (hematoxilin-eozin 100x)

B: Limfocitás colitis (hematoxilin-eozin 400x)

C: Kollagén colitis: subepithelialis felszaporodott kollagén, gyulladással besűrűsödés a lamina propria-ban és a felszíni epitheliumon degeneratív elváltozások. Goldner staining (10x).

D: Kollagén colitis: a felszíni hám alatt vastos kollagénréteg élénkvörös színben. A felszíni hámsejtek rendezetlenek, az IEL-szám növekedett, a felszín közelében a strómában plazmasejtes-limfociták besűrűsödés (picro-sirius festés, 10x)



budesonid indukciós kezelés mind LC-ben (46, 47), mind CC-ben (48, 49) hatékony. A kezelés elhagyásakor azonban elsősorban CC-ben a tünetek 60-80%-ban visszatérnek (50). Két véletlen besorolású vizsgálat szerint 6 hónapon át adott napi 6 mg budesoniddal a javulás a CC-betegek 75%-ában fenntartható volt, míg a placebo csoportban ez az arány 25%-nak bizonyult (45). Az LC fenntartó kezeléséről nem történt ellenőrzött vizsgálat, de a tapasztalatok a szükségességet erősítik.

Egyéb gyulladás- és szekréciógátlók

A prednisolon a budesonidnál kevésbé hatékony (51, 52), és a tünetek is gyakrabban térnek vissza. *Munck* placeboval ellenőrzött vizsgálatában a prednisolon hatástalannak bizonyult (53). A mesalasin (M) hatását budesoniddal (B) és placeboval (P) összehasonlítva a mesalazin az MC mindkét formájában elmaradt a budesonid eredményességétől (CC: B: 80%, M: 44%, P: 38%; LC: B: 79%, M: 63%, P: 42%) (54).

A bizmut-szubszaliciláttal nem történtek széles körű vizsgálatok, a szórványos adatok szerint azonban a placebónál hatékonyabb. A loperamid enyhe MC-ben a tünetekre kedvező hatású, rendszerezett vizsgálatokat azonban e szerrel sem végeztek. Ha az MC-ben az epesavak hasmenést okozó hatása is kimutatható, cholestyramin jól befolyásolja a tüneteket (55).

Immunmodulátorok

Cotter 49, MC-ben szenvedő beteget kezelte átlagosan 4 hónapig thiopurinnal (57). A CC-betegek 43%-ában, az LC-ben szenvedők 23%-ában tapasztalt javulást. Retrospektív elemzésben 49 beteg (43 azathioprin, 6 mercaptopurin), 43%-a, illetve 22%-a tapasztalt javulást, míg 17 súlyos mellékhatások miatt elhagyta a kezelést (57). A metothrexattal egy prospektív vizsgálat történt 9 olyan betegben, akik budesonidra nem válaszoltak, vagy a kezelést nem viselték. Közülük egy sem tapasztalt javulást (58).

4. ábra: A mikroszkópos colitis formái

Az ún. nem teljes (inkomplett) formákban a jellegzetes tünetek és a gyulladás ellenére a kollagénréteg vastagsága és az intraepithelialis limfociták (IEL) száma nem éri el a kórisméhez elfogadott mértéket

Kollagén colitis	Inkomplett kollagén colitis	Lymphocytás colitis	Inkomplett lymphocytás colitis
Kollagénréteg vastagsága	Kollagénréteg vastagsága	IEL-szám	IEL-szám
>10 µm	5-10 µm	> 20	(10-) 15-20

Biológiai kezelés

Biológiai szerekkel nem történtek nagy betegszámú összehasonlító vizsgálatok. E szerek ugyanis jelenleg csak második vonalban jönnek szóba, elsősorban akkor, ha a budesonid hatástalan. TNF-alfa-antagonisták közül az infliximabról és az adalimumabról jelentek meg esetismertetések és néhány beteg adatát bemutató leírások. A legnagyobb betegszámot *Daferera* közölte (18 MC-ből 16 CC, 2 LC) (59). Tizenkét hét kezelés 9 betegben ért el javulást és 6 bizonyult sikeresnek. Az integrin-gátlók közül a vedolizumab kezeléséről közöltek 11 olyan betegről (5 LC, 6 CC) adatot (60), akikben egyéb szer nem volt eredményes. Három infúzióval 5 beteg (2 LC és 3 CC) állapota javult, és a 13 hónapos fenntartó kezeléssel 3 maradt remisszióban. Számos sikeres esetközlés is ismert (61, 62, 63).

Széketátültetés

Az első széketátültetést (fecal microbiota transplantation, FMT) CC-ben *Ginaltay* közölte (64). A kezelést a budesonid hatástalansága indokolta. Három FMT után a beteg panaszai megszűntek. *Holster* 10 CC-beteg FMT kezeléséről számolt be (65). Az FMT javallata azonban még bizonytalan, az eredmények pedig egyelőre nem meggyőzőek.

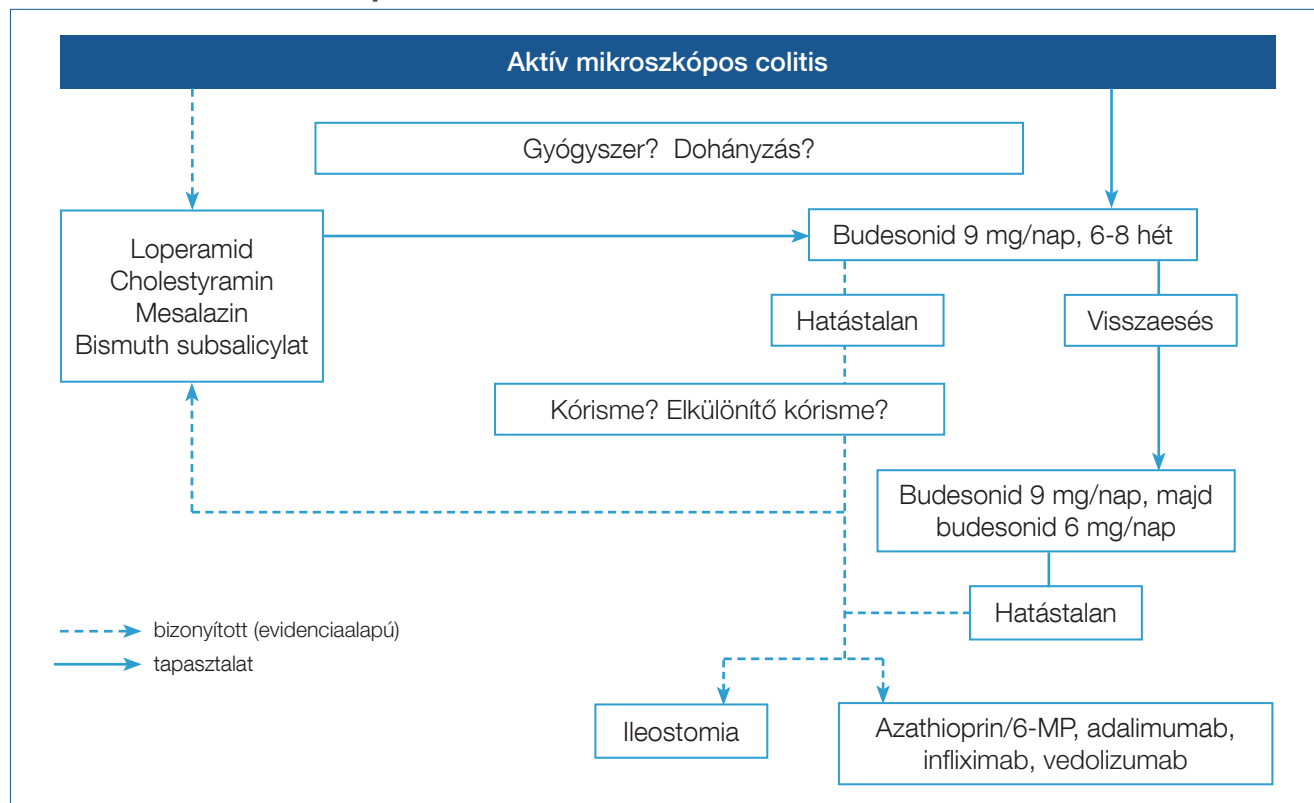
Ajánlás

Az aktív MC kezelésére leginkább a budesonid hatékony, amely egyébként az egyetlen ebben a javallatban is regisztrált készítmény. Idült betegségállapotokban csökkentett alapú fenntartó kezelés célszerű. Egyéb kezelési módok, csak második vonalban, a budesonid hatástalanságakor jönnek szóba (5. ábra).

A rejtektak irányai

A bővülő ismeretek ellenére az MC-ről még számos ismeret felfedezésre vár (64). Megválaszolatlan kérdés a kórkép besorolása, a gyulladásos bélbetegséghez való viszonya, az, hogy valóban önálló egységnek (entitás) tekinthető-e, vagy a szervezet különböző hatásokra adott válaszáának (reakció)

5. ábra: Az aktív mikroszkópos colitis kezelésének vázlata



és olyan köztes állapotnak, amely kibontakozásának iránya számos tényező együtthatásának eredménye. A bizonytalanság egyik alapja az a tény, hogy az MC formái egymásba és a klasszikus gyulladós bélbetegségbe átalakulhatnak, és az IBD-vel genetikai azonosságok mutathatók ki.

A MC két formája szövettani jelek alapján elkülöníthető egymástól. Az ún. inkomplett eltérés (MCI) meghatározását is egyértelműnek látszó feltételek segítik. Ez alapján nem vonható kétségbe az az álláspont, hogy az LC és CC ugyanannak a kórképnél két különböző megjelenése lenne. Az MC-ben szenvedők hosszabb távú ellenőrzése azonban figyelemreméltó és magyarázatot is igénylő összefüggést tárt fel. *Rasmussen és munkatársai* 1055, MC-ben szenvedőből (468 CC; 361 LC; 226 MCI) 283 beteg ismételt kolonoszkópos és hisztológiai vizsgálatát is elvégezték (67) 149 (32%) CC, 72 (20%) LC és 62 beteg (27%) MCI). Az ellenőrzések a kórisme után 12 hónapon belül, 13-24 hónap között és 24 hónappal utána történtek. A szövettani kórisme a CC-betegen 83%-ában, LC-ben 63%-ban, MCI-ben 54%-ban nem változott. Az egyes formákra jellemző eltérések azonban 107 betegben (26%) módosultak: a korábban megállapított kórisme helyett a másik MC forma jelei jelentek meg (CC: 22; LC:39; MCI: 44 beteg). A változások nagyobb számban több mint két évvel a kórisme után derültek ki (CC: 15; LC: 19; MCI: 44 beteg). A CC kórisme 13 betegben LC-re, 9-ben MCI-re változott. Az LC átfordulásának iránya a következő: CC: 31, MCI: 8. Az MCI változása: 30 CC-be 14 LC-be alakult át.

Vigren 65 MC-ben szenvedő beteg (CC: 47; LC: 18) legalább 3 hónap különbséggel végzett kolonoszkópos és szövettani eredményét tekintette át (68). Az ellenőrzés 9 betegben a kórforma átalakulását igazolta: háromban CC fordult LC-be, hatban pedig az LC CC-be. A 47 CC-esetből 17-ben a szövettani kép normálissá vált, 27-ben az MC nem változott. Az LC-betegen közül négynek változatlan maradt a szövettani lelete, míg nyolcban szabályos szerkezet derült ki.

Ung 23, LC-ben szenvedő endoszkópiáját 4 év múlva megismételve két betegében CC megjelenését észlelte (69). *Olesen* 25, LC-ben szenvedő betegét két év múlva ellenőrizve azt tapasztalta, hogy kilencben a szövettani kép normálissá vált, 11-ben LC továbbra is kimutatható volt, ötben pedig CC alakult ki (70).

Az egyes formák átalakulásának háttere nem ismert. *Vigren* áttekintette a betegek gyógyszeres kezelésének módját is feltételezve, hogy a változás, az átalakulás a kezelés következménye lenne. A gyógyszerek és a szövettani kép átfordulása között azonban nem talált összefüggést (68).

Az MC-ben végzett ellenőrző kolonoszkópia eredményének értékelésekor figyelembe kell vennünk a mintavétellel összefüggő hiba lehetőségét is. A kollagénréteg foltokban is megvastagodhat, normális méretű nyálkahártya-szerkezettel váltakozva. Kevés biopsziás minta ezért tévedés forrása lehet. Az MC kórisméjében a mintaszámból adódó hiba lehetőségének elkerülésére a vastagbél minden szakaszából (szegmentum) két biopszia ajánlott. A mintavétel módja is befolyásolja a kórisme biztonságát. A subepithelialis kollagénréteg vastagságának megállapítására a nyálkahártyát csak érintőleg elvégzett biopszia nem alkalmas.

Az LC téves kórisméjéhez vezethet a felszaporodott limfoid folliculusok területéből vett szövettani minta, amelyben sok intraepithelialis limfocita látható. Ez azonban csak helyi jelenség, a vastagbél-nyálkahártya egészére ez az eltérés nem vonatkoztatható.

A CC átváltozása az LC-hez képest kisebb arányú, amelynek magyarázatára több lehetőség vethető fel. A CC a kórkép aktívabb és állandóbbnak tartható formája, mivel a kialakult kollagénköteg kevésbé visszafordítható (reverzibilis), mint az intraepithelialis felszaporodó limfociták számának változása. Ezek ugyanis mozgékonyabbak és az epitheliumba vándorolva számuk hullámzó lehet.

Az inkomplett MC változása a leggyakoribb, amely azzal magyarázható, hogy az MCI az MC kezdeti formája lehet és a szöveti eltérések a kollagén és az intraepithelialis limfociták felszaporodása, bár nem kórjelző mértékben, de megfigyelhető. A kórfolyamatot kiváltó hatásoktól függően a szöveti szerkezet mindkét forma irányába fordulhat.

A szövettani átalakulások az MC megítélésében újabb szempontokat is fölvehetnek:

- nem zárható ki az a lehetőség, hogy miképp a két klasszikus formától az inkomplett MC is megkülönböztethető, az egymásba átalakuló típusok is önálló egységet képviselnek (71).
- A kórkép a természetes lefolyása során is módosulhat, amely az MC jellegzetességének is felfogható. Ennek a lehetőségnek a bizonyítására az eddigi adatok nem elégségesek. Homogén adatok rendszerezése segíthet a kérdés eldöntésében.
- A szövettani mintavétel helye és feldolgozása is tévedés forrása lehet. Az eltérő helyekről származó és többféle festési eljárással kezelt biopszia különböző szöveti szerkezetet tárhat fel.

Kórszövettani elemzések arra utalnak, hogy a klasszikus gyulladós bélbetegségek, a kórfolyamat kezdetén, vagy bizonyos szakaszaiban mikroszkópos colitis szövettani eltéréseivel járhatnak (72). Esetismertetések olvashatók arról, hogy a CC súlyos colitis ulcerosába (73, 74), illetve Crohn-betegségbe is átalakulhat (75).

A gyulladós bélbetegségek és az MC összefüggéséről *Khalili és munkatársai* 27 éven át tartó svédországi prospektív vizsgálatról közöltek összegző adatokat (77). Huszonhétéves megfigyelésük alatt, 28 svédországi gastroenterológiai központban 13 957 MC kórisme született. Az MC-betegen adatait az egészséges átlagos népességével (n=66 820) hasonlították össze. Az MC-betegen a megfigyelési időszakban 323 UC és 108 CD alakult ki. Az egészséges népességben az IBD megjelenése lényegesen kevesebb volt (UC: 94; CD: 42). Az IBD az MC fennállásának átlagosan harmadik évében alakult ki. *Khalili* eredménye szerint az MC az IBD relatív kockázatát 17-szeresére növeli. Kisebb betegszám és rövidebb megfigyelési idő alapján más szerzők ezt az összefüggést nem igazolták (77, 78).

Az IBD és az MC kialakulásának pontos módja nem ismert ugyan, kórereditükben azonban számos közös tényező mutatható ki (79).

- A HLA haplotípus DQ2 és DQ8, valamint az MC kockázatának összefüggése ismert (80). *Westerling* az IBD és az

MC fenotípusa között az egyszeres nukleotid polimorfizmusban (single nucleotide polymorph, SNPs) jelentős átfedést igazolt (81). *Green* teljes genom elemzése összefüggést mutatott ki (genom-wide-association study, GWAS) a 8.1 haplotípussal, amely az MC kialakulásának hátterében az immunösszetevő jelentőségére utal (82). Genetikai kockázati score számításával az MC és a Crohn-betegség között tapasztalható csak azonos irány, a colitis ulcerosával azonban nem. Ez az adat a két IBD forma eredetének genetikai különbözőségét támogatja. *Green* adatai megerősítik az MC és a coeliakia fenotípusának összefüggését, amely további magyarázatot jelenthet a két kórkép gyakori együttes előfordulására (83).

- Az IBD és az MC kialakulásában a mikrobiom szerepe, a jelentős dysbiosis és a csökkent sokszínűség (diverzitás) egyre inkább a figyelem előterébe kerül.
- A limfociták colitis szövettani képében el nem sajtosodó granuloma és a crypta szerkezetének károsodása is megfigyelhető, hasonlóan az elsősorban Crohn-betegségben észleltékhez (84).
- MC-ben a nyálkahártya immunválaszában a proinflammatorikus citokinek kifejeződése (pl. interferon-gamma,

tumornekrózis-faktor-alfa, IL-17 stb.) fokozott (1. táblázat), amely gyulladásos bélbetegségekben is megfigyelhető. Ennek alapján az is felvethető, hogy az MC az IBD még nem kialakult kezdeti formája lenne, amelyben a nyálkahártya gyulladását az IL-10 gyulladásgátló hatása mérsékli, kiegyenlíti. Ha ez az ellensúlyozó hatás csökken, vagy megszűnik, a Th1- és a gyulladásos Th17-sejtek felszaporodnak és kialakulhat a klasszikusnak tartott gyulladásos bélbetegség.

A bélrendszeri gyulladásos folyamatok keletkezésének több részlete is ismert, amelyek különböző tényezők szerepét hangsúlyozzák és számos összefüggés valószínűségét vetik fel. Az új adatok azonban szerteágazóak és akadályozzák az egységes nézet, felfogásmód kialakulását. A mikroszkópos colitisre ez a helyzet különösen igaz, hiszen az eredmények gyakran vetnek fel kétségeket és újabb kutatási célokhoz vezetnek. Az MC-ről sok ismeret gyűlt össze, besorolását, feltételrendszerét nagyrészt elfogadható keretek határolják. A kételkedés, az ellentmondó álláspontok és tények azonban egyre több rejtékút irányába mutatnak, amelyek feltárása a jövő feladata lehet.

Irodalom

Megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu oldalon.

Gelsectan®
KAPSZULA

A BÉLFUNKCIÓ HELYREÁLLÍTÁSÁRA

Bioprotektív filmréteg

Goodwill
30 kapszula

Gelsectan®
A BÉLFUNKCIÓ HELYREÁLLÍTÁSÁRA

Új fejezet A MUKO- PROTEKCIÓBAN

Megváltozott bélfunkció esetén:

- irritábilis bél szindróma **IBS**
- bélülérzékenység fennállásakor
- bizonyos gyógyszerek bevétele után
- 1–2 kapszula naponta 2× szükség esetén*

Gelsectan® 30x

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

***Adagolás:** A tünetek súlyosságától függően 1 vagy 2 kapszula naponta kétszer (reggeli és vacsora előtt) 2–4 hétig. Szükség esetén a kezelést folytatható. Amennyiben termékünk alkalmazása során „nem kívánt eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@goodwillpharma.com e-mail címen vagy a +36 30 2222763 telefonszámon.
Dokumentum lezárva: 2020.09.09. GW01317



Gasztroenterológiai-reumatológiai konszenzus a hatékony gastroprotekciónak szükségességéről nemsteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásakor

Herszenyi László dr.¹, Szekanez Zoltán dr.², Altorjay István dr.³, Kovács László dr.⁴, Tamaskó Mónika dr.⁵, Vincze Áron dr.⁶, Tulassay Zsolt dr.⁷

¹Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest; ²Debreceni Egyetem, ÁOK Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen; ³Debreceni Egyetem, ÁOK Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen; ⁴Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szeged; ⁵Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs; ⁶Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs; ⁷Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Correspondence: herszenyi.laszlo@gmail.com

A nemsteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) szerek nélkülözhetetlenek a mozgásszervi betegségek kezelésében. Az NSAID-szerek alkalmazása azonban a tápcsatorna nyálkahártyájának károsodásával, beleértve peptikusfekély-betegség képződésével és szövődményeinek kialakulásával járhat. A mellékhatások és szövődmények megelőzése során a gasztrointesztinális kockázati tényezők mellett elsősorban a kardiovaszkuláris kockázatot is figyelembe kell venni. A hatékony gastroprotekciónak jelenleg nem áll rendelkezésre naprakész hazai útmutató vagy ajánlás. A közlemény a legújabb evidenciák tükrében, gasztroenterológus és reumatológus szakértők multidiszciplináris konszenzusa alapján összefoglalja az NSAID-kezeléssel kapcsolatos legfontosabb útmutatásokat.

KULCSSZAVAK: nemsteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) szer, szelektív COX-2-gátló, gasztrointesztinális kockázat, kardiovaszkuláris kockázat, gastroprotekciónak, protonpumpagátló

Gastroenterologist-rheumatologist expert consensus addressing the need of effective gastroprotection during therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are essential agents in the treatment of musculoskeletal disorders. However, their use is associated with mucosal injury of gastrointestinal tract, including the development of peptic ulcer disease and its complications. During the effective prevention of NSAIDs induced side effects and complications both gastrointestinal and cardiovascular risks should be taken into account. There are no up-to-date Hungarian guidelines or recommendations regarding the effective gastroprotection. This paper aims to develop statements and guidance devoted to these specific issues through a review of current evidence by a multidisciplinary group of experts from the field of gastroenterology and rheumatology.

KEYWORDS: non-steroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 selective inhibitors, gastrointestinal risk, cardiovascular risk, gastroprotection, proton pump inhibitor

Orvostovábbképző Szemle 2020. júniusi szám (63–66. old.) megjelent Herszenyi et al. Gasztroenterológiai-reumatológiai konszenzus a hatékony gastroprotekciónak szükségességéről nemsteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásakor.

Bevezetés

A mozgásszervi betegségek fájdalommal járnak, jelentősen rontják az életminőséget. A reumatológiai kórképek közül leginkább a degeneratív betegségek (osteoarthritis, spondylosis, discopathia) valamint a gyulladásos kórképek (rheumatoid arthritis, spondylarthropathiák, köszvény) igényelnek hatékony fájdalomcsillapítást (1). A nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-szerek) a fenti reumatológiai kórképekben hatásosan csökkentik a gyulladást, csillapítják a fájdalmat, enyhítik az ízületi merevséget, duzzanatot, csökkentik a mozgáskorlátozottságot, elősegítik az ízületi funkciók fenntartását, összességében jelentősen javítják az életminőséget. Az NSAID-szerek nem megfelelő alkalmazása azonban számottevő morbiditással-mortalitással jár, jelentős gazdasági terhet ró az egészségügyi ellátásra (2–5). Az NSAID világszerte, így Magyarországon is az egyik legelterjedtebb gyógyszercsoport. A hazai NSAID gyógyszerforgalom közel tíz év alatt megduplázódott. Külön kiemelendő, hogy az NSAID-szerek jelentős része (kb. 50%-a) recept nélkül, OTC (over the counter) formában is kaphatók (6). A fájdalomcsillapítás tekintetében az elmúlt években több nemzetközi ajánlás, útmutató született, amelyek nyomtatékosan hangsúlyozzák a lehetséges mellékhatások és a biztonságosság kérdését (7–9).

NSAID-szerek mellékhatásai

Az NSAID-szerek alkalmazása számos mellékhatással járhat (1. táblázat). Az NSAID-szerek által kiváltott mellékhatások közül kiemelkedő a gasztrointesztinális (GI) toxicitás, de gyakoriak a renális, a hepatikus, a csontvelő-mellékhatások, továbbá az immunológiai reakciók és allergiás bőreltérések, valamint a központi idegrendszeri szövődmények is. Az utóbbi években a kardiovaszkuláris (CV)

1. táblázat: A nemszteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) szerek mellékhatásai

- Gasztrointesztinális (lásd 2. táblázat)
- Kardiovaszkuláris (miokardiális infarktusz, hipertenzió, szívelégtelenség, trombembóliás szövődmények, cerebrovaszkuláris szövődmények)
- Renális: nátriumretenció, ödémaképződés, glomerulus filtrációcsökkenés, tubulopathia, hipertenzió, szívelégtelenség, heveny veseelégtelenség, idült veseelégtelenség
- Hepatikus: gyógyszer-indukálta májkárosodás (drug-induced liver injury – DILI)
- Csontvelő: leukopenia, thrombocytopenia
- Vérzékenység: trombocitaaggregáció-gátlás
- Immunológiai-allergiás: NSAID-hiperszenzitivitás; aszpirin-hiperszenzitivitás (asztrma, rhinitis, polyposis nasi), urticaria, angioödéma, allergiás bőreltérések, Stevens–Johnson-szindróma, interstitialis nephritis, allergiás hepatitis
- Központi idegrendszeri: szédülés, zavartság, delírium

mellékhatások is előtérbe kerültek. Az NSAID-szerek által okozott mellékhatások különösen időskorban és társbetegségek jelenlétében számottevők (10–12).

Gasztrointesztinális mellékhatások

Az NSAID-szedő betegek kb. 30%-ában dyspepsiás panaszok jelentkeznek. A felső GI nyálkahártya-károsodás spektruma a submucosus pettechiális vézésektől, a felszínes eróziókon át fekélyekig terjedhet, de akár súlyos, életet veszélyeztető fekélyszövődmények (vérzés, perforáció) is felléphetnek. Az NSAID-asszociált tünetek nincsenek egyenes arányban az endoszkópos eltérésekkel. Az endoszkópos vizsgálatok során a krónikus NSAID-szedők 15-30%-ában peptikus fekélyek (főleg gyomorfekély), 30-50%-ban pedig gyomornyálkahártya-eróziók igazolhatók. A fekélyek jelentős része un. „néma” (silent) fekély (nem okoznak tüneteket, és spontán meggyógyulnak), ezért a felső GI súlyos szövődmények aránya jóval kisebb (1-3%). A krónikus NSAID-szedő betegek között a felső tápcsatornai szövődmények éves gyakorisága 1,0-1,5%. A szövődmények morbiditása és mortalitása azonban számottevő. Az összes tápcsatornai vérzés kb. 30%-a NSAID-szedéssel hozható összefüggésbe. NSAID-szedő fekélybetegekben 4-5-ször gyakoribb a vérzés és nő a perforáció kockázata is. Az NSAID-szerek szedése esetén alsó GI-szövődményekkel is számolni kell: a vékonybélben és a vastagbélben fekélyeket, perforációt, vérzést, szűkületet idézhetnek elő, továbbá hasmenés, colitis, fehérjevesztés, vérszegénység is felléphet. A vastagbél-diverticulumok szövődményeinek (vérzés, perforáció) hátterében is gyakran NSAID-szedés húzódik meg (2. táblázat) (13–16). Nemzetközi adatok arra utalnak, hogy a GI-szövődmények szempontjából nagykockázatú betegcsoportban, több rizikótényező ellenére, a betegek csupán töredéke részesül hatékony gyomornyálkahártya-védelemben (gasztroprotekción) (17–20).

2. táblázat: Az NSAID-szerek gasztrointesztinális mellékhatásai

Felső tápcsatorna

- Dyspepsia
- Submucosus pettechiális vérzés
- Erózió
- Fekély
- Vérzés
- Perforáció
- Stenosis-strictura

Alsó tápcsatorna

- Bélpermeabilitás-fokozódás
- Fehérjevesztés
- Hasmenés
- Colitis
- Erózió
- Fekély
- Vérzés
- Perforáció
- Stenosis-strictura
- Diverticulumok szövődményei (vérzés, perforáció)

3. táblázat: Az NSAID-asszociált szövődmények kockázati tényezői

Kockázati tényező

- Idősebb (65 év feletti) életkor
- Szövődményes fekélybetegség a kórtörténetben (perforáció, vérzés)
- Szövődménymentes fekélybetegség
- Egyidejű többszörös NSAID-szedés
- Nagyobb adagú NSAID
- Antikoaguláns kezelés
- Kisdózisú aszpirinkezelés
- Egyéb trombocitaaggregáció-gátló (TAG) kezelés (clopidogrel)
- Antidepresszáns (SSRI) kezelés
- Kortikoszteroid-kezelés
- Helicobacter pylori fertőzés

A hatékony gasztroprotektiót illetően jelenleg nem áll rendelkezésre naprakész magyar útmutató vagy ajánlás. Emiatt a hazai gasztroenterológus és reumatológus szakmavezető szakértőinek bevonásával 2020. március 24-én webkonferencia keretén belül konszenzus megbeszélésre került sor. Az NSAID-kezeléssel kapcsolatosan a legújabb evidenciák figyelembevételével összefoglaljuk a multidiszciplináris konszenzus legfontosabb megállapításait-útmutatásait.

Gasztrointesztinális kockázati tényezők

Mivel az NSAID asszociált-gastropathia jelentős része tünetmentes, a megelőzés szempontjából alapvető feladat a GI szempontból fokozott kockázatú („high risk”) betegcsoport meghatározása. Az alacsony-átlagos kockázati betegcsoportba azok a 65 év alatti, aszpirint, vagy trombocitaaggregáció-gátló (TAG), antitrombotikus szert nem szedő betegek tartoznak, akiknek a kórtörténetében nem szerepel fekélybetegség vagy korábbi érdemi tápcsatornai esemény. Az NSAID-asszociált szövődmények kockázati tényezőit az 3. táblázat tartalmazza (21–24). A szív-ér rendszeri betegségekben rutinszerűen alkalmazott kockázatfelmérés analógiájára jelenleg még nem áll rendelkezésre olyan validált GI-kockázatfelmérő kalkulátor, amely révén egyértelműen meg tudnánk határozni a NSAID-asszociált gastropathia abszolút kockázatát (25, 26). Az Amerikai Gasztroenterológia Kollégium egy önkényesen megalkotott, nem validált, a rizikótényezők súlyozásán és számán alapuló kockázatelemzést javasol (23). Az alacsony (átlagos) GI-kockázatú csoportba olyan betegek tartoznak, akiknek nincs kockázati tényezője. A közepes GI-kockázatú csoportot 1 vagy 2 rizikótényezővel rendelkező betegek alkotják, míg a nagy GI-kockázatú („high risk”) csoportba azok tartoznak, akiknek kórtörténetében szövődményes fekélybetegség szerepel vagy többszörös (kettőnél több) kockázati tényezővel rendelkeznek. A nemrég lezajlott szövődményes fekélybetegek különösen nagy kockázatnak vannak kitéve, akiknél, ha csak egy mód van rá, lehetőség szerint kerülni kell az NSAID-kezelést, alternatív fájdalomcsillapításra kell törekedni. Ha a gyulladásgátlás mégsem kerülhető meg, akkor azt csupán a leg-

4. táblázat: Az NSAID-kezelés során elkövetett leggyakoribb hibák

- Pontos diagnózis nélküli adagolás
- Fájdalomcsillapítóként alkalmazott tartós NSAID-kezelés
- Hatástalanság esetén egyidejűleg újabb NSAID-szerek bevezetése
- Az NSAID-kezelés folytatása a panaszok megszűnte után
- „Veszélyes” gyógyszer-kombinációk alkalmazása egyidejű NSAID + antikoaguláns, TAG, kortikoszteroid
- Nem fordítanak időt a gyógyszeres anamnézisre
- Kockázati tényezők figyelmen kívül hagyása

nagyobb gondosság mellett, a lehető legrövidebb ideig és maximális gyomorvédelem (gasztroprotektió) mellett szabad alkalmazni. Az anamnézisben szereplő fekélybetegség esetében (függetlenül attól, hogy fellépett-e bármikor szövődmény), az egyidejű kisdózisú aszpirin (ASA), TAG, antikoaguláns, kortikoszteroid-kezelés vagy az egyidejűleg kettőnél több fennálló kockázati tényező esetében az adott beteg szintén az igen nagy GI-kockázatú csoportba tartozik. Ebben az esetben is maximális gyomorvédelemre (gasztroprotektióra) kell törekedni. A kockázati tényezők nélküli betegek (alacsony GI-kockázati csoport) esetében nincs szükség rutinszerű gasztroprotektióra (23).

A gasztroprotektió lehetőségei

Az NSAID-kezelés során elkövetett gyakori hibákat a 4. táblázat foglalja össze.

Az NSAID-asszociált gastropathia kezelésében döntő tényező a megelőzés. A szövődmények megelőzése céljából a legfontosabb szempontokat 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat: Az NSAID-szerek által okozott tápcsatornai szövődmények megelőzése céljából legfontosabb gyakorlati szempontok

- Kezelés előtt mérjük fel a gasztrointesztinális és a kardiovaszkuláris kockázati tényezőket
- Mérlegeljük a renális és a hepatikus kockázatokat
- Rövidtávon próbáljunk más, nem NSAID-típusú szert alkalmazni
- Lehetőség szerint kerüljük a folyamatos NSAID-kezelést
- A veszélyeztetett csoportban csak körültekintően kezdeményezzünk NSAID-kezelést
- A legkisebb, de még hatékony NSAID-dózist a legrövidebb ideig adjuk
- A kezelést minden esetben individuálisan állítsuk be
- Kerüljük a nagy kockázatú, veszélyes gyógyszer-kombinációkat
- Tartós NSAID-kezelés előtt végezzük el a *H. pylori* eradikációt

6. táblázat: A gasztroprotekciónak lehetséges módjai

Gasztroprotektív szer	Mechanizmus	Hatás
Prostaglandinanalóg	PG helyettesítés	Mellékhatások
Coxibok	COX-1-gátlás nincs	CV-kockázat
Savszekeció-gátlás	Intragastrius pH-növelés	Dyspepsia ↓ PUD ↓
NO-NSAID*	Nitrogén-oxid	Mikrocirkuláció ↑ Anti-thrombotikus hatás
COX + Leucotrién-gátlás*	Leucotrién + mediátorgátlás	Gasztroprotekciónak
Lactoferrin*	Főleg NSAID szekvesztrációja	Állatkísérlet

PG: prosztoglandin; CV: kardiovaszkuláris; PUD: peptikusfekély-betegség; ↓: csökken; ↑: nő
*: kísérleti stádiumban van vagy klinikai gyakorlatban nem vált be

Krónikus NSAID-szedés esetén, a közepes és az igen nagy GI-kockázatú („high risk”) csoportban kiegészítő stratégiára, profilaktikus kezelésre, gyomorhártya-védelemre (gasztroprotekciónak) kell törekedni. A gyakorlatban a gasztroprotekciónak céljából a prosztoglandinanalóg misoprostol, a szelektív COX-2-gátlók (coxibok) és a hatékony savszekeció-gátlók alkalmazása jön szóba. A gasztroprotekciónak egyéb lehetséges módjai (nitrogén-donor-NSAID, egyidejű ciklooxigenáz- és leukotrién-gátlás, laktoferrin) kísérletes stádiumban vannak, vagy klinikailag nem váltak be (6. táblázat) (27, 28).

A prosztoglandinanalóg misoprostol több vizsgálatban is hatékony gyomorvédelmet nyújtott: dóziszfüggő módon a gyomor- és nyombélfekélyekkel szemben egyaránt védőhatása van, de alkalmazásának határt szabnak a gyakori dóziszfüggő mellékhatások, mint pl. a hasmenés, hányás, hasi görcsök, ezért rutinszerű alkalmazása nem terjedt el (29, 30).

A szelektív COX-2-gátlók (coxibok) nagy betegcsoportokon végzett, multicentrikus klinikai vizsgálatokban a GI-mellékhatások tekintetében egyértelműen előnyösebbnek bizonyultak, mint a hagyományos, nem szelektív NSAID-szerek. A coxibok összességében kb. 50%-kal csökkentik a klinikailag jelentős felső GI-események-szövődmények relatív kockázatát. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a CV-profilaxis céljából alkalmazott egyidejű aspirin (ASA)-szedés esetén a coxibok kedvező GI-profilja már nem érvényesül: egyidejű ASA- és coxibszedés mellett azonos arányú fekélyes szövődménnyel kell számolni, mint a hagyományos, nem szelektív NSAID-szerek esetében (30, 31–34).

A gasztroprotekciónak legelterjedtebb módja a hatékony savszekeció-gátlás. A H₂-receptor-antagonisták (H₂RA) a PPI-szerekhez képest kevésbé hatékonyak: a H₂RA-szerek standard dózisban ugyan csökkentik az NSAID-asszociált duodenális fekélyek incidenciáját, de a gyomorfekélyek, valamint a szövődmények arányát érdemben nem befolyásolják. A már kialakult eltérések (fekélyek, eróziók) esetén az első tendőnk az NSAID szedésének felfüggesztése vagy legalább is a szer dózisének csökkentése. Az NSAID-szer elhagyása esetén a gyógyulást hatékony savszekeció-gátló-kezeléssel segíthetjük elő. E téren is a leghatékonyabbak a PPI-szerek, a H₂RA-szerek lassabban és kisebb arányban gyógyítják a már kialakult fekélyeket (35, 36). Számos metaanalízis igazolta, hogy a PPI-gasztroprotekciónak hatékonyabban megelőzi az endoszkóposan igazolt fekélyek, a tüneteket okozó fekélyek

és a felső GI-szövődmények (elsősorban a felső tápcsatornai vérzés) előfordulását, mint a H₂RA vagy a misoprostol. Az is igazolódott, hogy a már fellépő felső GI-vérzés esetén a PPI hatékonyabban csökkenti a transfúziós igényt és az újvérzés kockázatát, mint a H₂RA (29, 30). A fentiek alapján megállapítható, hogy a PPI-szerek minden vonatkozásban hatásosabb gasztroprotektív szerek, mint a H₂RA-k. Folyamatos H₂RA-szedés esetén ráadásul a tachyphylaxia jelenségével is számolni lehet, amely hatáscsökkenést eredményezhet (37). Több vizsgálat metaanalízise értelmében a leghatékonyabb gasztroprotekciónak a coxib és a PPI kombinációja biztosítja (38, 39).

Az Amerikai Gasztroenterológia Kollégium által megalkotott, a rizikótényezők számából és jelentőségéből kiinduló kockázatelemzés alapján (23) az NSAID-asszociált gastro-pathia és fekélyes szövődmények megelőzése céljából az alábbi stratégia javasolható:

- alacsony GI-kockázatú csoport (nincs GI-kockázati tényező): hagyományos, nem szelektív NSAID adható, gasztroprotekciónak nem szükséges;
- közepes GI-kockázatú csoport (1 vagy 2 rizikótényező): szelektív COX-2-gátló (coxib) vagy hagyományos, nem szelektív NSAID + standard dóziszú PPI kombináció;
- a nagy GI-kockázatú („high risk”) csoport (körtörténetben szereplő szövődményes fekélybetegség, vagy szövődménytől független fekélybetegség és egyidejű kis dózisú ASA, TAG, antikoaguláns, kortikoszteroid-kezelés, végül egyidejűleg fennálló kettőnél több kockázati tényező): lehetőség szerint kerülni kell az NSAID-kezelést, alternatív fájdalomcsillapításra kell törekedni. Amennyiben a gyulladásgátlás mégsem kerülhető meg, akkor azt csak a lehető legrövidebb ideig szabad alkalmazni és maximális gasztroprotekciónak (nagy dózisú, napi kétszeri PPI-t vagy coxib és nagy dózisú, napi kétszeri PPI-kombinációt) kell biztosítani (7. táblázat).

NSAID-asszociált dyspepsia kezelése

NSAID-szedés mellett a betegek akár 30%-ában dyspepsia jelentkezik, amely miatt a betegek kb. 10%-a félbeszakítja a gyógyszeres kezelést. Az NSAID-asszociált dyspepsia nem mutat összefüggést az endoszkópos eltérésekkel, nem jelzi előre a fekélyes szövődményeket. Számos vizsgálat igazolta, hogy a PPI-védelemben alkalmazott hagyományos NSA-

7. táblázat: Az NSAID-asszociált felső gasztrointesztinális (GI) szövődmények megelőzésének stratégiája a különböző kockázati csoportok függvényében

Kockázati csoport	Javaslatok a megelőzés céljából
<ul style="list-style-type: none"> • Alacsony GI-kockázat (nincs kockázati tényező) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hagyományos, nem-szelektív NSAID adható • Gasztroprotekciónak nincs szüksége
<ul style="list-style-type: none"> • Közepes GI-kockázat (1 vagy 2 kockázati tényező) 	<ul style="list-style-type: none"> • Coxib vagy • Nem-szelektív NSAID + standard dózisú PPI
<ul style="list-style-type: none"> • Nagy GI-kockázat („high risk”) (kórtörténetben szövődményes fekély, vagy fekély+antitrombotikus kezelés, vagy >2 több rizikótényező): 	<ul style="list-style-type: none"> • NSAID-kezelés kerülendő • Alternatív fájdalomcsillapításra kell törekedni • Gyulladásgátlás esetén maximális gasztroprotekciónak: <ul style="list-style-type: none"> – nagy dózisú, napi kétszeri PPI – nagy dózisú, napi kétszeri PPI + Coxib

ID-kezelés során ritkábban jelentkezik dyspepsia, mint a coxibkezelés során. Az NSAID-asszociált dyspepsia megelőzésében a PPI-védelem költséghatékony stratégia (40, 41).

Milyen PPI-dózist alkalmazzunk a gasztroprotekciónak során?

A nagyetszámú randomizált vizsgálatok arra utalnak, hogy akár a hosszú távú NSAID-kezelés esetén is a közepes GI-kockázati csoportban (1 vagy 2 rizikófaktor jelenlétében) a napi egyszeri standarddózisú PPI hatékonyan kivédi az NSAID-asszociált gastropathiát, fekélyképződést és a fekélyes szövődményeket (29, 30, 42). A nagy GI-kockázati („high risk”) csoportban, amennyiben a gyulladásgátlás elkerülhetetlen, maximális gasztroprotekciónak kell törekedni: nagy dózisú, napi kétszeri PPI vagy amennyiben a CV-kockázat is lehetővé teszi, coxib és nagy dózisú, napi kétszeri PPI kombináció (pl. 2x40 mg pantoprazol, 2x40 mg esomeprazol, 2x30 mg lansoprazol, 2x20 mg rabeprazol, 2x20 mg omeprazol).

A PPI-gasztroprotekciónak időtartama

A közepes és nagy GI-kockázati betegcsoportban a hosszú távú NSAID-kezelés teljes időtartama alatt biztosítani kell a megfelelő dózisú PPI-védelmet (ld. előző pontot). Hasonlóképpen, a közepes és nagy GI-kockázati betegcsoportban a rövid távú (10-14 napos) NSAID-kezelés ideje alatt is szükséges a megfelelő dózisú PPI-gasztroprotekciónak.

Minden PPI egyformán hatékony a gasztroprotekciónak során?

A PPI-szerek hatásmechanizmusa alapvetően azonos, csupán a farmakokinetika-farmakodinámia terén vannak bizonyos különbségek, az eltérések klinikai jelentősége azonban nem egyértelmű. Mindegyik PPI-szer klinikailag hatékony gasztroprotekciónak biztosít.

PPI-gasztroprotekciónak és a gyógyszer-interakciónak kérdése

A mindennapos gyakorlatban azonban, különösen idős, multimorbid, több gyógyszert szedő beteg esetében számolni kell a gyógyszer-interakciónak lehetőségével. A legtöbb gyógyszer-interakciónak a legrégebbi PPI, az omeprazol

esetében írták le, míg e téren a pantoprazol rendelkezik a legkedvezőbb tulajdonságokkal (43).

Elsősorban farmakodinámias-experimentális és megfigyeléses vizsgálatok alapján merült fel a PPI-clopidogrel interakciónak lehetősége, amelynek következtében csökkenhet a clopidogrel tromboticitaaggregációnak-gátló hatása. A prospektív, randomizált vizsgálatok azonban egyértelműen igazolták, hogy a clopidogrel és a PPI együttes adása nem növeli a szív-ér rendszeri kockázatot. A mérvadó randomizált, kontrollált eredmények alapján, amennyiben jelentős a GI-vérzés kockázata (pl. kettős TAG-gátlás, clopidogrel és ASA együttes adása esetén), PPI-alapú gyomorvédelmet (gasztroprotekciónak) kell alkalmazni (44–48).

Egy friss nemzetközi, nagy esetszámú, 17 598 beteget bevonásával végzett multicentrikus, prospektív, kettős vak, randomizált (COMPASS – Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategy) vizsgálat is megerősítette a PPI-kezelés CV biztonságosságát (49).

Helicobacter pylori eradikációnak és NSAID-kezelés

Az NSAID-asszociált fekélybetegség kialakulásában a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) szerepe bizonytalan. A fekélyes szövődmények szempontjából a *H. pylori* és az NSAID-szedés azonban független rizikótényezőnek tekinthető, amelyek külön-külön károsítják a gyomornyálkahártyát. A nemzetközi ajánlások értelmében az NSAID-kezelés előtt (ún. „NSAID-naiv” betegekben) elvégzett *H. pylori* eradikációnak csökkenti a fekélyek incidenciáját, a vérzések arányát. Fekélyes anamnézis esetén, tervezetten tartós NSAID-szedés előtt, vagy az egyébként is nagy GI-kockázati („high risk”) csoportban *H. pylori* tesztelést kell végezni és pozitívítás esetén eradikációs kezelés szükséges (50, 51).

A nem-szelektív NSAID-szerek és a coxibok kardiovaszkuláris biztonságossága

A rofecoxibbal végzett VIGOR-vizsgálat eredményei irányították a figyelmet arra, hogy a szelektív COX-2-gátlók (coxibok) a naproxennel történő összehasonlítás során megnövelhetik a CV-kockázatot és a miokardiális infarktus gyakoriságát (52). Az APPROVE-vizsgálatban a coloretális polypok kemoprevenciója céljából alkalmazott tartós rofecoxib kezelés mellett 18 hónap után a kumulatív

trombotikus szövődmények (miokardiális infarktus, cerebrovaszkuláris szövődmények) incidenciája szignifikánsan magasabb volt, mint a placebo csoportban, de emellett a hipertenzió, a szívelégtelenség, a tüdőödéma gyakorisága is megnőtt a rofecoxibbal kezelt csoportban (53). Mindezek a nemkívánatos CV-mellékhatások vezettek oda, hogy a rofecoxibot 2004-ben kivonták a gyógyszerpiacról. Az APC- (Adenoma Prevention with Celecoxib) vizsgálatban a celecoxib esetében is dóziszfüggő arányban fokozott CV-kockázat igazolódott (54). Ezt követően a többi coxib esetében is felmerült a megnövekedett CV-kockázat lehetősége (55). A fokozott CV-kockázat elméleti háttere az, hogy a coxibok elsősorban az endothelsejtek által termelt érprotektív prosztaciklin (PGI₂) termelését gátolják, míg a vazokonstriktiót és trombocitaaggregációt fokozó thromboxán-A₂ (TxA₂) termelődése változatlan marad, ez a konstelláció pedig megnöveli a trombózishajlamot (56). Ezt követően a 2000-es években nagy adatbázisok alapján nemcsak a coxibok, hanem a hagyományos, nem-szelektív NSAID-szerek CV-kockázatát is vizsgálták. A mérvadó, nagy esetszámú metaanalízisek azt igazolták, hogy a fokozott CV-kockázat nem coxib-specifikus, hanem számos nem-szelektív NSAID esetében is megfigyelhető a rizikónövekedés, ráadásul a CV-kockázat terén az egyes hagyományos NSAID-szerek között is különbségek igazolhatók (57–60). A metaanalízisek eredményei arra utalnak, hogy a naproxen esetében figyelhető meg a legalacsonyabb CV-kockázat. A naproxen kedvező tromboembóliás és CV biztonságossága alapvetően azzal magyarázható, hogy alacsony a COX-2-szelektivitása, nagyobb mértékben, reverzibilisen gátolja a COX-1 és a TxA₂-enzimet. Mivel a naproxen hatására a PGI₂-csökkenés mellett kifejezettebb a TxA₂-csökkenés, a PGI₂/TxA₂-arány pozitív marad, amely ún. „kardiosemeleges” hatást eredményez (56, 61).

A fentiek tükrében egyértelmű, hogy az NSAID-kezelés mérlegelésekor a GI-kockázat mellett a CV-kockázatot is messzemenően figyelembe kell venni. A coxibok alkalmazása GI szempontból közepes vagy nagy kockázatú, de alacsony CV-rizikóval rendelkező betegcsoportban indokolt. A lehetséges legkisebb, még hatásos coxib dózist kell alkalmazni, ahhoz, hogy minimalizáljuk az esetleges CV- és tromboembóliás mellékhatásokat. Mivel a hagyományos NSAID-szerek esetében is fennáll a CV-mellékhatások lehetősége, ismert CV-kockázat esetén naproxenkezelésre kell törekedni. A CV-profilaxis céljából alkalmazott egyide-

jű ASA-szedés esetén a coxibok kedvező GI-profilja már nem érvényesül, ezért CV-megelőzés céljából történő kis dózisú ASA-szedés esetén is naproxen és PPI-kombinációt kell alkalmazni. Hasonlóképpen, közepes GI- és magas CV-kockázat esetén a naproxen és PPI-kombináció választandó. Egyidejűleg fennálló nagy GI-kockázat („high risk”) és magas CV-kockázat esetén az NSAID- és a coxibkezelés lehetőség szerint egyaránt kerülendő, alternatív terápia választandó (3, 23, 62).

A GI- és a CV-kockázat figyelembevételével az NSAID-kezelési stratégiát a 8. táblázat foglalja össze.

Renális és hepatikus kockázat

A GI- és a CV-mellékhatások mellett a renális és hepatikus mellékhatásokat is minden esetben mérlegelni kell. Különösen idős betegekben, beszűkült vesefunkció, szívelégtelenség vagy nehezen beállítható magas vérnyomás esetén az NSAID-szerek alkalmazása során a renális mellékhatások kockázata igen jelentős (nátriumretenció, ödémaképződés, glomerulus filtrációcsökkenés, tubulopathia, hipertenzió, heveny veseelégtelenség, idült veseelégtelenség). Ezért a mindennapos gyakorlatban, amennyiben fennáll a veseszövődmények kockázata, megfelelő gasztroprotektív esetén sem javasolt az NSAID-szerek tartós (egy hétnél hosszabb idejű) alkalmazása, sőt renális kockázat fennállása esetén az NSAID-terápia akár ellenjavallt is lehet.

NSAID-kezelés során fennáll az NSAID-indukálta májkárosodás (drug-induced liver injury – DILI) lehetősége, K-vitamin-antagonistákat szedő betegek esetében pedig gyakori az INR-érték eltolódása. Ezért tartósabb NSAID-kezelés esetén alapvető a körültekintő, korlátozott gyógyszerhasználat, és rendszeres májfunkció, INR-ellenőrzés szükségessége (10–12).

Az etoricoxib szerepe a mozgásszervi kórképek kezelésében

Az etoricoxib szelektív COX-2-gátló szer, amely a COX-1 gátlása nélkül, dóziszfüggő mértékben gátolja a COX-2-enzimet, de nem befolyásolja a gyomor prosztaglandinszintézisét vagy a vérlemezkék működését. Az etoricoxibot Európában az osteoarthritis, rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica és heveny köszvényes arthritis tüneti kezelésére törzskönyvezték. A coxibcsalád egyes tagjainak (rofe-

8. táblázat: NSAID-kezelési stratégia a gasztrointesztinális (GI) és a kardiovaszkuláris (CV) kockázatok függvényében

	Kis CV-kockázat	Nagy CV-kockázat
Alacsony GI-kockázat	Hagyományos NSAID	Naproxen Naproxen + PPI
Közepes GI-kockázat	Hagyományos NSAID +PPI Coxib	Naproxen + PPI
Nagy GI-kockázat („high risk)	NSAID mellőzendő** Hagyományos NSAID +PPI* Coxib + PPI*	NSAID, Coxib mellőzendő** Naproxen +PPI*

GI: gasztrointesztinális; CV: cardiovascularis; NSAID: nem-szteroid gyulladásgátló; PPI: protonpumpagátló; PPI*: nagy dózisú, napi kétszeri protonpumpagátló; NSAID mellőzendő**: a kezelés lehetőség szerint mellőzendő, alternatív terápia kell törekedni

coxib, celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib) eltérő farmakokinetikai és farmakodinamiai paraméterei vannak, amelyek bizonyos különbségeket eredményezhetnek a biológiai aktivitás, a klinikai hatékonyság és a biztonságosság terén. Így, pl. az etoricoxib szulfonil csoportja, míg a celecoxib és valdecoxib szulfonamid csoportja felelős az esetleges allergiás reakciókért. Külön kiemelendő, hogy az etoricoxib esetén gyorsan elérhető a maximális szérumszint (T_{max}=1 óra), míg ez az érték celecoxib esetén 2-3 óra. A gyors hatáskezdet miatt az etoricoxib hatékonyan alkalmazható heveny fájdalomcsillapításra (63–66).

Az etoricoxib klinikai hatékonyságát számos nagy elemszámú vizsgálat igazolta. Az osteoarthritis betegek kezelése során az 6-12 hetes etoricoxibkezelés (30 és 60 mg) hatékonyabb volt, mint a placebo, és a hatékonysága megegyezett a celecoxib (2×100 mg), vagy a diclofenac (3×50 mg), az ibuprofen (3×800 mg) és a naproxen (2×500 mg) hatékonyságával. Rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica esetén nem végeztek etoricoxibot és celecoxibot közvetlenül összehasonlító vizsgálatot. Rheumatoid arthritisben az etoricoxib (1×90 mg) kezelés a 8-12 hetes terápiás időszak alatt hatékonyabb volt, mint a placebo és legalább annyira hatékonyak bizonyultak, mint a naproxen (2×500 mg). Spondylitis ankylopoetica esetén a 6 hetes kezelés során a napi 90 mg etoricoxib hatékonyabbnak bizonyult, mint a placebo. Egy másik vizsgálatban a napi 90 mg etoricoxib 6 hetes, valamint 52 hetes kezelés során szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a napi 1000 mg naproxen (65–68). Heveny köszvényben, 851 beteg bevonásával végzett 6 vizsgálat összesített eredményei alapján a napi 120 mg etoricoxib, a 3×50 mg indometacin és a 3×50 mg diclofenac hatékonysága megegyezett. A köszvényes betegek az etoricoxibot jobban tolerálták, mint a nem-szelektív hagyományos NSAID indometacint vagy a diclofenacot. A Cochrane-adatbázis szerinti 22 vizsgálat elemzése során az etoricoxib fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatása szintén megegyezett a hagyományos NSAID-szerekével (indometacin, diclofenac, naproxen), de az etoricoxib esetén ezúttal is kisebb volt a mellékhatások aránya (69, 70). Az etoricoxibot a mozgásszervi kezelése során a betegek jól tolerálták. A GI (dyspepsia, felhasi fájdalom, hasmenés,

hányinger) és a CV-mellékhatások (hipertenzió, perifériás ödéma) jelentkeztek leggyakrabban. A MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) program keretén belül több mint 34 000 beteg összesített adatait elemezve azt találták, hogy az etoricoxibkezelés során szignifikánsan kevesebb GI-mellékhatás lépett fel, mint a hagyományos, nem-szelektív NSAID (diclofenac) esetében. Ez a különbség PPI- és kis dózisu ASA-kezelés mellett is fennmaradt. A hosszú távú etoricoxib- és diclofenackezelések során a trombotikus CV-mellékhatások aránya megegyezett, de az etoricoxib esetében a GI mellett a hepatikus mellékhatások is ritkábban jelentkeztek. Egy 12 vizsgálat alapján készült metaanalízis során azt találták, hogy az etoricoxib esetében számszerűen ugyan több trombotikus esemény lépett fel, mint naproxen esetében (de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns), míg az etoricoxib és a nem-naproxen típusú hagyományos NSAID-szerek között e téren nem volt különbség (71–74). Ezek alapján, nagyobb GI és hepatikus kockázatú betegekben, akiknek nincs CV-kockázata, a fentiekben részletezett mozgásszervi betegségekből a gyors hatáskezdetű és jól tolerálható etoricoxib hatékonyan alkalmazható elsővonalszerű kezelésként.

Következtetések

Az NSAID-szerek hosszú távú (1 hetet meghaladó) alkalmazása számos szervrendszert érintő mellékhatásokkal járhat, ezek többsége specifikus prevencióval kezelhető hiányában csak a legkisebb hatékony dózis lehető legrövidebb ideig történő alkalmazással csökkenthető. A felső tápcsatornát érintő GI-kockázat és a CV-kockázat együttes értékelésével és a kockázati besorolástól függően kiválasztott kezelési stratégiával azonban a GI- és a CV-kockázat tovább mérsékelhető. Gasztroprotekciónak csak GI-rizikótényezők hiányában mellőzhető, közepes, illetve nagy GI-kockázat esetén napi egyszeri dózisu, illetve napi kétszeri dózisu PPI-kezelés javasolt. Hosszú távú NSAID-terápia bevezetésekor a *H. pylori* pozitív betegek eradikációs kezelése szükséges. Magas CV-kockázat esetén a coxibok mellőzendők, ebben a betegcsoportban elsősorban a naproxen használata javasolt.

Irodalom

1. Szekanecz Z. A protonpompagátló (PPI) védelem szükségessége nem szteroid gyulladásgátlók alkalmazásakor. *Orvostovábbképző Szemle* 2012; 10 (különszám): 1–7.
2. Herszényi L. A nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) okozta gastro-pathia klinikai jelentősége és hatékony megelőzése. *Háziorvos Továbbképző szemle* 2019; 24: 441–445.
3. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis: an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015; Mar 19; 13: 55.
4. Moriarty F, Cahir C, Bennett K, Fahey T. Economic impact of potentially inappropriate prescribing and related adverse events in older people: a cost-utility analysis using Markov models. *BMJ Open* 2019; 9: e021832.
5. Lu Y, Sverdrén E, Ljung R, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and proton pump inhibitors in correlation with incidence, recurrence and death of peptic ulcer bleeding: an ecological study. *BMJ Open* 2013; 3: e002056.

6. Herszényi L. Havi egy millió- van amikor sok, van amikor kevés. *Háziorvos Továbbképző szemle* 2019; 24: 654–657.
 7. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 465–474.
 8. Geenen R, Overman CL, Christensen R, Ásenlőf P, Capela S, Huisinga KL, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 797–807.
 9. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, Doherty M, Dziedzic KS, Greibrokk E, Haugen IK, Herrero-Beaumont G, Jonsson H, Kjekshus I, Maheu E, Ramonda R, Ritt MJ, Smeets W, Smolen JS, Stamm TA, Szekanecz Z, Wittoek R, Carmona L. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 16–24.
 10. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:1159–1172.
- További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu weboldalon.

Betegutak a diagnózistól a biológiai kezelésig Crohn-betegségben

Miheller Pál dr.¹, Kun Eszter dr.², Csontos Ágnes Anna dr.¹, Horváth Miklós dr.¹, Hritz István dr.¹, Keczer Bánk dr.¹, Szijártó Attila dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, I. sz. Sebészeti és Intervenciók Gasztroenterológiai Klinika, Budapest; ²Szinapszis Piackutató és Tanácsadó Kft., Budapest;

Correspondence: csontosagnesanna@gmail.com

Hazánkban nem minden súlyos állapotú gyulladásos bélbeteg jut el a szükséges kezelésig. A késedelmet a késői kórisme, alábecsült prognózis, hibás betegút egyaránt okozhatja.

Segítségét jelentene, ha javulna a hozzáférés a diagnosztikai eszközökhöz, ha a terápiás centrumok és a biológiai kezelésre nem jogosult kollégák együttműködését nem befolyásolnák gyógyszervizsgálatok és az állami- és magánrendelések kompetenciaszintjei közötti átfedések. A végső ellátást standardizálná, ha a súlyos betegek kezelését licencvizsgálóval rendelkező gasztroenterológus végezné.

KULCSSZAVAK: Crohn-betegség, colitis ulcerosa, biológiai kezelés, kismolekula-kezelés, betegutak

Patient flow from diagnosis to biological therapy in Crohn's disease

In Hungary, not all severe inflammatory bowel disease patients receive optimal treatment. The reason for the delay might be the late diagnosis, underestimated prognosis or inaccurate patient path.

It would be necessary to improve the access to diagnostic tools, the collaboration between biological therapeutic centers and other colleagues without any influence of drug trials and competency levels in public and private care. Finally IBD outpatient care should be standardized and severe patients should be treated by a licensed gastroenterologist.

KEYWORDS: Crohn's disease, ulcerative colitis, biological treatment, small molecule treatment, patient pathways

Bevezetés

A gyulladásos betegségek kezelése az utóbbi évtizedekben jelentős változáson ment keresztül. A biológiai kezelése első képviselője, az anti-TNF-alfa infliximab bevezetése számos kérdést vetett fel. Az ideális indikációs kör, a hatékonyság felmérésének lehetőségei, a mellékhatásokkal kapcsolatosan halmozódó ismeretek számos klinikai kutatást indítottak, amelyeknek eredményei kapcsán ma tudjuk, hogy egy-egy újabb, az immunrendszer más-más pontján ható kezelés bevezetése előtt milyen kérdésekre kell választ keresnünk. Új támadáspontú szerekre ugyanakkor biztosan szükségünk van, hiszen az anti-TNF-készítmények a betegek mintegy harmadánál nem hatékonyak,

és a betegek egy másik harmadánál hosszú távon hatástalanná válnak.

A hazai ellátórendszer mind szakmai, mind pénzügyi oldalról felkészült az új támadáspontú gyulladáscsökkentők alkalmazására. A betegek optimális ellátásának azonban a kezeléseket biztosító anyagi és szakmai háttér mellett elengedhetetlen harmadik összetevője, hogy a betegek eljussanak a számukra hatékony gyógyszerig. A hazai ellátórendszerben talán a megfelelő betegutak kialakítása a leggyengébb láncszem. A napi gyakorlat során számos beteggel találkozunk, aki évek óta magasabb szintű immunszuppresszióra szorulna, ehelyett tartósan szteroid- vagy egyéb, még hatástalább kezeléssel halad a tartós egészségkárosodás felé.

Jelen elemzés célja, hogy a gyulladásoos bélbetegségben szenvedő betegek jelenlegi betegútjait feltérképezze, valamint hogy felderítse a rászoruló betegek és a lehetőségként kínálkozó, de ki nem használt terápiás lehetőségek közti akadályokat.

Betegek, módszerek

A Crohn-betegekkel végzett online kérdőíves keresztmetszeti felmérés (Computer Assisted Web Interviewing-CAWI) kérdőívét kutató szociológus és gyógyszeripari szakemberből álló munkacsoport dolgozta ki, és gasztroenterológus szakorvos véleményezését követően alakult ki a végleges kérdőív. A kutatás potenciális résztvevőit 2 úton szólítottuk meg: meghívtuk egy online kutatási panel tagjait, akik szűrőkérdőívben jelezték érintettségüket, illetve a betegszervezeten keresztül tagjaikat is felkértük a kérdőív kitöltésére.

A kitöltésre online volt lehetősége a betegeknek, amely 20-25 percet vett igénybe. Azok a betegek, akik úgy döntöttek, hogy részt vesznek a felmérésben, a megfelelő adatvédelmi tájékoztatás után erről írásban vagy online (check-box) tettek bejegyző nyilatkozatot. A felmérésben való részvétel önkéntes volt. A kérdőíveket anonim módon töltötték ki a válaszadók, a kapott válaszokat adatbázisban összesítettük, és ezt követően elemeztük. Az adatok elemzése PASW Statistics 20.0.0 (SPSS 20.0.0) szoftverrel történt. A százalékos eredmények különböző válaszadói csoportok közötti eltéréseinek szignifikanciavizsgálata kétoldali z-próbával történt (alfa=0,05), szükség esetén a páronkénti összehasonlításhoz Bonferroni-korrekcióval. Az átlagok közötti eltérések vizsgálatára kétoldali t-próbát alkalmaztunk.

A felmérés megfelelt az EphMRA (European Pharmaceutical Marketing Research Organization) és az ICC/ESOMAR (International Chamber of Commerce/The European Society for Opinion and Market Research) irányelveinek.

(EphMRA's Code of Conduct, <https://www.ephmra.org/standards/code-of-conduct/code-of-conduct-online/>; ICC/ESOMAR International Code on Market, Opinion and Social Research and Data Analytics, <https://iccwbo.org/publication/iccesomarinternational-code-on-market-and-socialresearch/>).

Az adatfelvételt 2019 júliusa és szeptembere között került sor. Összesen 102 fő töltötte ki a kérdőívet.

A felmérésbe olyan Crohn-betegségben szenvedő beteget vontunk be, akik a kérdőíves kikérdezés során nyert adatok alapján rossz prognózisú betegségben szenvedtek, így a kezelésük során biztosan felmerülhetett biológiai vagy újfajta kis molekulájú immunuszuppresszív kezelés szükségessége. A korai betegségkezdés, a diagnózisakor jelentkező, vagy az ismételt szűkező szteroidkezelés, a sipolyozó típus tartozott ebbe a csoportba.

A kérdések három téma köré csoportosultak:

1. első találkozás a betegséggel: diagnózis, ennek kapcsán felmerült érzések és kapott információk;
2. élet a betegséggel;
3. kezeléssel kapcsolatos elvárások, tapasztalatok, segítőségek és szükségletek.

Eredmények

A 102 beteg kérdőíves felmérését elemezve eredményeinket alább foglaljuk össze.

Demográfia

A választ adó betegek 4/5 része nő volt. Bár ez a megoszlás nem jellemzi a Crohn-betegség nemi megoszlását, a jelen vizsgálat által felvetett kérdésekre adott választ a betegek neme nem befolyásolja.

A bevonási kritériumoknak megfelelően minden válaszadó 18 év feletti volt, 2/3 részük 45 évesnél fiatalabb. Mivel a vizsgálatba csak 18 éven felülieket vontunk be, így az összes Crohn-beteg mintegy 15%-át, a gyermekkorúakat kizártuk a válaszadási lehetőségek közül.

A betegek 65%-a aktívan dolgozik, viszont csaknem ötödük (18%) csökkent munkaképesség miatt rokkantjárdékban részesül; az összes válaszadó mintegy 56%-a dolgozik teljes, míg 10%-a részmunkaidőben. A dolgozók 17%-a havi 3 napnál többet hiányzik a munkahelyéről. A betegek 5%-a munkanélkülinek vallotta magát. Ehhez képest a betegségre költött összkiadás átlagosan csaknem 26 000 Ft/hó volt.

A megkérdezettek 35%-a a felmérés idejében is, további 25%-uk korábban dohányzott. Ez az adat sajnálatosan megfelel a Crohn-betegekre általában jellemző tendenciának, amely szerint több közöttük a dohányos, mint az átlagnépességben (30,6%).

A betegek többsége legalább érettségizett (51%), harmaduk felsőfokú végzettségű, mindössze 16% rendelkezik csak alacsony végzettséggel. A lakhely szerinti megoszlás egyenletes volt a főváros, egyéb nagyvárosok és falvak tekintetében, a betegek kissé több mint egyharmad-egyharmad arányban budapesti és pest megyei, illetve kelet-magyarországi lakosok, ¼-ük pedig nyugat-magyarországi településen lakik.

Diagnózis

A válaszadók kissé több mint harmadát az elmúlt 5 évben diagnosztizálták, közel negyedik pedig több mint 15 éve él együtt a betegséggel (a fennmaradó 40% pedig 5-15 éve) – így beszámolhattak a betegút különböző szakaszairól.

A betegek közel fele az észlelt tünetek után már néhány héttel orvoshoz fordult, 39% 1-12 hónapot várt, és mindössze 15% volt, aki több mint egy évet várt, mielőtt orvosi segítséget kért. Ennek megfelelően a betegek közel fele a tünetek megjelenése után 3 hónapon belül már ismerte diagnózisát, viszont 30% volt, akinek ehhez több mint egy évet kellett várnia.

A Crohn-betegség és kezelése

A betegek 54%-a a felmérés idejében panaszos volt, 66%-uk 3 havonta vagy annál gyakrabban keresi fel kezelőorvosát. A betegek 41%-a járt már biológiai terápiás centrumban, és további csaknem ötödük (19%) tervezi ilyen ellátóhely felkeresését.

Ez az adatsor alátámasztja azt, hogy a válaszadók nagy része a középsúlyos-súlyos kategóriájú Crohn-beteg csoportba sorolható. Crohn-betegségben azzal számolha-



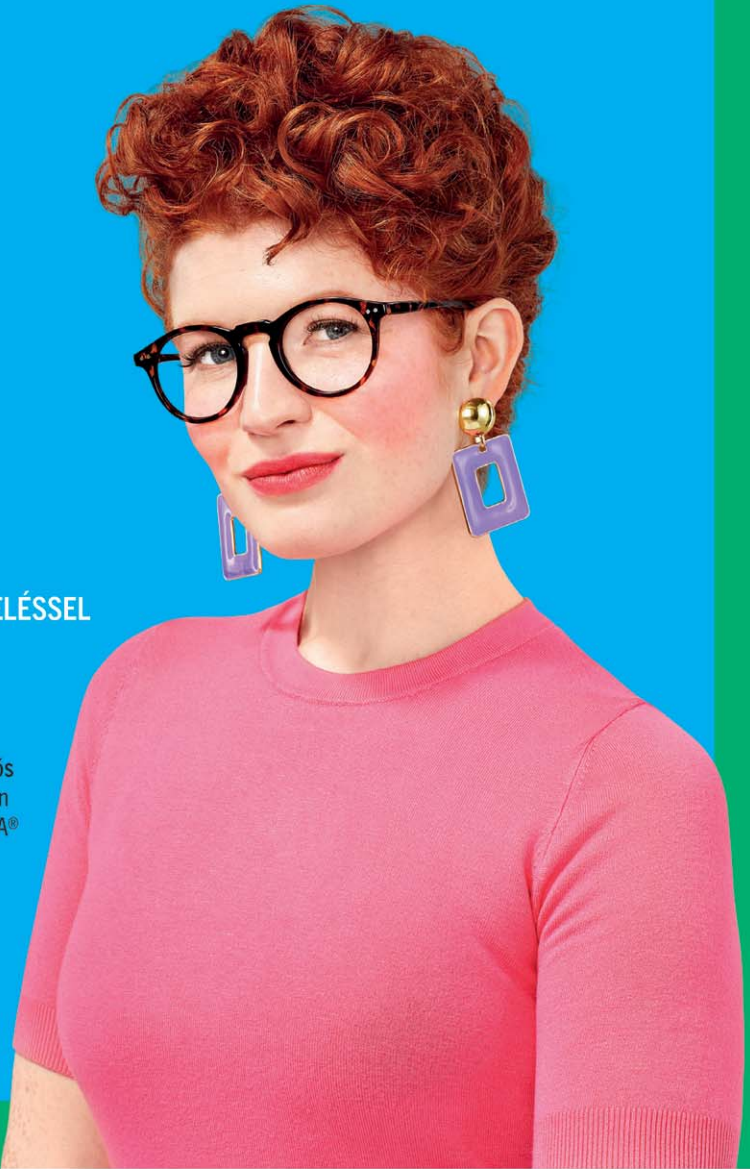
MISSZIÓ: TARTÓS REMISSZIÓ

A MISSZIÓ A TARTÓS REMISSZIÓ ELÉRÉSE STELARA® KEZELÉSSEL COLITIS ULCEROSA-BAN SZENVEDŐ BETEGEK ESETÉN.

A célkitűzés a teljes tünetmentesség elérése,* és ezzel a betegek jobb életminőségének biztosítása.

Az UNIFI vizsgálat eredménye alapján a STELARA® kezeléssel gyors és tartós hatás érhető el a betegek nagy részénél.¹⁻³ Az 1 év után klinikai remisszióban lévő betegek többsége nem szorult kortikoszteroid kezelésre.^{4,5} A STELARA® megbízható biztonságossági profilt⁶, kényelmes adagolást biztosít,^{2,3} és segít, hogy a betegek jobb életminőségben éljenek.

**A STELARA® – ÚJ JÓVÁHAGYOTT
INDIKÁCIÓJA: COLITIS ULCEROSA**



* Rectalis vérzés nélkül vagy normalizált székelési gyakoriság.

† A STELARA® olyan közepesen súlyos, súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő betegek kezelésére javallott, akik vagy inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésre vagy egy biológiai terápiára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk vagy intoleránsak voltak ezekre, vagy ezek a kezelések esetükben orvosi szempontból ellenjavalltak.^{2,3}

Hivatkozások:

1. Danese S et al. Abstract DOP54 presented at European Crohn's and Colitis. Organisation (ECCO) 14th Congress, 6–9 March 2019, Copenhagen, Denmark.
2. STELARA® 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz. Alkalmazási előírás. 2020.02.26.
3. STELARA® 90 mg és 45 mg oldatos injekció. Alkalmazási előírás. 2020.02.26.
4. Van Assche G et al. Poster Tu1740 presented at Digestive Disease Week (DDW) Annual Meeting, 18–21 May 2019, San Diego, CA, USA.
5. Sands BE et al. Poster P312 presented at European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 14th Congress, 6–9 March 2019, Copenhagen, Denmark.
6. Sands BE et al. Abstract 833 presented at Digestive Disease Week (DDW) Annual Meeting, 18–21 May 2019, San Diego, CA, USA.

RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI LEÍRÁS

STELARA® 45 mg, 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, STELARA® 45 mg oldatos injekció, STELARA® 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz



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.

Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható, kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz). A forgalomba hozatali engedély száma: EU/1/08/494/001, 003-005. A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Janssen-Cilag International NV Belgium, helyi képvisellete: Janssen-Cilag Kft., Nagyenyed u. 8-14. H-Budapest, 1123. Tel: +36 1-884-2858.

A STELARA® a 9/1993 NM Rendelet 1/a1, 1/a2, valamint 5. indikációs pontja alapján felnőttkori lúmináris- és fistulázó Crohn-betegségben, valamint plakkos psoriasis indikációban tételes finanszírozás alá eső készítmény, az alkalmazó intézmények számára a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő központi közbeszerzés keretében szerzi be, illetve az egyes intézmények által felhasználható kvótákat ugyancsak a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő osztja fel az intézmények között. A közfinanszírozás alapjául elfogadott bruttó fogyasztói ár: 45 mg oldatos injekció: 925 136 Ft; 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: 823 374 Ft; 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: 1 849 233 Ft; 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény: 852 089 Ft. Az esetleges árváltozásról, kérjük, tájékozódjon a www.neak.gov.hu honlapról!

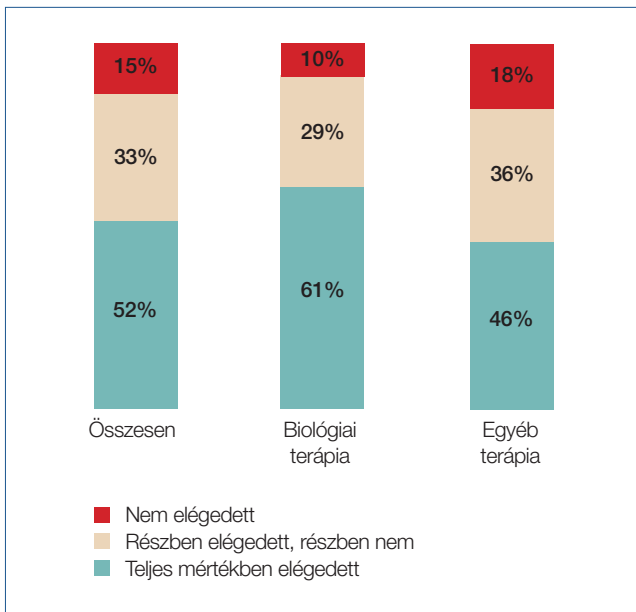
A gyógyszer jelenleg a közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő betegek kezelésére vonatkozólag közfinanszírozásban nem részesül. Társadalombiztosítási támogatása egyedi méltányosság keretében kérelmezhető.

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

CP-158385 Lezárás Dátuma: 2020.06.02.

janssen Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

1. ábra: A jelenlegi terápiával kapcsolatos elégedettség



tunk, hogy egy adott átlagos praxisban gondozott betegek mintegy 10%-a panaszos az adott időpillanatban. Az orvoshoz fordulások magas száma mutathatja a rendszeres kúraszerű ellátásban, vagy gyakori ellenőrzést igénylő immunuszupprimáns kezelésben részt vevők magas arányát is, de magyarázható a kezelések nem kielégítő hatékonyságával is. Az orvos-beteg kapcsolatok túlnyomó többsége az állami ellátást terheli, magánrendelésre rendszeresen elenyésző arányú beteg jár. A választ adók betegségelefolyására jellemző, hogy több mint a felük (52%) átesett már műtéten, csaknem ötödük (18%) háromnál több alkalommal. A 23%-uk kap vagy ka-

pott korábban biológiai kezelést, harmaduk immunmoduláns kezelést kap, és a kikérdezéskor is a betegek negyede szisztémás szteroidkezelést kapott (a válaszadók 30%-a több terápiatípust is megjelölt). A megkérdezett betegek ezek alapján mindenképpen a rossz prognózisú Crohn-betegek közé tartoztak.

A kérdezettek csaknem fele (48%) nem itéli megfelelőnek az aktuális kezelését. Mintegy 47%-uk úgy gondolja, hogy az alkalmazott gyógyszerek nem elég hatékonyak, és 20%-uk nyilatkozott úgy, hogy sok mellékhatást tapasztal. A biológiai terápián lévők 61%-a teljes mértékben, 29% pedig részben elégedett a kezeléssel (1. ábra).

A betegek pszichés állapotát jellemzi, hogy 18% szégyelli a betegségét, 47% vallotta magát önbizalom-hiányosnak és 28% depressziósnak.

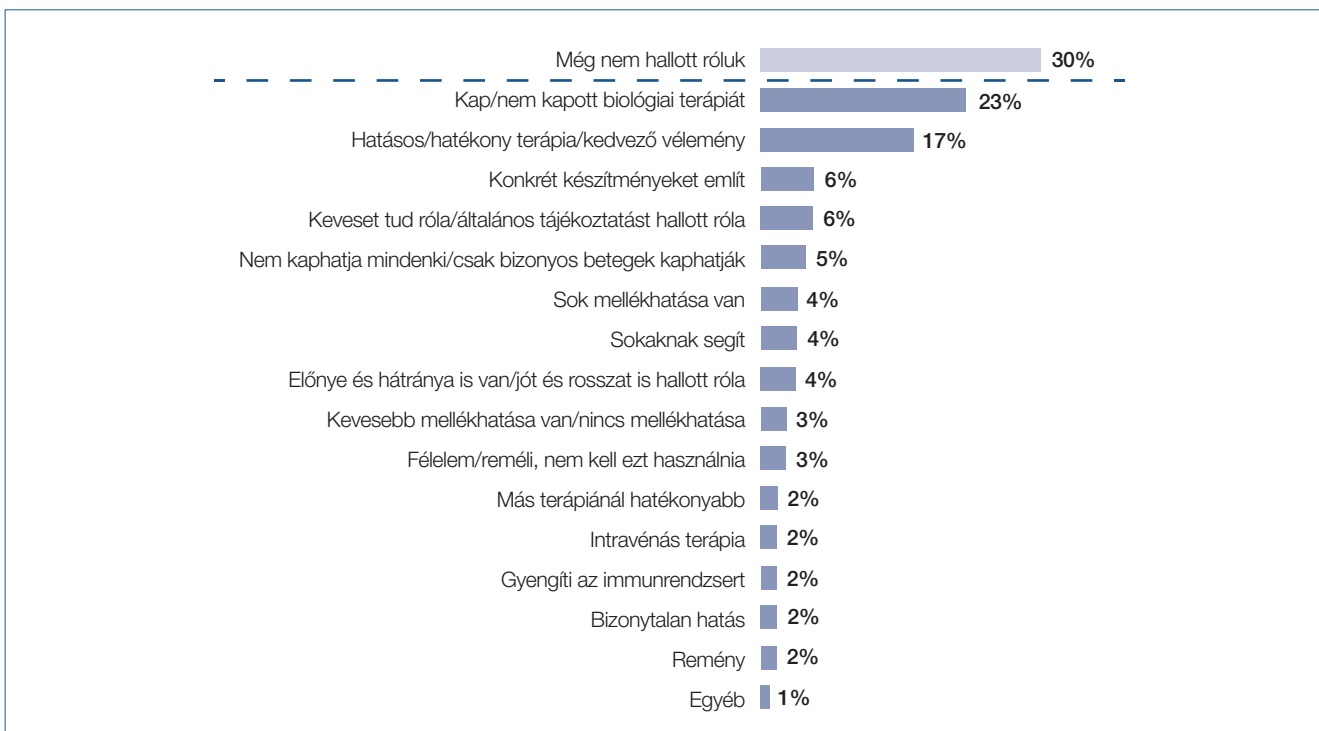
A betegek 60%-a ismerte a biológiai kezelési centrumokat. Közülük kétharmad rész ilyen helyen kap kezelést, harmaduk pedig már hallott róla. Megdöbbentő adat, hogy a centrumban még nem járt betegek közel negyede (23%) nem is hallott a biológiai kezelési centrumokról, 10%-uknak nem volt alkalma eljutni ilyen centrumba. A betegek 11%-a nyilatkozott úgy, hogy más betegség miatt nem kaphat biológiai vagy egyéb újfajta immunuszupprimáns kezelést (2. ábra).

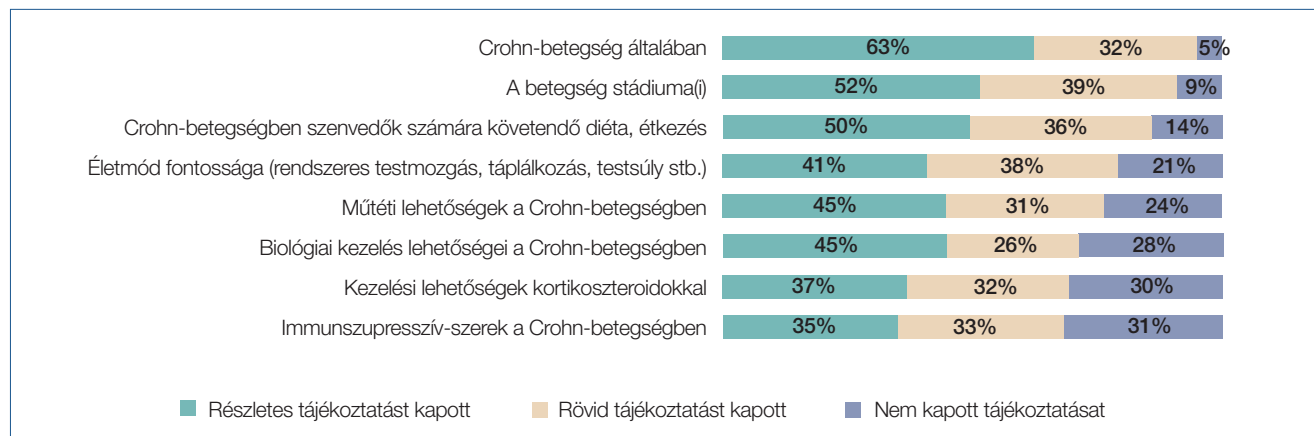
A betegek a betegséghez kapcsolódó segítségként leggyakrabban a család és a barátok támogató hozzáállását (59%) említették. A kompetens orvosi hozzáállás (49%) és a hatékony gyógyszeres kezelés (39%) az első három támogatási igény közé kerülése is figyelmet érdemlő adat.

Tájékoztatás, információ

A betegségről általában, annak stádiumairól, illetve a követendő diétáról, étrendről a betegek több mint fele úgy számolt be, hogy részletes tájékoztatást kapott. Az összes

2. ábra: Biológiai terápia ismertsége és percepciója



3. ábra: A betegtájékoztatás témakörei és részletessége


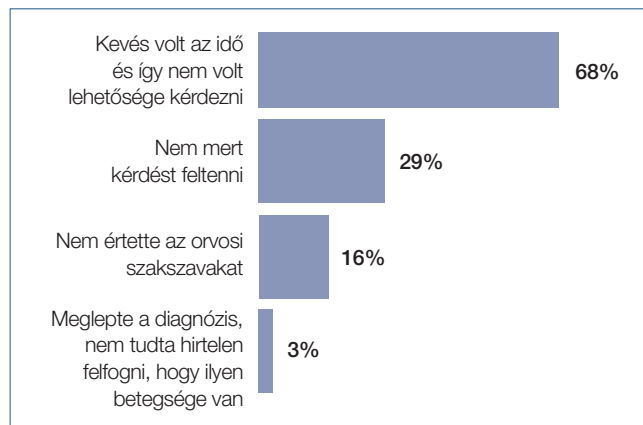
többi felvetett kérdéskörben a betegek informáltsága rendkívül alacsony volt. A biológiai centrumokkal kapcsolatban 22%-uk kapott részletes tájékoztatást, ugyanakkor a klinikai gyógyszervizsgálatokról másfélszer annyian, a betegek harmada (32%). A biológiai kezelési lehetőségről összesen 45%-uk kapott – saját megítélése szerint részletes tájékoztatást (3. ábra).

A betegek 30%-ának volt problémája az átadott információ megértésével, ennek okát az időhiányban látták, illetve nem mertek kérdéseket feltenni és nem értették az orvosi szakszavakat (4. ábra).

A Google legalább olyan gyakran szerepelt információforrásként (68%), mint az egészségügyi szakdolgozók. Sajnálatos módon a hiteles forrásokról, mint pl. a betegszervezetről és annak honlapjáról a betegek csak kevesebb, mint ötöde hallott (5. ábra).

Megbeszélés

A kérdőíves felmérésbe bevont populáció demográfiai adatai megegyeznek az átlagos Crohn-beteg népességre vonatkozó adatokkal – a nemi megoszlást kivéve (1). Tekintettel arra, hogy a három vizsgált kérdéskörben a nemi megoszlás nem befolyásolja a válaszokat, így ezt az eltérést nem tartjuk olyan limitáló tényezőnek, amely a további következtetések helyénvalóságát megkérdőjelezné.

4. ábra: A tájékoztatás megértésével kapcsolatos problémák


A kikérdezettek korfája, dohányzási szokásai, iskolai végzettsége és lakhely szerinti megoszlása megfelel az átlagos Crohn-beteg-populációban mérhető adatoknak.

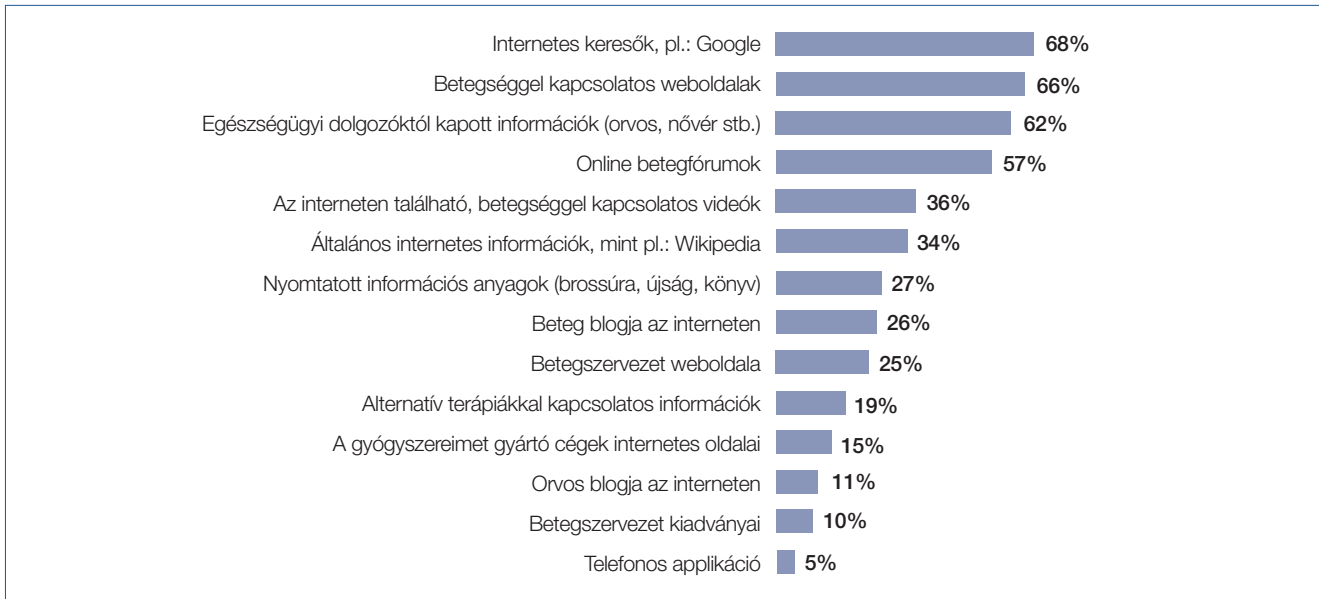
A betegségfolyás (műtétek száma, aktuális és korábbi gyógyszeres kezelések) alapján megállapíthatjuk, hogy a kikérdezettek a közép súlyos-súlyos vagy a rossz prognózisú betegek közül kerültek ki.

A válaszadó betegcsoportban a tünetek kezdete és a diagnózis felállítása között eltelt idő nagyon hosszúnak tűnik, és ez minden bizonnyal csak részben magyarázható a késői orvoshoz fordulással. Bizonyos, hogy a betegcsoportot jellemző számos műtét, jelentős biológiai kezelés, illetve immunszuppresszív- és szteroidigény összefüggésben áll a kései diagnózissal (2, 3).

A válaszadók 18%-a rokkantnyugdíjas, 5%-a munkanélküli volt – összességében 35%-uk valamilyen okból inaktív, további 15% pedig csupán rész munkaidőben dolgozik. Ha a gazdaságilag inaktív arányát összevetjük az országos adatokkal a megfelelő életkori csoportokban, akkor látható, hogy a Crohn-betegség nemcsak az életminőséget, hanem a társadalmi hasznosságát is erősen befolyásoló betegség. Különösen igaz ez a középkorúak esetében – szignifikáns különbség mutatható ki a Crohn-betegek, illetve az országos foglalkoztatottsági szint között, figyelembe véve a korosztályi hovatartozást is: $\chi^2(4) = 53,196$, $p < 0,001$ (6). Minden bizonnyal ez is hozzájárul a betegséghez kapcsolódó pszichés problémák gyakoriságához, hiszen a betegek nagy része önértékelési zavarban szenved vagy depressziósnak vallja magát. Betegségük miatt társadalmi beilleszkedésük, munkavállalásuk nehézkes, szabadidős tevékenységükben korlátozottak.

Amennyiben a nem kérdezett gyermekkorú betegeknél szeretnénk felmérni a társadalomba való beilleszkedés objektív paramétereit, akkor a megfelelő mérőszámok az iskolai éveket halasztók, az iskolai hiányzások és a magántanulók aránya lehetne. Mivel a gyermekkorú betegek az összbetegszám mintegy 15-20%-át teszik ki (4, 5), ez az adat biztosan tovább színezné a Crohn-betegségben szenvedők társadalmi együttélési lehetőségeiről alkotott képet. A gyermekek és a Crohn-beteg gyermeket nevelő családok pszichés státusza újabb értékes adattal szolgálhatna ahhoz, hogy az egészséges népesség megértse a betegséggel járó egyéni terheket. Nem véletlen, hogy a

5. ábra: Információforrások és hasznosságuk



legnagyobb elvárás a felnőtt betegek között is a támogató környezet, és csak a második, illetve a harmadik helyre szorul a szakértő orvosi segítségre és hatékony gyógyszeres kezelésre való igény.

A tájékozottságot és a tájékoztatottság hiányosságait jellemzi, hogy a számos kérdezett paraméter közül csak elvétve volt olyan, amellyel kapcsolatban a betegek több, mint fele úgy érezte, hogy megfelelő információt kapott.

A válaszok alapján láthatjuk, hogy a betegek jó része nem elégedett a jelenlegi kezelés hatékonyságával, vagy a gyakori mellékhatások miatt lenne nyitott az újabb kezelési lehetőségek felé. Ezen okok miatt a betegek csaknem 20%-a tervezi, hogy biológiai terápiás centrumot keres fel a jövőben. Ez alapján a középsúlyos-súlyos betegségben szenvedők vagy rossz prognózisú betegek csaknem ötöde nem elégedett az aktuális kezelés eredményével, tud róla, hogy létezik magasabb fokú ellátás, érzi is ennek szükségességét, de egyelőre nem jutott el a centrumokba.

A felmérésben részt vevő betegek 13%-a nem is hallott a centrumokról vagy nem tudja értelmezni ezt a fogalmat, így valószínűleg a centrumok által kínált lehetőségekről sem tudnak.

További 6% nyilatkozott úgy, hogy még nem volt alkalma ilyen centrumba eljutni. Esetükben talán földrajzi vagy anyagi okokból akadályoztatott a megfelelő ellátás. Kérdéses, hogy egy esetleges centrumbővítés vagy az utazás fokozott támogatása segíthetne-e a korszerű kezelésekhöz való hozzáféréshez.

A betegek 6%-a úgy tudja, hogy valamilyen társbetegségük miatt nem is kaphatnának biológiai kezelést, holott a gyógyszerekkel szerzett hosszú éves tapasztalatok és a biológiai kezelési paletta bővülése kapcsán ma már nagyon kevés esetben kontraindikálja a biológia kezelést egyéb társbetegség. Ma már a daganatos anamnézisé, szervtranszplantált, korábban szűkületes Crohn-betegség miatt kezelt betegeknek is tudunk hatékony és biztonságos kezelési alternatívát biztosítani.

A tájékozatlanság egyik oka az idő hiánya. Hiteles források híján a betegek többsége az internet szűretlen forrásaira támaszkodik. Nem elég, hogy ezek az információk tévesek lehetnek, de később az egészségügyi ellátórendszer hiteles forrásai (orvosok, nővérek, dietetikusok) által adott ismeretekkel is versengenek, azok hitelességét és hitelességét ronthatják, az orvos-beteg bizalmi viszonyt alááshatják. Nagy segítség lenne az időhiány hátrányainak kiküszöbölésére, ha több hiteles internetes forrást, pl. a betegszervezetek vagy egyéb releváns szakmailag felügyelt internetes oldalakat keresnék fel a betegek – az egészségügy betegekkal kapcsolatot tartó szereplői is tehetnek ezért, ha konkrét weblapokat ajánlanak a betegeknek.

Amennyiben a klinikai gyógyszervizsgálatba vonás a törzskönyvezett gyógyszeres kezelési lehetőségek ismeretése mellett, illetve egyéb, a választott vizsgálati szer által az adott beteg számára kínált megkérdőjelezhetetlen előny ismeretében történik, akkor az ilyen típusú kezelési stratégia is elfogadható és támogatandó. A hazai kezelési stratégiák és betegutak ismeretéhez azonban ezekről a típusú kezelésekről is jó lenne rendszerezett, a szakmai szervezetek és a felügyeleti szerveik számára átlátható adatbázissal rendelkezni.

Következtetések

A Crohn-betegség az életminőséget és a társadalmi hasznosságot jelentősen befolyásoló betegség. A megfelelő betegutak kialakítása esetén korai diagnózis, gyors kóreljárás-felmérés alapján a betegek eljuthatnak a számukra legmegfelelőbb kezelésig. Ez nem feltétlenül jelenti azt, hogy minden beteg immunmódosító kezelésre szorul, de a vizsgálatba bevont rossz prognózisú betegek többségének minden bizonnyal gyorsabban kellett volna eljutni a diagnózisig, majd a biológiai, vagy az újfajta kis molekulás immunszuppresszáns készítmények alkalmazására feljogosított centrumokba.

A helyes betegutak kialakulásának számos akadályára világít rá a felmérés. Bár a következtetések levonásakor fontos szem előtt tartanunk a kutatás korlátait: az adatfelvétel nem reprezentatív magyar Crohn-betegekre, a betegszervezeti tagság, illetve az online affinitás megnövelte annak esélyét, hogy a kutatásban részt vegyen a beteg. A feltárt betegút-mintázatokról, problémákról és nehézségekről kijelenthetjük, hogy jelen vannak a magyar betegek életében – ezek előfordulási gyakoriságának pontos becsléséhez viszont reprezentatív adatfelvételre lenne szükség. Ugyanakkor sikerült mind életkori, lakhely és betegségben eltöltött évek szerint meglehetősen vegyes mintát elérni, így kimondhatjuk, hogy a magyar betegek jó rálátást adnak az eredmények. Ugyancsak az eredmények relevanciáját támasztja alá a válaszadók száma is.

A hasmenéses betegségek még mindig stigmatizálók, a betegek későn fordulnak orvoshoz, így a diagnózis késik. Ugyanakkor az időben orvoshoz fordulók esetében is csúszhat a Crohn-betegség diagnózisa. Minden bizonynyal gyorsítaná a diagnosztikus munkát, ha a krónikus gyulladással járó betegségek kórismézéséhez szükséges eljárásokat (CT, MR, endoszkópia) is hasonlóképpen szabályoznák, mint ahogyan az a daganatos betegségek esetében történik.

A középsúlyos-súlyos esetek és a rossz prognózisú betegségben szenvedők legmagasabb szintű ellátása gyakran későn, vagy meg sem történik. Az ilyen betegek csaknem fele vagy nem hallott a biológiai centrumokról, vagy nem tudott még eljutni oda, vagy nem megfelelő információi vannak azzal kapcsolatban, hogy a társbetegségei vagy egyéb körülmények miatt egyáltalán szóba jöhetnek-e nála az újabb kezelési lehetőségek.

A betegek informálatlanságának egyik oka a felmérés adatai alapján az időhiány. A hazai szakember-ellátottság és betegigény mellett illúzió lenne azt állítani, hogy a közeljövőben növelni lehet az egy beteggel eltöltött időt. Ugyanakkor sokkal észszerűbben lehetne a mindennél gyorsabb, egyszerűbb és megkerülhetetlen információforrást – az internetet használni. Szakmai- és betegszervezetek, szakemberek által felügyelt, esetleg államilag vagy az egészségügyi biztosító által támogatott forrásokra optimalizált keresésekkel, illetve ezen források köz-

vetlen ajánlásával a hiteles tények felválthatják a jelenlegi információs káoszt.

Ugyanakkor a gyulladással járó betegségek ellátása olyan gyorsan fejlődik, hogy a tudásanyag centralizálása, vagy annak rendszerszintű terjesztése és ellenőrzése elengedhetetlen. IBD-elkötelezett speciális licencvizsga segíthetné a betegeket és a kollégákat a megfelelő, a biológiai kezelések indikálásában, lefolytatásában és monitorozásában jártas kollégák kiválasztásában. Az ellátás csúcsa pedig az onkoteamok mintájára kialakított olyan IBD multidiszciplináris team lehetne, ahol a gasztroenterológus, sebész, radiológus, dietetikus és egyéb specialisták egyszerre tennének kezelési javaslatot.

A hazánkban kialakított ellátási rendszer miatt a nem centrumokban kezelt, rossz prognózisú vagy aktuálisan súlyos tünetekkel küszködő betegek egy része tapasztalataink szerint primeren klinikai gyógyszervizsgálatokba kerül. Bár ezek a vizsgálatok szükségesek és értékes adatokkal szolgálnak a jövő szempontjából, a centrumok adta lehetőségekkel tisztában nem lévő betegeknek nincsen választásuk a már ismert hatású és mellékhatásprofilú készítmények és a placebokontrollos, még nem igazolt hatáserősségű, hatástartamú és mellékhatásprofilú gyógyszerek között. Az ideális betegutak kialakításához jó lenne a klinikai gyógyszervizsgálatokba bevont betegekről is több adatot tudnunk. A biológiai vagy új típusú immunszuppresszív kezelést igénylő betegek aránya ezen adatok nélkül nehezen ítéltető meg. Optimális esetben olyan vizsgálóhelyeken kellene az ilyen lehetőségeket felkínálni, ahol a fent említett IBD licencvizsgás gasztroenterológus dolgozik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk a kérdőíves felmérésben részt vett betegeknek, betegszervezetnek (MCCBE) a közreműködésükért.

Támogatás

A publikáció alapjául szolgáló kérdőíves felmérést a Janssen-Cilag Kft. megbízásából a Szinapszis Piackutató és Tanácsadó Kft. végezte 2019. július – október között. A közlemény megírásának alapjául szolgáló kutatómunkát a Janssen-Cilag Kft. anyagiilag támogatta.

Irodalom

- Lakatos L, Kiss LS, David G, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis* 2011 Dec; 17(12): 2558–65.
- Lee DW, Koo JS, Choe JW, Suh SJ, Kim SY, Hyun JJ, Jung SW, Jung YK, Yim HJ, Lee SW. Diagnostic delay in inflammatory bowel disease increases the risk of intestinal surgery. *World J Gastroenterol* 2017 Sep 21; 23(35): 6474–6481.
- Nahon S, Lahmek P, Paupard T, Lesgourgues B, Chaussade S, Peyrin-Biroulet L, Abitbol V. Diagnostic Delay Is Associated with a Greater Risk of Early Surgery in a French Cohort of Crohn's Disease Patients. *Dig Dis Sci* 2016 Nov; 61(11): 3278–3284.
- Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Pandur T, Erdelyi Z, Balogh M, Szipoos

I, Vegh Z, Veres G, Müller KE, Golovics PA, Kiss LS, Mandel MD, Lakatos PL. Incidence rates and disease course of paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011. *Dig Liver Dis* 2014 May; 46(5): 405–11.

5. Müller KE, Lakatos PL, Arató A, Kovács JB, Várkonyi Á, Szűcs D, Szakos E, Solyom E, Kovács M, Polgár M, Nemes É, Guthy I, Tokodi I, Tóth G, Horváth Á, Tárnok A, Csoszánzski N, Balogh M, Vass N, Bódi P, Dezsőfi A, Gárdos L, Micskey E, Papp M, Cseh Á, Szabó D, Vörös P, Veres G; Hungarian IBD Registry Group (HUPIR). Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 Nov; 57(5): 576–82.

6. http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_qf047n.html (Megnyitva: 2020.03.30.) KSH: 2.1.4. A 15–74 éves népesség gazdasági aktivitása korcsoportok szerint, nemenként (2006–), 2019-re vonatkozó adatok

A funkcionális dyspepsia több célpontú kezelésének lehetőségei

Herszenyi László dr.

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest
Correspondence: herszenyi.laszlo@gmail.com

A funkcionális dyspepsia (FD) a leggyakoribb funkcionális tápcsatornai kórképek közé tartozik. Az FD helyes kórisméje és differenciáldiagnosztikája gyakran komoly kihívást jelentenek. Az egészségügyi költségek mérséklése céljából a mindennapos gyakorlatban fontos, hogy az orvos felismerje az FD-t, megfontolt és mértéktartó módon tervezze meg a kivizsgálást és hatékony kezelést alkalmazzon. A szerzők áttekintik az FD több célpontú kezelésének lehetőségeit. Az étkezési és életviteli szabályok betartása mellett első lépésben a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradikációs kezelés javasolt. A gyógyszeres kezelést elsősorban az FD alcsoportjai szerint kell megválasztani: epigastriális fájdalomszindróma esetén savszekréció-gátló, míg posztprandiális distressz-szindróma esetén prokinetikus kezelés az elsődlegesen választandó. A gyógynövénytartalmú STW5 is, több célpontú hatásmechanizmusa révén, igazoltan hatásos kezelési lehetőség. Végül, a betegek szűk körében a triciklikus antidepresszáns-kezelés, a pszichoterápia, akupunktúra, kognitív kezelés, autogén tréning vagy a hipnoterápia alkalmazása is mérlegelendő.

KULCSSZAVAK: funkcionális dyspepsia, differenciáldiagnózis, több célpontú kezelés, savszekréció-gátló, prokinetikum, gyógynövénykészítmény, STW5, *Helicobacter pylori*

Functional dyspepsia: multi-target treatment approaches

Functional dyspepsia (FD) is one of the most prevalent functional gastrointestinal disorders. The correct diagnosis and differential diagnosis of FD is quite a challenge. It is important that physicians be able to recognize FD, use investigations judiciously on a moderate way, and recommend effective treatments, in order to minimize financial implications of the condition. The purpose of this article to review the multi-target treatment approaches of FD. Dietary and lifestyle modification, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication is recommended as a first step. Pharmacological therapy is mostly based on the subtype of FD, such as acid suppressive drugs for epigastric pain syndrome and prokinetics for postprandial distress syndrome. The herbal medicinal preparation STW5, due to its complex and multi-target mechanisms of action, is also documented as an effective therapeutic option. Lastly, tricyclic antidepressants, psychotherapy, acupuncture, cognitive behavioural therapy, autogenic training and hypnotherapy in a small subset of patients should be taken into account.

KEYWORDS: functional dyspepsia, differential diagnosis, multi-target treatment, acid suppressive therapy, prokinetics, herbal agents, STW5, *Helicobacter pylori*

Iberogast®

gyógynövények
erejével

A Róma
IV. irányelv
FD terápias
lehetőségként
ajánlja*



Az Iberogast 4 fő hatása funkcionális diszpepsziában^{1,2}

1. Motilitás helyreállítása
2. Vegetatív idegek túlérzékeny-ségének csökkentése
3. Gyomorsav- és nyáktermelés szabályozása
4. A gyomornyálkahártya enyhe gyulladásának csökkentése

Egészségügyi szakemberek számára készült ismertető anyag.
Elérés az Iberogast® készítmény alkalmazási előírásához:
A hatályos „alkalmazási előírás” teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet honlapján.
(www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/)
Vény nélkül kapható gyógyszer.
Bayer Hungária Kft., 1123 Budapest, Alkotás u. 50.
L.HU.MKT.CC.27.07.2020.2344



Irodalomjegyzék

1. Rösch, W. és mtsai: Phytotherapy for functional dyspepsia: a review of the clinical evidence for the herbal preparation STW 5 Phytomedicine, 2006.13 (Suppl 5): 114–121
2. Abdel-Aziz H. és mtsai: Evaluating the Multitarget Effects of Combinations through Multistep Clustering of Pharmacological Data: the Example of the Commercial Preparation Iberogast Planta Med 2017; 83: 1130–1140

* Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. 2016 Feb 19. pii: S0016-5085(16)00223-7

Bevezetés

Egy friss (6 kontinens 33 országából származó) internetes nemzetközi felmérés szerint a válaszadó 73 076 felnőtt 40%-a számolt be funkcionális tápcsatornai tünetekről (1). A funkcionális dyspepsia (FD) a funkcionális tápcsatornai kórképek közé tartozik. A Róma III. osztályozás értelmében FD alatt a has felső részében kialakuló fájdalmat, diszkomfortot, korai teltségérzést, puffadást, émelygést, hányingert, vagyis olyan gyomor- és nyombél eredetű tünetek összességét értjük, amelyek háttérben nem igazolható organikus, szisztémás vagy metabolikus betegség (2).

Korábbi felmérések szerint a felnőtt lakosság kb. 20-25%-ának vannak dyspepsiás tünetei. A dyspepsia gyakoribb nőknél és dohányosoknál. Elsősorban nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) szerek, de egyéb készítmények is (vas, kalciumantagonisták, angiotenzin-konvertáló-enzim-gátlók, metil-xantthinok, kortikoszteroid) okozhatnak dyspepsiás tüneteket.

A dyspepsiás egyének életkilátásai nem különböznek a tünetmentesekétől, de a dyspepsiás tünetek rontják az életminőséget és jelentős gazdasági terhet rónak az egészségügyi ellátásra (3–5).

A tünetek, a kórélettan és az etiológia alapján a Róma III. és a Róma IV. osztályozások az FD két alcsoportját, az epigastriális fájdalom-szindrómát (epigastric pain syndrome – EPS) és a posztprandiális distressz-szindrómát (PDS) különböztetik meg (6). A Róma III. és IV. definíciók az FD szigorúan vett csoportjairól egyértelműen elkülönítik a nyelőcsőreflux-betegséget (GERD-et), amennyiben a típusos tünetekhez (gyomorégés, savas regurgitáció) mellett dyspepsiás tünetek is társulnak. Jóllehet a Róma-meghatározások tudományos vizsgálatok céljából könnyebbé teszik a betegek beválasztását és osztályozását, a tünetek gyakori átfedése miatt azonban a gyakorló orvos számára a kevert („overlapping”) formák nehézséget okozhatnak (7). Emiatt az Amerikai

1. táblázat: A funkcionális dyspepsia többtényezős patogeneze

- Gyomorsav-szekréció
 - a savval szembeni hiperszenzitivitás
- Motilitászavar
 - meglassult gyomorürülés
 - antralis hipomotilitás
 - gyomorfundus akkomodációs zavara
 - károsodott gyomor- és nyombél motoros válasz
- Duodenum-nyálkahártya gyulladása
 - alacsony fokú (low-grade) idült gyulladás
 - nyálkahártya-barrier károsodása
 - nyálkahártya-permeabilitás fokozódása
 - ételallergiának
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-fertőzés
 - külön entitásként is szerepelhet (*H. pylori* asszociált dyspepsia)
- Viscerális hiperszenzitivitás (központi idegrendszer szerepe)
- Környezeti tényezők
- Pszichoszociális tényezők
 - depresszió, szorongás, feszültség, stressz
- Genetikai hajlam

Gasztroenterológiai Kollégium és a Kanadai Gasztroenterológiai Társaság a klinikai gyakorlat számára általánosabb meghatározást javasol: dyspepsia alatt legalább egy hónapja fennálló epigastriális fájdalmat értünk, amelyhez bármilyen felső tápcsatornai tünet társulhat (epigastriális teltségérzés, hányinger, hányás vagy gyomorégés), de a vezető tünet az epigastriális fájdalom, diszkomfort. FD esetén az endoszkópos vagy az egyéb szokványos kivizsgálás során a tünetek háttérben nem igazolható szervi eltérés (8).

Felmérések szerint a dyspepsiás tünetek egy része nagyon enyhe (ún. szubklinikus forma) és a betegek egy nagyobb csoportja önmagát kezeli, míg a tünetek miatt csupán kb. 25%-uk fordul orvoshoz, de még így is ez a betegcsoport képezi a gasztroenterológiai ellátások kb. 40%-át, gyakran a sürgősségi ellátást is terheli, ráadásul, mivel a hagyományos vizsgálati módszerek negatív eredménnyel zárulnak, ezeknél a betegeknél a kivizsgálás időről időre megismétlődik (9).

Az FD enyhe formájában (kb. 40%) a betegek elsősorban az alapellátást keresik fel (rendszerint minimálisak a tünetek és nem számottevők a pszichés tényezők). Az FD közepes formájában (30-35%) a betegek már rendszerint szakrendelésen jelentkeznek, általában pszichésen stresszesek, egyéb szervi vagy pszichés társbetegségük is lehet, a tünetek intenzitása és gyakorisága pedig már zavarja a napi aktivitást, amely társasági események kihagyásához, munkahelyi hiányzashoz is vezethet. Végül a súlyos formákban (kb. 20-25%) a betegek csaknem kizárólag gasztroenterológushoz fordulnak. Ebben a csoportban rendszerint a háttérben súlyos depresszió, szorongás, szomatizáció, személyiségzavar is meghúzódik, a betegek napi életvitele tartósan nehezített, számottevő (akár 10%-os) a munkaképesség-csökkenés (6).

Patogenezis, kórélettan

Az FD kórélettana összetett, többtényezős és nem teljesen tisztázott (1. táblázat).

A gyomor akkomodációs zavara az esetek 50%-ában igazolható, amely korai teltségérzést okozhat, az esetek 1/3-ában jelen lévő viscerális hiperszenzitivitás az epigastriális fájdá-

2. táblázat: A dyspepsia leggyakoribb okai

- Funkcionális dyspepsia
- Peptikus fekélybetegség
- Nyelőcsőrák
- Gyomorrák
- Epekövesség, Oddi-sphincter dyskinesia, epehólyag-epeúti rák
- Gyógyszerek (nem szteroid gyulladáscsökkentők, vas, kalciumantagonisták, angiotenzin-konvertáló-enzim-gátlók, metil-xantthinok, kortikoszteroid)
- Krónikus pancreatitis, pancreasrák
- Paraziták (pl. *Giardia lamblia*, *Strongiloides*)
- Hepatocelluláris karcinóma
- Krónikus mesenterialis iszkémia
- Crohn-betegség
- Infiltratív kórképek (pl. eozinofil gastroenteritis, sarcoidosis)

3. táblázat: Alarmtünetek, amelyek malignus tápcsatornai betegségre utalhatnak

- 55 év felett frissen jelentkező dyspepsiás tünetek
- Tápcsatornai vérzés (haematemesis, melaena)
- Dysphagia, odinophagia
- Ismétlődő hányás
- Étvágytalanság
- Akaratlan fogyás
- Családban előforduló nyelőcső- és gyomorrák („cancer family”)
- Tapintható epigastriális vagy hasi rezisztencia
- Vashiányos anémia
- Icterus

lom-diszkomfort intenzív megélését magyarázhatja, míg az esetek 1/3-ában kimutatható meglasztott gyomorürülés állhat a posztprandiális teltségérzés, de akár a hányinger, hányás hátterében. Újabban a duodenum-nyálkahártya integritásának károsodását is patogenetikai tényezőnek tekintik: az eozinofil és a hízósejtek által jellemzett kisfokú nyálkahártya-gyulladás kialakulása vélhetően a felső tápcsatornai mikrobióta változásával is összefüggésbe hozható. Emellett fertőzés, stressz, dohányzás, a duodenum savas expozíciója, valamint ételallergia szintén hozzájárulhatnak a nyombélnyálkahártya gyulladásához és a permeabilitás megváltozásához. A dyspepsiás tünetek hátterében *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-fertőzés is állhat. A sikeres eradikációs kezelés után bekövetkező tüneti javulás magyarázata nem egyértelmű, de az eradikációt követően a savszekréció, a hormonális státusz és akár a mikrobióta változása is befolyásolhatja a tünetek enyhülését. A lezajlott heveny fertőzések az esetek 10-20%-ában dyspepsiás tüneteket idézhetnek elő, jóllehet a posztinfekciós dyspepsiás tünetek rövidebb ideig maradnak fenn, mint pl. az irritábilis bélszindróma (IBS) esetében. A pszichoszociális tényezők, pszichiátriai eltérések (feszültség, stressz, szorongás, depresszió) és az FD összefüggése jól dokumentált (10–17).

Diagnózis

A mindennapos gyakorlatban alapvető fontosságú a differenciáldiagnosztika: egyértelműen el kell különíteni az organikus és a funkcionális dyspepsiát. A dyspepsia leggyakoribb okait a 2. táblázat foglalja össze (18–20). A vezető tünetek alapján az FD diagnosztikus kritériumai a következők:

4. táblázat: A funkcionális és az organikus dyspepsia elkülönítő kórisméje

Funkcionális dyspepsia	Organikus dyspepsia
<ul style="list-style-type: none"> • 55 év alatti életkor • Régóta fennálló tünetek • Megtartott étvágy • Negatív fizikális vizsgálat • Normális laboratóriumi értékek • Negatív felső tápcsatornai endoszkópia 	<ul style="list-style-type: none"> • 55 év feletti életkor • Újonnan fellépő tünetek • Étvágytalanság • Kóros fizikális vizsgálat • Kóros laboratóriumi értékek • Kóros felső tápcsatornai endoszkópia • Daganat a családban („cancer family”) • „Alarmtünetek”

- PDS-ben hetente legalább 3 alkalommal jelentkező, étkezést követő (posztprandiális) kellemetlen teltségérzés vagy korai telítettség érzet;
- EPS-ben hetente legalább egy alkalommal étkezéssel összefüggő vagy attól független kellemetlen epigastriális fájdalom epigastriális égő érzés;
- átfedő („overlapping”) PDS és EPS esetén étkezést követően a fenti dyspepsiás tünetek epigastriális fájdalommal vagy égő érzéssel társulnak (11, 19–21).

Az anamnéziszfelvétel és a fizikális vizsgálat során nagy figyelmet kell szentelni a dyspepsiás tünetekhez társuló „vészjósló” (alarmírozó) tünetekre, amelyek megléte esetén mindig gondolni kell a felső tápcsatornai malignus folyamat lehetőségére (3. táblázat).

Fontos hangsúlyozni, hogy organikus dyspepsia gyanúja, vagy alarmtünetek esetén mielőbbi részletes gasztroenterológiai kivizsgálás elvégzése szükséges. Az FD és az organikus dyspepsia elkülönítő kórisméjét a 4. táblázat foglalja össze.

FD esetén a fizikális vizsgálat során általában érdemi eltérést ritkán találunk. Lehetőség szerint célzott, minimalizált kivizsgálásra kell törekedni, a fő cél mindig az organikus ok kizárása. A rutin laboratóriumi vizsgálatok rendszerint nem igazolnak kóros értékeket. A hasi ultrahangvizsgálat diagnosztikus szerepe nem egyértelmű, hacsak a tünetek nem utalnak hepatobiliáris eredetre. A felső tápcsatornai endoszkópia az esetek több mint 70%-ában nem mutat ki morfológiai eltérést. Az endoszkópos vizsgálat azonban a kezdeti állapotfelmérés mellett, rendszerint megnyugtatója az egyébként komolyabb betegség miatt aggódó, szorongó, időnként karcinofóbiás beteget. Az amerikai ajánlás szerint 55–60 évnél fiatalabb beteg esetében, alarmtünetek hiányában rutinszerű endoszkópos vizsgálatra nincs szükség (8).

Kezelés

A kezelés általános irányelveit az 5. táblázat foglalja össze. Fontos, hogy a beteg számára érthető módon vázoljuk a betegség lényegét, és célzott, tünetorientált kivizsgálást követően nyugtassuk meg, hogy nem igazolódott szervi betegség.

A kezelés lehetséges módzatait a 6. táblázat tartalmazza. Az életviteli és étkezési szabályok betartása mellett, igazolt *H. pylori*-fertőzés esetén minden FD-beteg esetében elvégzendő az eradikációs kezelés. Gyógyszeres kezelés bevezetése esetén a vezető tünetek alapján figyelembe kell venni az ismert alcsoportokat (PDS, EPS, vagy átfedő

5. táblázat: A funkcionális dyspepsia kezelésének általános irányelvei

- Tisztázzuk az orvoshoz fordulás okát (szorongásoldás)
- A páciens nyelvén vázoljuk fel a betegség lényegét
- Célzott kivizsgálás után hangsúlyozni kell, hogy nem igazolódott súlyos betegség
- Részletezzük az életviteli, étkezési tanácsokat
- Egyeztessük, hogy a beteg igényli-e a gyógyszeres kezelést
- Empirikus, rövid időtartamú, adekvát kezelés kezdeményezése
- Ellenőrzések során a beteg ismételt megnyugtatója, hogy nincs komoly betegsége
- Lehetőség szerint ne kezdeményezzünk újabb kivizsgálást
- Alarmtünetek hiányában ne ragaszkodjunk korábban már negatívnak bizonyult műszeres- endoszkópos vizsgálatok megismétléséhez

„overlapping” forma). Hangsúlyozni kell, hogy a kórkép jellegéből adódóan, a gyógyszeres kezelés placebo hatása elérheti a 30-40%-ot (20).

Életviteli és étkezési szabályok

Az életviteli szabályokat illetően hangsúlyozni kell a dohányzás elhagyásának szükségességét, a kávé-, alkoholfogyasztás mellőzését-mérséklését, a rendszeres, nyugodt körülmények között történő, alkalmanként kisebb mennyiségű étkezések jelentőségét, valamint a panaszokat okozó gyógyszerek lehetőség szerinti kerülését. Általánosságban minden olyan ételt kerülni kell, amely egyértelműen panaszt okoz a betegnek. A nagy mennyiségű, kalóriadús, jelentős zsírtartalmú ételek rendszerint fokozzák a panaszokat. A nehezen felszívódó szénhidrátok (angol rövidítése: FODMAPs – fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, polyols) és akár egyértelmű coeliakia hiányában is, a gluténtartalmú ételek fogyasztása szintén panaszokat idézhetnek elő (22).

H. pylori eradikáció

H. pylori-fertőzés esetén minden FD-beteg esetében eradikációs kezelést kell végezni. A sikeres eradikáció számos előnnyel járhat: javulhatnak a tünetek, ritkábban térnek vissza a dyspepsiás tünetek, ráadásul az eradikáció segítségével megelőzhető a peptikus fekélybetegség és a gyomorrák kialakulása. Nemzetközi felmérések alapján kb. 14 betegnél kell elvégezni az eradikációs kezelést ahhoz, hogy egy betegnél tartósan megszűnjenek a dyspepsiás tünetek (kezelési minimum, NNT-number needed to treat, n=14). A nemzetközi irányelvek és a Kyoto-konszenzus értelmében azokat az eseteket, amikor az eradikációt követően tartós (>6-12 hónapos) javulás következik be, az FD-től elkülönítve *H. pylori*-aszociált dyspepsiának kell tekinteni (23, 24).

Savszekekreációgátló-kezelés

A savszekekreációgátló-kezelés az FD elsővonalbeli terápiáját képezi. Általánosságban elmondható, hogy FD esetén a savszekekreációgátlók kevésbé hatékonyak, mint GERD-ben

6. táblázat: A funkcionális dyspepsia kezelésének lehetséges módozatai

- Életviteli és étkezési szabályok betartása
- *Helicobacter pylori* eradikáció
- Savszekekreáció-gátlás
- Prokinetikum
- Antidepresszáns
- Több célpontú gyógynövénytartalmú STW5
- Komplementer, alternatív kezelés

vagy fekélybetegségben. A savszekekreációgátló-kezelésre az EPS-alcsoportba tartozó betegek jobban reagálnak, mint a PDS-betegek. Amennyiben az epigastriális fájdalomhoz-diszkomforthoz gyomorégés, savas regurgitáció is társul, a pozitív tüneti válasz az esetek akár 45%-ában is bekövetkezhet. A metaanalízisek szerint a standarddózisban alkalmazott protonpumpagátló- (PPI) kezelés szignifikánsan hatékonyabb, mint a placebo, és valamivel hatékonyabb, mint a prokinetikus vagy a H₂-receptor-antagonista (H₂RA) terápia, míg a H₂RA-kezelés kedvezőbb hatású, mint a placebo. Nem megfelelő terápiás válasz esetén a PPI dózisének növelése nem jár érdemi előnnyel (19, 25, 26).

Prokinetikus kezelés

A PDS-alcsoportban az elsővonalbeli kezelést a prokinetikus szerek képezik. Közülük legismertebbek az 5-HT-receptor (5-HT₄)-agonista és dopaminreceptor-antagonista metoclopramid, a dopaminreceptor-antagonista domperidon, valamint az acetilkolinészteráz-gátló és dopaminreceptor-antagonista itoprid. Egy 38 vizsgálat metaanalízise azt igazolta, hogy a prokinetikus szerek szignifikánsan hatékonyabbak, mint a placebo, összességében azonban a vizsgálatok minősége és értékelhetősége korlátozott. A prokinetikumok tartós alkalmazásának határt szabnak a gyakori mellékhatások (27–30).

A gyomor fundusát relaxáló gyógyszerek

Randomizált, placebo-kontrollcsoportos vizsgálat igazolta, hogy PDS típusú FD esetén az acetilkolinészteráz-gátló és muszkarin autoreceptor-antagonista acotiamid kedvezően befolyásolhatja a gyomor akkomodációs zavarát. Az acotiamidot Japánban és Indiában törzskönyvezték (31). Az 5-HT (5-hidroxi-triptamin) receptor-1A-agonista buspiron és tandospiron elsősorban a korai teltségérzetet enyhítheti, de a tartós alkalmazásuknak szintén határt szabnak a mellékhatások (szedatív hatás, szédülés) (19).

Antidepresszáns-kezelés

Az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium és a Kanadai Gasztroenterológiai Társaság ajánlása értelmében, amennyiben a *H. pylori* eradikációt és a PPI-kezelést követően nincs érdemi javulás, másod- vagy harmadvonalbeli kezelésként meg kell kísérelni az antidepresszáns-terápiát (8). A központi hatású neuromodulátorok alkalmazásának az a háttere, hogy FD esetén gyakoriak a pszichiátriai, pszichológiai eltérések. Mivel a visceralis hiperszenzitivitás fontos patogenetikai tényező, az antidepresszáns-kezelés elsősorban EPS esetén hatékonyabb. A pszichotróp szerek hatékonyságát felmérő,

7. táblázat: Az STW5 (Iberogast®) összetett, több célpontú hatásmechanizmusa

- Gyomorürülés szabályozása
 - gyomorfundus relaxációja
 - antrális régió motilitásának fokozása
- Viscerális hiperszenzitivitás csökkentése
- Fájdalomcsillapító hatás
- Gyulladásgátlás
- Nyálkahártya-védelem (gasztroprotekción)
- Savszekréció-szabályozás
- Bélmotilitást befolyásoló hatás
- Görcsoldó-spazmolitikus hatás

1241 beteg bevonásával végzett 13 randomizált vizsgálat metaanalízise arra utal, hogy elsősorban a triciklikus antidepresszáns (pl. amitriptyllin) alkalmazása esetén várható bizonyos pozitív terápiás hatás. A randomizált vizsgálatok során az SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) típusú készítmények nem bizonyultak hatékonynak (32). A triciklikus antidepresszánsok esetében olyan mellékhatásokkal is számolni kell (álmoság, szédülés, de akár szuicid gondolatok), amelyek korlátozzák tartós és széles körű alkalmazhatóságukat (29). Mivel az eddigi eredmények nem egyértelműek, az antidepresszánsok pontos szerepének tisztázására további nagy esetszámú, randomizált vizsgálatokra van szükség.

A több célpontú STW5-kezelés

A tápcsatornai kórképekben régóta nagy hagyománya van a gyógynövénytartalmú szerek alkalmazásának. Több gyógynövénytartalmú szer esetében azonban nem ismert a hatásmechanizmus és a klinikai hatékonyságuk tudományos megalapozottsága nem egyértelmű (33). Az STW5 (Iberogast®) készítményt több mint 50 éve alkalmazzák funkcionális emésztőszervi kórképekben. Ez idő alatt számos vizsgálat igazolta klinikai hatékonyságát, biztonságosságát (34, 35). Az STW5 9 gyógynövény (borsmentalevél, igazi édesgyökér, kamillavirágzat, keserű tatarvirág, köménytermés, máriatövis termése, orvosi angyalgöyökér, orvosi citromfűlevél, vérehulló fecskefű virágos hajtás) kivonatát tartalmazza (36).

Feltételezhető, hogy az STW5 elsősorban az 5-HT₄-receptoron és kisebb mértékben a muszkarin- és az opioidreceptorokon keresztül fejti ki hatását (37).

In vitro és in vivo vizsgálatok igazolták, hogy az STW5 hatásmechanizmusa összetett, több célpontú, amely miatt ideális készítménynek tekinthető a többtényezős kóreltani hátterű FD kezelésére: a gyomorfundus relaxációja és az antrális régió motilitásának fokozása révén régiófüggő módon szabályozza a gyomorürülést; csökkenti a hiperszenzitivitást, továbbá gyulladásgátló, fájdalomcsillapító, nyálkahártyavédő

(gasztroprotektív) és bizonyos mértékű savszekréciót szabályozó hatással is rendelkezik (7. táblázat). Kimutatták, hogy az STW5 egyes összetevőinek eltérő támadáspontja végeredményképpen szinergista hatást eredményez (29, 38–40). Számos randomizált, placebokontrollált vizsgálat igazolta, hogy az STW5 klinikailag szignifikánsan hatékonyabb, mint a placebo, valamint a cisapriddal megegyező volt a kedvező klinikai hatása. A vizsgálatok során az STW5 jól tolerálható, biztonságos kezelésnek bizonyult (40–43). Házi orvosi praxisból vagy gasztroenterológiai szakrendelésből származó 272 beteg esetében az STW5 gyors hatáskezdését is igazolták: alkalmazása során akár már 15 percen belül klinikailag jelentős tünetenyhülés érhető el (44). Az STW5-monoterápiában vagy a korábban részletezett egyéb kezelési módokat kiegészítéseképpen alkalmazható.

Komplementer, alternatív kezelés

Mivel a legtöbb szokványos kezelés hatékonysága nem mindig kielégítő, a betegek jelentős része (akár 50%-a) komplementer, alternatív, nem farmakológiai kezelési formákat is választ (pl. pszichoterápia, akupunktúra, autogén tréning, kognitív kezelés vagy hipnoterápia). Az alternatív kezelések hatékonyságának, pontos szerepének tisztázására további vizsgálatokra van szükség (45–48).

A gondozás, betegkövetés alapelvei

Dyspepsiás betegek esetében a kezelőorvos megnyugtató személyisége, empátikus viselkedése, és a betegek pszichés támogatása különösen fontos. A rövid, célratoró kivizsgálást és a kezelés bevezetését követően 1-2 hónap múlva a beteget vissza kell hívni ellenőrzésre. Ennek során a bevezetett terápia hatékonyságának értékelése mellett alapvető feladatunk a beteg ismételt megnyugtató: nyomatékosan meg kell erősítenünk a tünetek benignus jellegét, hangsúlyoznunk kell, hogy nem súlyos, jó kórjóslatú állapotról van szó. Lehetőség szerint ne kezdeményezzünk újabb kivizsgálást, különösen ne ragaszkodjunk olyan műszeres-endoszkópos vizsgálatok megismétléséhez, amelyek korábban már negatívnak bizonyultak.

Prognózis

A legtöbb beteg esetében az FD természetes lefolyása krónikus és ingadozó jellegű, amelynek során tünetmentes időszakok és tüneti fellángolások váltakoznak. A követező vizsgálatok során azt találták, hogy a betegek 50%-a panaszmentessé válik, 15-20%-ban a panaszok tartósan fennállnak, míg a maradék 30-35%-ban a tünetek fluktuálnak (18, 49). Idült jellege ellenére az FD nem befolyásolja a betegek hosszú távú életkilátását (50).

Irodalom

Az irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu weboldalon

A közlemény megjelenését a Bayer Hungária Kft. támogatta. Engedélyszám: L.HU.MA.14.07.2020.0259
A közleményben szereplő információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Észszerű savcsökkentő terápia

Bajor Judit dr.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék, Pécs
Correspondence: bajor.judit@pte.hu

A savdependens kórképek terápiájában a protonpumpagátlók évtizedek óta eredményesen alkalmazott szerek. Erőteljesen csökkentik a savtermelést, ezáltal lehetővé teszik a gastroduodenalis léziók gyógyulását és a tünetek gyors enyhülését. Hatékonyságuk és biztonságosságuk révén világszerte a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak. Mellékhatásprofiljuk kiemelkedően jó, ennek ellenére hosszú távú alkalmazásukkal kapcsolatban kétségek merülhetnek fel. Az indikációnak megfelelő, észszerű használatnál azonban ezek a kockázatok minimalizálhatók.

KULCSSZAVAK: protonpumpagátlók, indikáció, kontraindikáció

The rational use of proton pump inhibitors

Proton pump inhibitors have been used successfully in the therapy of acid-related disorders for decades. By sharply reducing acid production, these drugs promote healing of gastroduodenal lesions and rapidly relieve symptoms. As being efficacious and safe, they are among the most commonly prescribed medications worldwide. Despite having an excellent side-effect profile, long-term application is a matter of debate. The potential risks, however, can be mitigated by reasonable use with appropriate indication.

KEYWORDS: proton pump inhibitors, indication, contraindication

A protonpumpagátlók (PPI) irreverzibilisen gátolják a parietális sejt működését, ezáltal képesek a gyomor savtermelését drámaian csökkenteni. Bár minden PPI különbözik piridin és/vagy benzimidazol gyűrűben, alapjaiban farmakológiailag hasonlóak (1, 2). A PPI-k hatékonyabbak a savfüggő kórképek kezelésében, mint a hisztaminreceptor-blokkolók (H2RA), hiszen a savgátlás mértéke befolyásolja a gyógyulás mértékét és gyorsaságát (3). Bár világszerte a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak, az indikációnak megfelelő alkalmazás jelenleg közel sem teljesül minden esetben (4).

A protonpumpagátlók indikációi

GERD

A gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) terápiájában a PPI-k szerepe megkérdőjelezhetetlen. 8-12 hétig alkalmazott standarddózisú (napi 1×) PPI a típusos tünetekkel rendelkező betegek több, mint 80%-ában (H2RA-nál hatékonyabban) meggyógyítja az oesophagitist és megszünteti a tüneteket (súlyos oesophagitisben dupla dózisban való alkalmazása ajánlott) (5, 6, 7). Nem-erozív GERD (NERD) komplex etiológiája miatt a sav szerepe nem minden esetben áll előtérben, de ez utóbbi esetekben a PPI

hatékonysága hasonló, mint a GERD-ben (8). Ugyanakkor a NERD-betegek 30-40%-a nem lesz panaszmentes a standard dózisú PPI mellett. Ennek okai lehetnek a nem megfelelő compliance, motilitászavar, eozinofil oesophagitis, éjszakai savattörés, „savas zseb”, hiatus hernia, epés reflux, gyors PPI-metabolizmus, illetve pszichés és egyéb okok. Ilyenkor ajánlott a dózis emelése, a terápia kiegészítése alginátokkal, H2-blokkolóval, prokinetikummal, vagy készítményt válthatunk (9). Mivel a GERD krónikus, relabáló betegség, hosszú távú alkalmazás szükséges, amely lehet folyamatos, intermittáló vagy on demand (standard dózis vagy fél dózis). A hatékony, erőteljes savgátlást, amely Barrett-oesophagus esetén kívánatos, szintén csak PPI-vel lehet elérni. Itt nem csupán a megfelelő tünetcsökkentés a cél, hanem a tumoros transzformáció kemoprevenciója is (aszpirinnel kombinálva) (8). Extra-oesophagealis manifesztáció esetén a tartós savcsökkentő terápia hatékonysága szigorú betegszelekcióval növelhető, ilyenkor általában dupla dózis adása szükséges, legalább 12 hétig (8, 10).

Eozinofil oesophagitis

Az eozinofil oesophagitis elsővonalbeli terápiáját a PPI alkalmazása jelenti (standard vagy dupla dózisban 8-12 hétig). Egyéb alternatívák, pl. diéta vagy lokális szteroid

...NSAID-k által okozott gastroduodenalis fekélyek megelőzésére!



Újból támogatott,
közgyógyra is írható!

Noacid[®]
pantoprazol 20 mg, 40 mg

NO REFLUX

NO PROBLEM

**Bővebb információért olvassa el a gyógyszer
alkalmazási előírását!**



Noacid[®] 20 mg gyomornedv-ellenálló tablettá

[https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
&action=show_details&item=27148](https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=27148)

Árinformáció: Noacid[®] 20 mg 28x: fogyasztói ár: 573 Ft,
TB támogatás: 195 Ft, térítési díj: 378 Ft



Noacid[®] 40 mg gyomornedv-ellenálló tablettá

[https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
&action=show_details&item=27149](https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=27149)

Árinformáció: Noacid[®] 40 mg 28x: fogyasztói ár:
1 095 Ft, TB támogatás: 391 Ft, térítési díj: 704 Ft

Termékeink árváltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvoslátogató kollégáinkhoz,
illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu.

Amennyiben termékeink alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse
a pharmacovigilance@egis.hu e-mail címen vagy a +36-1-803-22-22-es telefonszámon.

NOA151

**MAGYAR
GYÓGYSZER**
KÖZÖS A MÚLTUNK, KÖZÖS A JÖVŐNK.

További információk:
Egis Gyógyszergyár Zrt. Kardiometabolikus Üzletág, 1134 Budapest, Lehel u. 15.
tel.: 06-1-803-2222, e-mail: marketing@egis.hu, honlap: hu.egis.health
Lezárás dátuma: 2020. 06. 02.

MB | MAGYAR
BRANDS
2019



alkalmazása csak másodvonalban jön szóba (elsősorban a szteroid hosszú távú alkalmazásával kapcsolatos aggodalmak és a szigorú diétás megszorítások életminőségre gyakorolt hatása miatt). Ugyanakkor kevés adat áll rendelkezésre a dozírozással és a terápia optimális hosszával kapcsolatban (10).

Helicobacter pylori (HP) eradikáció

A PPI-k valamennyi eradikációs séma fontos részei, mindig dupla dózisban, 7-14 napig alkalmazzuk. Így 80-90%-os eradikációs arány érhető el. A PPI-k alkalmazása az eradikáció során több hatással is magyarázható, ezek közül egyik, hogy direkt antibakteriális hatással bírnak a HP-re (10). Az intragastrikus PH emelésével a baktérium növekedési fázisba kerül, ezáltal az antibiotikumokra való érzékenység nő. Növelik az antibiotikumok stabilitását és hatékonyságát. Csökkentik a gyomorürülést és a mucus viszkozitását, ezáltal növelik az antibiotikum gyomorban való tartózkodásának idejét és nyálkahártya penetrációját. Az eradikáció eredményességét a savcsökkentés mértéke és tartama jelentősen befolyásolja. A HP-negatív fekélyek esetén magasabb dózisu, illetve hosszú távú PPI-terápia szükséges általában a kiújulás megelőzésére (8).

Zollinger–Ellison-szindróma (ZES)

A protonpumpagátlókat ZES esetén a maximális savcsökkentés érdekében nagy dózisban kell alkalmazni (akár 3-4× standard dózis). Amennyiben kuratív tumoreltávolítás nem lehetséges, a PPI-terápiát megszakítás nélkül, akár élethosszig folytatni kell (bár erre nincs evidencia, hogy meddig) (10).

Stresszfekély-profilaxis

Stresszfekély-profilaxisra a PPI-k jó választást jelentenek, alkalmazásukkal intenzív osztályon (ICU) a vérzésveszély 60%-kal csökkenthető a placebohoz képest. A rizikó különösen magas a 48 órán túl gépi lélegeztetett, illetve coagulopathiában szenvedő betegek esetén (8). Ennek ellenére a legtöbb irányelv a rutinprofilaxist nem ajánlja, csak rizikóbecslés alapján (10). Adagolása az ICU-tartózkodás idejére intravénásan, standard dózisban javasolt.

Diszpepszia

Ebben az indikációban a PPI-eket az egész világon széles körben alkalmazzák, legtöbbször kivizsgálás és funkcionális vizsgálatok nélkül is (standard vagy fél dózisban). A diszpepszia egyes eseteiben, pl. posztprandiális distressz szindrómában, nincs fokozott savtermelés, így nem meglepő, hogy a PPI-terápia hatásossága ebben a betegcsoportban csupán 10-30% (8). Célszerű ezekben a betegekben HP-tesztelés, pozitivitás esetén eradikáció végzése. Eradikáció után megmaradó panaszok, illetve HP-negatív esetekben maximum 4-8 hét PPI-terápiás rezsim javasolható.

Nonszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) okozta gastroduodenalis léziók megelőzése

NSAID okozta gastroduodenalis léziók megelőzésében a PPI-knek fontos szerepe van. A terápiát ilyenkor mielőbb el kell kezdeni (standard vagy fél dózisban), hiszen már

rövid távú NSAID-adás is kárt okozhat. Standard dózisu PPI adása ajánlott non-szelektív NSAID-szedőnek, akinek rizikója van GI-vérzésre és COX2-inhibitor szedőnek akkor, ha az anamnézisben GI vérzése volt, 4-8 hétig (11). A PPI mindkét betegcsoportban csökkenti az NSAID-asszociált emésztőszervi tüneteket, diszpepsziát. Ugyanakkor az alsó béltraktusban létrejövő NSAID enteropathiára nincs hatással.

Szteroid, trombocitaaggregáció-gátló és antikoaguláns terápia gasztrointesztinális mellékhatásainak megelőzése

Szteroidterápia önmagában nem okoz nyálkahártyakárosodást, de NSAID-del együtt alkalmazva fokozza azt (10, 12). Nyálkahártya-védelem csak ez utóbbi esetben szükséges PPI-vel, rutinszerűen nem. Standard dózisu PPI-terápia javasolt gasztroprotekción céljából valamennyi trombocitaaggregáció-gátló kezelésben részesülő betegnek, akinek fokozott rizikója van GI-vérzésre (pl. 65 év feletti). Clopidogrel és K-vitamin-antagonista együttes adásakor olyan PPI-t válasszunk, amelynek metabolizmusa nem interferál a CYP450-nel. Antikoaguláns terápia mellé nem szükséges PPI, csak ha trombocitaaggregáció-gátlóval kombinálva adjuk. Az új, direkt antikoaguláns szerek (DOAC) magas rizikójú betegnél növelik a GI-vérzés kockázatát, így nagy rizikójú betegnél adásunk indokolt (13). Egy, a közelmúltban publikált randomizált, kontrollált kettős vak vizsgálatban a megelőzőként adott standard dózisu pantoprasol nem csökkentette a gasztrointesztinális események számát alacsony dózisu aszpirin, illetve antikoaguláns terápiaiban részesülő betegek esetében, de a peptikus fekélybetegség/vérzés esélyét igen. Így rutinszerű PPI-adást nem javasolnak, csak GI-vérzésre nagy kockázatú betegeknél (14).

Gastroduodenalis fekélyek

A peptikus fekélyek 8 hét standard dózisu PPI-terápiával meggyógyíthatók. Valamennyi randomizált, kontrollált vizsgálat azt mutatja, hogy a PPI-k a H2RA-nál hatékonyabban a gastroduodenalis léziók megelőzésében és kezelésében (8). Fekélyvérzésben az endoszkópos vérzéscsillapítás szerepe alapvető. Ugyanakkor a PPI-terápia – endoszkópos hemosztázis után – csökkenti az újrávérzés és a sebészi el-látás szükségességének rizikóját, csökkenti a magas rizikójú betegek halálozását. A hatékony vérzéscsillapítást a magas pH azáltal is segíti, hogy stabilizálja a koagulomot.

Daganatos betegek

Tumoros betegekben PPI adása indokolt lehet a kemo-terápia indukálta GERD és gastroduodenalis ulcerációk megelőzésére és kezelésére. Mucositis és dysphagia esetén is van szerepük, de az indikáció/evidencia erőssége itt gyenge (10).

Májcirrózis

A klinikai gyakorlatban gyakran alkalmazzák a PPI-eket peptikus fekélybetegség hiányában is, az esetleges portalis hipertenzív gastropathiából származó vérzés megelőzésére. Az igazság az, hogy ezekben a betegekben a savtermelés

egyébként is csökkent, ugyanakkor a PPI-adás a spontán bakteriális peritonitis kialakulásának rizikóját fokozza. A PPI-alkalmazással cirrózisos betegen ezért nagyon körültekintően kell bánni, nincs evidencia, hogy hasznos lenne, egy kivételével: nyelőcsővarix szkleroterápia vagy ligáció után kialakuló fekélyek gyógyítása céljából 10 napig javasolt adni (10). A portális hipertenzív gastropathiában tehát nem szükséges savszekréció-gátlás.

Hasnyálmirigy-betegségek

A PPI-k nem befolyásolják az akut pancreatitis klinikai lefolyását, nem csökkentik a fájdalmat, ezért rutinszerű adásuk nem ajánlott. Ugyanakkor krónikus pancreatitisben az enzimpótló terápia kiegészítéseként savcsökkentésnek van létjogosultsága, ez esetben standard dózis, de még inkább H2RA adása elégséges (10).

Biztonságosság

A PPI-ket nagyon hatékony és biztonságos szernek tartjuk, amelyeket idős korban is jól alkalmazhatunk. Jól tolerálhatók, mindössze 1-3%-ban számíthatunk adverz eseményre. Néhány ezek közül előre megjósolható, de ritkán idioszinkráziás, előre nem várt mellékhatások is megjelennek. Összességében azt mondhatjuk, hogy a PPI-kezelés haszna – amennyiben megfelelő indikációban és módon alkalmazzuk – meghaladja az esetleges kockázat mértékét.

1. táblázat: A Protonpumpagátló-kezelés valós és vélt indikációi (Hersényi László nyomán)

Rövid távú PPI-terápia indokolt
<ul style="list-style-type: none"> Erozív oesophagitis (enyhe vagy közepes súlyosságú) <i>Helicobacter pylori</i> eradikáció Peptikus fekélybetegség Funkcionális diszpepszia Stresszfekély megelőzése (magas rizikójú betegeknél) Akut gasztrointesztinális fekélyvérzés Eozinofil oesophagitis
Hosszú távú PPI-terápia indokolt
<ul style="list-style-type: none"> Barrett-nyelőcső Súlyos erozív oesophagitis <i>Zollinger–Ellison-szindróma</i> Idiopátiás peptikus fekélybetegség Gyomorvédelem magas rizikójú beteg NSAID terápia esetén Gyomorvédelem magas rizikójú beteg TAG terápia esetén PPI reszponzív eozinofil oesophagitis
Nincs indikációja a PPI-terápiának
<ul style="list-style-type: none"> Gyomorvédelem szteroidterápia mellett Akut pancreatitis Portális hipertenzív gastropathia Krónikus pancreatitis (kivéve steatorrhea) Gyomorvédelem alacsony rizikójú, nem súlyos állapotú betegnél

Félelmek a gyógyszer-interakcióktól

Ezek az interakciók a szűk terápiás tartományú gyógyszerek (pl. benzodiazepinek, warfarin, antipszichotikumok) esetében lehetnek relevánsak klinikailag. „Szerencsére” a legtöbb kaukázusi népcsoporthoz tartozó egyén a (nagy) gyors metabolizálók csoportjába tartozik. Gyógyszer-interakciók szempontjából leginkább a lassú metabolizálók veszélyeztetettek, ez Európában a népesség csupán 1,2-3,8%-a (Ázsiában azonban ez az arány 23%!) (10). Ez magyarázza, hogy a PPI-ekkel kapcsolatos, klinikai relevanciával bíró adverz eseményt csak nagyon keveset közöltek.

A protonpumpagátlók metabolizmusa interferál a clopidogrel metabolizmusával (mindkét molekula a citokróm-P450 CYP2C19-izoenzimjén metabolizálódik), ezáltal akadályozhatja a clopidogrel aktív metabolittá történő átalakulást, csökkentve ezzel a trombocitaaggregáció-gátló hatást. Több retrospektív vizsgálat eredménye alapján felmerült a PPI-szedés és a kardiovaszkuláris események számának fokozódása közötti kapcsolat. Ezek alapján adta ki az FDA figyelmeztetését, és elsősorban az omeprazol és clopidogrel együttes adásának kerülését javasolta. Azóta számos közlemény és metaanalízis született, az adatok heterogének, erős, egyértelmű kapcsolat nem mondható ki (15, 16). Egy jó minőségű, evidence based vizsgálat, a COGENT nem igazolt különbséget kardiovaszkuláris esemény vonatkozásában az omeprazol-clopidogrel- és a csak clopidogrelterápiában részesülők között (17). Összességében egyértelmű, hogy a GI vérzéses szövődmény megelőzésének haszna felülmúlja az esetleges kardiovaszkuláris rizikót (18). Nincs ok, hogy emiatt a felírási szokásainkon változtassunk (9, 19).

Félelmek a PPI-k hosszú távú alkalmazásának kedvezőtlen hatásaitól

PPI-k kimagasló biztonságossági profilja ellenére időről időre felmerülnek aggályok rövid- és hosszú távú alkalmazásukkal kapcsolatban. A gyógyszereszedéssel kapcsolatban felmerülő negatív hatások szinte mindegyike az így létrejött hypo-, illetve achlorhydria következménye. Savra szükség van az emésztési és felszívódási folyamatokhoz, annak hiánya egyes anyagok (Fe, Ca, Mg, B₁₂-vitamin) malabszorpciójához vezethet, amelynek következménye anémia, ritmuszavar, csonttörési kockázat növekedése lehet (20, 21). Két hosszú távú követéses vizsgálatban (LO-TUS és SOPRAN) azonban nem találtak különbséget a szérumsavas-, kalcium- és B₁₂-vitamin-szintekben a PPI-szedő és refluxműtéten átesett betegek között (22). Ez jó bizonyíték arra, hogy PPI-terápia mellett érdemi felszívódási zavarral/micronutriens deficienciával nem kell számolni. Néhány esetismertetés felvetette az akut veseelégtelenség, illetve akut interstitialis nephritis kialakulásának lehetőségét PPI-terápia mellett. Az evidencia erőssége azonban igen alacsony. Az akut interstitialis nephritis ritka kórkép, így a jelentősége valószínűleg csekély. Hosszú távú alkalmazás esetén azonban szérumkreatinin-monitorozás szükséges lehet, krónikus vesebetegnél alkalmazása fokozott óva-

tossággal javasolt. A PPI magasabb rizikót jelent krónikus vesebetegségre, mint a H2RA (23).

PPI-terápia mellett egyes vizsgálatokban fokozott rizikót észleltek demencia kialakulására. Felmerült, hogy B₁₂-vitamin-hiány, esetleg fokozott béta-amiloid lerakódás állna a háttérben. Kilenc évig alkalmazott PPI azonban nem okozott kognitív romlást, sem Alzheimer-kórt, és egy 12 vizsgálat adatait feldolgozó metaanalízis sem igazolta ezt az összefüggést (24, 25, 26). További vizsgálatok szükségesek ennek tisztázására, a PPI oki szerepe megkérdőjelezhető. A *Clostridium difficile*-fertőzések járványszerű terjedése miatt igen fontos kérdés, hogy a PPI-terápia alkalmazása mennyire járul ehhez hozzá. Hypochlorhydria mellett a normál flóra megváltozik, a savérzékeny-kórokozók túlélése nő. Időskor, antibiotikumszedés az esendőséget tovább fokozza, a PPI önálló kóroki szerepe nem egyértelmű (15, 27, 28). H2RA alkalmazása kedvezőbb ebből a szempontból (29). A rizikó dóziszfüggő, erősebb savgátlás fokozott kockázatot jelent. Megnyugtató adat, hogy egy friss, nagy esetszámú, hosszú távú, randomizált, kontrollált vizsgálatban az adverz események száma nem különbözött a PPI-szedő és placeboportban, egyedül az enterális infekciók rizikója volt kissé emelkedett (15).

Helytelen PPI-használat

Hospitalizált betegekben a protonpumpagátlókat gyakran alkalmazzák „általános gyomorvédőként”, olyan esetekben is, amikor az nem lenne indokolt (2). Egy retrospektív vizsgálat adatai szerint a hospitalizált betegek csupán 27%-ában történt irányelvek szerinti PPI-adás (30). Leggyakoribb a szteroidterápia vagy antikoaguláns terápia mellé profilaktikusan adott PPI. Alapellátásban két fő ok vezet túlzott használatához: a kórházból elbocsájtott beteg gyógyszerelésének rendszeres, állapothoz igazodó revíziója nem történik meg, nem valósul meg a step-down terápia, vagy a gyógyszer elhagyása. A másik ok, hogy a betegek (és az orvosok is) hajlamosak bármely emésztőszervi panasz esetén „kipróbálni” a PPI-terápiát, ami – akkor is, ha hatástalannak bizonyul – később sem kerül leépítésre. Különösen igaz ez a funkcionális kórképekre, ahol a PPI-terápia önmagában ritkán hatékony (8). A megfelelő alkalmazást nehezíti, hogy a PPI-k legtöbb országban OTC-szerként is hozzáférhető. Egy USA-vizsgálat rámutatott, hogy a betegek 32%-a használja a PPI-ket OTC-szerként, de csak 39%-a használja megfelelően (31).

Protonpumpagátlók észszerű használata

A PPI-szerek hatásmechanizmusa alapvetően azonos, az eltérések klinikai jelentősége nem egyértelmű, farmakokinetikai, farmakodinámiai különbségek azonban vannak. A hazánkban is használt konvencionális PPI-készítmények hatékonysága, biztonságossága között lényeges különbségek nincsenek, a gyógyszer-interakciókat ellenben szem előtt kell tartani (13). Ha ismerjük egyes szerek erősségeit és esetleges hátrányait, hosszú távon is eredményesen és biztonságosan alkalmazhatjuk ezeket a kiváló készítményeket (2, 9, 19, 32).

A PPI-k alkalmazása során elsősorban arra kell figyelni, hogy a terápia elkezdése a szakmai irányelveknek megfelelő indikáció alapján történjen! Az irányelveknek megfelelés mellett biztosítani kell a személyre szabott terápia lehetőségét, hiszen a betegek többféle szempontból (metabolizálóképesség, társbetegségek, tolerancia stb.) akár jelentősen különbözhetnek egymástól (33). A kiválasztott készítményt mindig a lehető legkisebb hatékony dózisban, a legrövidebb ideig alkalmazzuk. Az alkalmazást és a terápiát időről időre újra kell gondolni és a „step-down” elvét szem előtt tartva az esetek egy részében fenntartó adagolásra, másokban on demand terápiára kell áttérni. Ez a költséghatékonysági elveknek is megfelel. Itt kell megjegyeznünk, hogy NSAID-terápia mellett gyomorvédelem céljából adott PPI esetén sem az intermittáló, sem az on demand terápia nem jön szóba! A savcsökkentő szerek OTC is elérhetőek, ugyanakkor a betegeket figyelmeztetni kell, ebben az alkalmazásban a terápia hossza ne haladja meg a 2 hetet. A diagnózis bizonytalansága, atípusos tünetek esetében – főként időseknel – endoszkópos vizsgálatok szükségesek malignitás kizárására. Fontos szempont, hogy nem megfelelő hatékonyság esetén a dozírozás változtatása, készítményváltás, H2RA-val, antacidával, motilitásra ható szerrel történő kiegészítés vezethet eredményre. Ha egy szer nem hatékony, azt mielőbb fel kell ismerni és a diagnózist/terápiát újra kell értékelni. Különös figyelmet kell fordítani a kórházból elbocsájtott betegek savcsökkentő terápiájára. Akut betegségek, intenzív osztályos kezelés, gasztrointesztinális vérzés stb. kapcsán az esetek egy részében erőteljes savgátlásra lehet szükség. Ha azonban a gyógyulást követően nem történik meg ennek revíziója a szakmai szabályoknak megfelelően, az a beteg számára hosszú távon felesleges költségeket és kockázatot jelent.

Irodalom

1. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut and Liver* 2017; 11: 27–37. doi:10.5009/gnl15502
2. Herszényi L, Bakucz T, Barabás L, Tulassay Zs. Pharmacological approach to gastric acid suppression: past, present, and future. *Dig Dis* 2020; 38: 104–111. doi: 10.1159/000505204
3. Zhang YS, Li Q, He BS, Liu R, Li ZJ. Proton pump inhibitors therapy vs H2 receptor antagonists therapy for upper gastrointestinal bleeding after endoscopy: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6341–51. doi: 10.3748/wjg.v21.i20.6341
4. Bakucz T, Weissenberger O, Virág A, Herszényi L. Protonpumpagátlók alkalmazása. Mindig helyes a javallat? *Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szemle* 2017; 3(3): 164–167
5. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and

- symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798–1810. doi:10.1053/gast.1997.v112.pm9178669
6. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitor in GORD: An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res* 2009; 59: 135–153. doi: 10.1016/j.phrs.2008.09.016
 7. Vigneri S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V, Di Mario F, Battaglia G, Mela G, Pilotto A, Plebani M, Davi G. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1106–1110. doi: 10.1056/NEJM199510263331703
 8. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, Pellegatta G, Coppo C, Savarino E. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Review Clinical Pharmacology* 2018; 11: 1123–1134. doi: 10.1080/17512433.2018.1531703
- További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu weboldalon.

Lactobacillus reuteri Gastrus hozzáadása javította a 14 napos 4 komponensű *Helicobacter pylori* eradikációs kezelés hatékonyságát

Altorjay István dr.

Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen
Levelezési cím: altorjay@med.unideb.hu

A *H. pylori*-fertőzés napjainkban is a bolygó egyik fontos fertőző betegsége, a kezdetben alkalmazott eradikációs kezelések hatékonysága az utóbbi évtizedekben azonban fokozatosan csökken, a hosszabb időtartamú, négyes kombinációk mellett viszont a mellékhatások jelentkeznek gyakrabban. Egy újabb placebokontrollált tanulmány szerint a 14 napos 4 komponensű, bizmutalapú eradikációs kezeléshez alkalmazott *Lactobacillus reuteri* GASTRUS-készítmény nemcsak az eradikáció eredményességét növelte, hanem a mellékhatásokat is jótékonyan befolyásolta.

KULCSSZAVAK: *Helicobacter pylori* eradikációs kezelés, *Lactobacillus reuteri* Gastrus

Addition of *Lactobacillus reuteri* Gastrus to a quadruple 14 days *H. pylori* eradication treatment enhanced the efficacy

H. pylori infection is nowadays one of the most widely occurring infectious disorders on the globe, however the efficacy of the originally used eradication protocols is gradually reducing, on the other hand the longer applied bismuth-based 4 component treatments are accompanied with more side effects, reducing the compliance! According to a new placebo-controlled study 14 days quadruple bismuth based eradication accompanied by *Lactobacillus reuteri* GASTRUS not only enhanced the eradication rate but also reduced significantly the side effects.

KEYWORDS: *Helicobacter pylori* eradication, *Lactobacillus reuteri* Gastrus

A *Helicobacter pylori*-fertőzés napjainkban is a bolygó egyik legelterjedtebb fertőző betegsége, ami a felnőtt lakosság több mint 50%-át érinti, főleg Ázsiában, Afrikában és Dél-Amerikában. Klinikai jelentőségét a fertőzéshez bizonyítottan társuló, vagy következményének tartható megbetegedések egész sora adja, mint a gyomor és nyombél peptikus fekélybetegsége, a krónikus sorvadásos gyomorfurug kialakulása, a gyomorban előforduló MALT-lymphoma és legfőképpen az időskori, intestinalis típusú

gyomorrák. Uemura N és munkatársai legendás közleménye (N Eng J Med 2001; 345: 784–789.) igazolta először, hogy *H. pylori* negatív populációban már 10 éves követési periódus alatt szignifikánsan kevesebb a gyomorrák előfordulása a *Helicobacter pylori* pozitív egyének csoportjához képest (1). Ennek is szerepe volt abban, hogy 2004-ben a WHO első osztályú rákkeltő ágenssé nyilvánította a *Helicobacter pylori*-t. Az első maastrichti konszenzuskonferencia (1996) óta az eradikációs kezelések hatékonysága

azonban fokozatos csökkenést mutat, aminek két döntő tényezője van, egyrészt az erősödő antibiotikumrezisztencia, Európában főként a metronidazollal és a clarithromycinnel szemben érzékelhető a növekvő *Helicobacter pylori* rezisztencia, másrészt a páciensek csökkenő együttműködési hajlandósága (compliance), az utóbbi oka a bonyolultabb kezelési protokollok (növekvő kezelési időtartam, 4 komponens, konzekutív szedési javaslatok stb.) mellett az antibiotikumkezelés mellékhatásainak tudható be.

Az elmúlt évek során kipróbált újabb antibiotikumkombinációknak nem sikerült meggyőzően növelni az eradikáció eredményességét, azt látjuk, hogy napjaink európai gyakorlatában a bizmutalapú négyes kombináció tekinthető a leghatékonyabbnak, ha kellő ideig (10-14 napig) tart. Természetesen a hosszabb antibiotikumkezelés bizonyosan növeli a nemkívánatos mellékhatások (hasi diszkomfort, emésztési zavarok, émelygés, rossz szájíz, lazább székürítés stb.) jelentkezését (2).

A *Lactobacillus reuteri* GASTRUS két speciális lactobacillustörzs, az *L. reuteri* DSM 17938 és az *L. reuteri* ATCC 6475 egyedi kombinációja, amelyek több ponton is előnyösen hatnak a *H. pylori* eradikáció folyamán és ezért 2017-ben a WGO útmutatója ezt a kombinációt a *H. pylori* eradikációs kezeléshez – bizonyítékokon alapuló – hasznos probiotikus kiegészítőnek minősítette (3). Az ide sorolható törzsek által termelt reuterin vizes oldatban egy dinamikus rendszert alkot, amelynek összetevői a 3-hidroxi-propion-aldehid (3-HPA), ennek hidratált és dimer formája, valamint az acrolein, amelyek együtt antibakteriális hatásúak, másrészt az enterális idegrendszer fő fájdalomreceptorai, a TRPV1-receptorok (receptor potencial vanilloid 1)-gátlása révén csökkentik a zsigeri fájdalomérzést (4). Az ATCC 6475 ezen túlmenően csökkenti a TNF-alfa-termelést, ezáltal mérsékli a lokális gyulladást. *Francavilla R* és *munkatársai* tanulmánya demonstrálta, hogy a *Lactobacillus reuteri* GASTRUS-előkezelés csökkentheti a *Helicobacter pylori* terhelést a gyomorban, másrészt mindkét komponense szabályozó hatású a gyomornyálkahártya sorvadásának hátterében álló gastrin 17 szintézisre is (5). Az említett tulajdonságok önmagukban képesek a gyomor mucosa gyulladáson alapuló aktivitásának csökkentésére. A *Lactobacillus reuteri* törzsek a gyomorsavnak viszonylag jól ellenállnak, sőt kolonizálni is képesek a gyomornyálkahártyán és javítják az epithel barrierműködését! Először 2013-ban *Emara M* és *munkatársai* demonstrálták a háromkomponensű eradikációs kezeléshez adott *L. reuteri* *Gastrus* előnyös hatását, ebben a vizs-

gálatban 35 beteg kapott 4 hétig hatékony szert, illetve 35-en placebo-t a kéthetes eradikációs kezelés mellé. 4 hét után az *L. Gastrus*-t szedő csoportban 12%-kal magasabb volt az eradikáció sikeressége, 8 hét után pedig a szövettani gyulladás mértéke mutatott szignifikáns csökkenést! A másik előnyös következmény az volt, hogy az antibiotikumkezelést kísérő hasmenés 90%-kal, míg a rossz szájíz közel 70%-kal mérséklődött (6).

A legfrissebb tanulmány *Poonyam P* és *munkatársai* munkája, akik 100 *H. pylori* pozitív páciens kezelésének tanulságait elemezték (7). Minden beteg esetén 4 komponensű kezelési protokollt alkalmaztak (4×500 mg tetracyclin, 3×400 mg metronidazol, 2×60 mg dexlansoprazol és 2×1048 mg bismuthum-subsalicilicum) a betegek felében egy héten át, a betegek másik felében pedig 14 napon keresztül. Mindkét kezelési menetrend esetén a betegek fele kapott naponta két részletben összesen 4×108 CFU mennyiségben *L. reuteri* GASTRUS-készítményt. A vizsgálat elsődleges végpontja a 4 hét után végzett ureakilégzési teszt eredményessége volt, másrészt figyelemmel kísérték a kezelés mellékhatásainak alakulását is, valamint vizsgálták az antibiotikumrezisztenciát és a CYP2C19-genotípust is. A 14 napos kezelés után a *H. pylori* eradikáció sikeressége az *L. GASTRUS*-csoportban 96% volt, szemben a probiotikumot nem szedő, placebo-csoport 88%-os eradikációs eredményével. A mellékhatások közül a hányinger, keserű szájíz és a hasi diszkomfort fordult elő szignifikánsan ritkábban a probiotikum alkalmazása mellett, míg a hasmenésben ezúttal nem volt lényeges a különbség. A 14 napos, 4 komponensű, *L. reuteri* GASTRUS-szal kiegészített kezelés hatékonyságát sem a CYP2C19-genotípus, sem az antibiotikumrezisztencia nem befolyásolta.

Következtetések

Összegzésként tehát megállapítható, hogy az *L. reuteri* GASTRUS probiotikus készítmény alkalmazása a bizmutalapú négyes kombináció kiegészítéseként növelheti az eradikációs rátát, egyúttal jó hatásfokkal csökkenti a 14 napos antibiotikumkezelés mellékhatásait, de egyéb tanulmányokból az is véleményezhető, hogy a probiotikum szedését akár már az antibiotikumkezelést megelőzően is célszerű elindítani, mert csökkentheti a gyomornyálkahártya gyulladáson alapuló aktivitását, ami tovább növelheti az eradikáció eredményességét, bár az utóbbira direkt bizonyítékok még nem állnak rendelkezésre.

Irodalom

1. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001 Sep 13; 345(11): 784–9. doi: 10.1056/NEJMoa001999
2. WGO/ World Gastroenterology Global Guidelines – Evidence-based adult indications for probiotics, prebiotics, and symbiotic in gastroenterology, 2017.
3. P. Malfertheiner, et al. on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel: Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6–30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
4. Perez-Burgos et al. The TRPV1 channel in rodents is a major target for

antinociceptive effect of the probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Physiol* 2015; 593: 3943–57.

5. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Maurogiovanni G, et al. *Lactobacillus reuteri* Strain Combination In *Helicobacter pylori* Infection A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(5): 407–413.

6. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2014 Jan; 7(1): 4–13.

7. Poonyam P, Chotivitatarakorn P, Vilaichone RK. High effective of 14-day high-dose PPI- bismuth-containing quadruple therapy with probiotics supplement for *Helicobacter pylori* eradication: a double blinded-randomized placebo-controlled study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20(9): 2859–2864. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2859

Új lehetőségek a *H. pylori*-fertőzés terápiajában



A BioGaia® Gastrus Total

- ✓ hozzájárul az eradikációs ráta növekedéséhez^{2,4}
- ✓ mérsékli a gyulladás és a fertőzés tüneteit^{1,2}
- ✓ csökkenti az antibiotikum-terápia gasztrointesztinális mellékhatásait^{1,4}

Nézze meg
eradikációs
kisfilmünket is,
és ossza meg
betegeivel!



biogaia.hu/hogyan-zajlik-a-helicobacter-pylori-kezeles/

A *L. reuteri* DSM 17938 és a *L. reuteri* ATCC 6475 „evidence-based” probiotikumok a *H. pylori*-eradikáció co-adjuváns terápiajában. *World Gastroenterology (WGO) 2017*³

Minden lépésnek van története

Beszélgetés prof. dr. Péter Mózessel

■ Székely György dr.

Észak-Közép-budai Centrumkórház, Új Szt. János Kórház és Szakrendelő, I. sz. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Budapest
Correspondance: szekelygy@gmail.com

M *Mi vezette az orvosi pályára? Hogyan alakult ki a radiológiához való igen korai elkötelezettsége?*

Abban az időben az orvost még tisztelték, nem jelentették és perelték. Mindkét bátyám orvosit végzett, őket akartam követni.

Egy évvel az érettségi után, azaz 1955-ben már láttam, hogy kilátástalan bejutni papcsaládból származó, egyházi iskolákban nevelkedett ifjúként az orvosegyetemre. Ráadásul úgy, hogy ebből a családból már két testvérem is ezen a pályán mozgott.

Elmentem ipari tanulónak a debreceni 109 sz. Ipari Iskolába a Burgundia utcába. Oda felvettek. Elektroműszerész osztályba kerültem. Gyakorlati munkahelyemnek megnevezték az Orvostudományi Egyetem Műszaki Osztályát. Így kerültem a DOTE Karbantartás ún. „villamos” műhelyébe. Remek szakemberek és remek emberek dolgoztak ott. Én a röntgenszerelő mellé kerültem. Na, így kezdődött.

Amikor végeztünk, én negyediknek választhattam munkahelyet, amikor még jó zsíros szakmákat is lehetett választani. A röntgenes akkor egy „fényképész”, lenézett, kiszolgáló szakember volt. Amikor bementem, hogy én röntgenes akarok lenni, a bizottság tagjai jó nagyot nevettek rajtam. Nem sejtették, hogy mivé lesz ez a szakma pár év múlva. Természetesen ezt én sem sejtettem.

Hol kapta a legtöbb inspirációt a szakma fejlődéséhez – itthon, külföldön?

DAAD-ösztöndíjjal kerültem Münchenbe a Rechts der Isar Klinikumba. Ez a hely volt talán az egyedüli, ahol az ERCP-t röntgenesek végezték, s én éppen ezt akartam megtanulni. Ők írtak elsők között könyvet erről a beavatkozásról. Az intézetvezető, *Anacker professzor úr* volt a pancreas röntgendiagnosztika pápája. Először megvizsgálták, hogy mit tudok, hogy dolgozom, aztán befogadtak. Ötévenként jártam ide negyedéves „frissítő infúzióra”. Itt tanultam meg CT-t értékelni akkor, amikor még Debrecenben nem volt CT, elsajátítottam egy mentalitást, beteggel való bánásmódot, a klinikai élet szervezését, irányítását.

Életre szóló barátságok kötettek köztünk. Olyannyira, hogy még a szintén intervenciós radiológus fiam első lépéseit is segítették.

Idegen környezetben nem könnyű befogadást nyerni, a titkokig eljutni a hazaiakkal, mert mindig van valami csavar, ami nincs a könyvekben meg a közleményekben.

Azt mondta nekem *Stefan Feuerbach* későbbi professzor, akkor még Oberarzt: „Tudod, ide hozzánk annyian jönnek tanulni, hogy ha én mindent mindenkinek elmagyaráznék, nem tudnám a magam munkáját végezni. Ahhoz, hogy a vendégorvost valóban tanítsuk, három dolognak kell megfelelnie. Úgy beszéljen németül, hogy ne kelljen az ő kedvéért lassan szótagolni, majdnem úgy értsen ahhoz a diagnosztikai módszerhez, amiért jött, mint mi, hogy ne kelljen az alapoknál kezdeni, ja és legyen szimpatikus.” Ez utóbbi jelzőt szorgalmas munka mellett a klinikumok közötti labdarúgó-mérkőzésen és az utána következő „szakmai kiértékeléseken” szereztem meg.

ERCP-t (endoszkópos retrográd cholangio-pancreatographia) végezni is Münchenben tanultam meg, tehát az egyetem Rechts der Isar nevű Klinikai Központjában. Mint említettem, ez volt akkoriban az egyetlen hely a világon, ahol nem csak gasztroenterológus kezében volt az endoszkóp, hanem radiológus csinálta a teljes vizsgálatot. Az ott dolgozó német orvosok közül is csak hárman tudták akkor elvégezni ezt a beavatkozást. Én lettem a negyedik. Az ERCP aztán itthon évekig a feladatom maradt, több mint 1000 ilyen vizsgálatot végeztem endoszkópos kolléga közreműködése nélkül, de ezzel nem volt semmi baj, ezt a módszert évekig nem akarta senki átvenni.

A TIPS (transjugularis intrahepatikus porto-szisztémás sönt) beavatkozás akkor, amikor mi már itt Debrecenben végeztük, még teljesen ismeretlen volt hazánkban. Fáradtságos eljárás, kitartást, nagy gyakorlatot igényel, 3-4 év telt el, amíg más hazai radiológiai intézetek is hozzáfogtak. A portális vérnyomás-növekedés hasi műtétes megoldása ezen beavatkozás megjelenésével rövid időn belül megszűnt.

Hogyan orientálódott a szakma egyes speciális területei felé (ultrahang, CT, MR, intervenciós radiológia)?

Én azzal kezdtem, hogy évekig napi 5-6 gyomorröntgent, 2-3 irrigoszkópiát végeztem, ügyeletben megtanultam a baleseti röntgenológiát. Mindig tanultam azoktól a klinikusoktól, akiknek a munkáját diagnosztikával segítettem. Amikor észleltem valami új eljárás megjelenését, máris

rámozdultam, hogy idejében, elsők között sikerüljön elsajátítani, bevezetni. MR-diagnosztikát Zürichben tanultam a Kantonsspitalban, mert az volt e téren a legvonzóbb képzőhely.

A szakma technológiai fejlesztésében, hazánkban új eljárások bevezetésében is részt vett. Milyen módon?

Én mindig arra figyeltem, hogy a sok előadott próbálkozás közül melyiké a jövő, melyiket érdemes elsajátítani, ki és hol lehet az, akitől meg lehet valamit tanulni.

Az egyetem előtt, mint említettem, elektroműszerész-képzettséget szereztem, elsősorban a röntgenjavításba költöttem bele. Ez tette lehetővé például azt, hogy a hat-

vanas években, fiatal röntgenorvosként az akkor induló emlővizsgálati technikát (kV felező transzformátor, mamográfiás állvány készítése stb.) alkalmazsam, fejlesszem. Később ez a technika rohamosan fejlődött, és míg a következő több mint fél évszázadban kalandoztam a radiológia számos területén, az emlődiagnosztika soha nem jelentette számomra a fő csapásirányt, mégis mindig hű maradtam hozzá. Az utóbbi 20 évben az általam vezetett emlővizsgálóban negyedmillió vizsgálatot végeztünk, a kiszűrt betegek több mint felében jól gyógyítható, 1,5 cm alatti tumort mutattunk ki.

Ma már robotszerű szoftverek pásztázzák a képeket, és hívják fel a leletező figyelmét az észlelhető rendellenes-



Prof. dr. Péter Mózes (Debrecen, 1936)

1963-ban végzett a DOTE-n. 57 éve a Radiológiai Klinikán tevékenykedik, jelenleg, 2020-ban annak utódintézményében emeritus professzorként oktat.

1967-ben szerzett szakvizsgát radiológiából, és még ez évben kapott megbízást a *Petrányi Gyula* professzor által irányított, II. sz. Belgyógyászati Klinika röntgenlaboratóriumának vezetésére. A gasztroenterológiai radiológiában, azon belül elsősorban a pancreasdiagnosztikában szerzett jelentős tapasztalatokat, vezetett be új eljárásokat, többnyire e témakörből jelentek meg közleményei. 1972-ben lett egyetemi adjunktus.

Neves külföldi intézetekben szerzett ismereteket, gyakorlatot. Rostockban tanulmányozta a hasnyálmirigy-betegségek radiológiai diagnosztikáját. Münchenben a Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität *Anacker* professzor által vezetett röntgenosztályának radiológusaitól sajátította el az ERCP (endoszkópos retrográd cholangio-pancreatographia) vizsgálat kivitelezését, amelyből később több mint ezer

vizsgálatot végzett a DOTE-n endoszkópos társközreműködése nélkül.

1977-ben védte meg kandidátusi értekezését, „Krónikus pancreatopathiák komplex radiológiai diagnosztikája” címmel. Figyelme később az angiográfia és az intervenciós radiológia felé fordult. Számos korszerű intervenciós radiológiai módszer magyarországi bevezetője és első művelője. Hazánkban a DOTE Radiológiai Klinikán elsőként és évekig egyedülként alkalmazták a transjugularis intrahepatikus porto-szisztémás söntképzés (TIPS) és a rádiófrekvenciás tumorabláció (RFA) módszerét, amelyek ma is jelentős intervenciós radiológiai eljárások világszerte.

1985-ben egyetemi tanár lett, 1989 és 2001 között látta el a Radiológiai Klinika igazgatói teendőit. Az elsők között alkalmazott MR-készüléket hazánkban, illetve lett a DOTE Radiológiai Klinika lineáris gyorsítóval is felszerelt, jól működő diagnosztikai és sugárterápiás tevékenységet is végző intézet. A Radiológiai Klinikán folyó tudományos munka eredményeként 1989 és 2001 között 116 közlemény, 14 könyv, illetve könyvrészlet született, a klinikáról több minősített, későbbi intézet- és osztályvezető került ki. Eredményeiről számos magyar és nemzetközi kongresszuson, valamint 130 magyar és idegen nyelvű közleményben számolt be, a Radiológia (Medicina, 1998) c. egyetemi tankönyv szerkesztője, nyolc évig volt a Magyar Radiológia folyóirat főszerkesztője. 1991-től 1995-ig a DOTE klinikai rektorhelyetteseként dolgozott.

Rektorhelyettesi tevékenységéhez fűződik a teljesítményarányos keretelosztás a klinikák között, valamint a klinikák, intézetek önálló gazdálkodása.

Alapítója és elnöke volt a magyar egyetemi klinikákat összefogó Egyetemi Klinikák Szövetségének (1993). Ez volt az első kezdeményezés az egyetemi oktatás és a gyógyítás szervezeti elkülönítése irányában, a belklinikák profilozása, mindkettő pár év múlva megvalósult. Alapítója és első igazgatója volt a DOTE-n szakképzett egészségügyi intézményvezetőket képző Egészségügyi Menedzserképző Központnak (2001).

Tagja volt az MTA Orvosi Osztály Orvosi Diagnosztikai Tudományos Bizottságának, tagja az Európai Radiológusok Társaságának, tiszteletbeli tagja a Magyar Radiológusok Társaságának és a Lengyel Radiológus Társaságnak.

1992 és 1999 között, 8 évig a Radiológiai Szakmai Kollégium elnöki teendőit látta el.

Oktató, gyógyító munkájáért, tevékenységéért számos kitüntetésben részesült: Apáczai Csere János-díj, Prima Díj, Bocskai István-díj, Elischer-émlékérem, Alexander-émlékérem, Dr. Tankó Béla-émlékdíj, Markoth Ferenc-émlékérem, Simon Pál-émlékérem, Benkő György-émlékérem, Lélek Imre-émlékérem, Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos-díj (2000 és 2002), Pro Universitate és Pro Facultate Díj és a 90 éves a Debreceni Orvosképzés (2016) kitüntetés birtokosa.

ségekre, az ultrahangfej automatikus pályát ír le stb. Az új vizsgálatok megjelenését, fejlődését folyamatosan követni nem kis feladat.

Mi vezették be az RF-et, azaz a rádiófrekvenciás tumorablációt, de nem volt egyszerű, mert az illetékes amerikai cég másfél évig nem szállította le az ehhez szükséges készüléket. Amikor aztán végre megjelent vele *Löwe úr*, a késedelmet azzal indokolta, hogy ők először megnézik, kinek a kezébe adnak ilyen lehetőséget, az új módszert ugyanis egy sikertelen bevezetés eltemetheti, egy sikeres felvirágoztathatja. Ez az utánanézés tartott másfél évig. Ezek szerint megfelelt. Micsoda gondolkodás? Ez idegen volt nekünk.

Az első kezelést 2000. február 4-én végeztük. Akkor még csak néhány európai országban volt az eljárás ismert. Mídon szakmai körökben bemutattuk az új eljárást, és kiderült, hogy ezzel az eljárással ugyanazokat a daganatokat lehet, akár ambuláner nekrotizálni, amelyek addig sokkal nagyobb beavatkozással és szövődémenyveszéllyel voltak operálhatók, sebészkorokban ez a hír már kiverte a biztositéket. Az pedig, hogy gyakorlatilag szövődémenymentes, „nem lehet igaz”.

Az első saját eredményünkről gyanútlanul bejelentettem egy előadást az egyik gasztroenterológus kongresszusra. Legnagyobb meglepetésemre egy sebészekkel zsúfolásig megtelt terem pulpitusára kerültem, ott volt az egész vezetőség, akik finoman szólva nem azért jöttek, hogy üdvözljenek az új eljárás bevezetése miatt.

A gasztroenterológiai radiológia területén elért eredményei közül mire a legbüszkébb?

A TIPS-eljárás és a már említett radiofrekvenciás abláció (RFA) meghonosítására.

Új eljárást bevezetni Magyarországon nem könnyű feladat. Részben adminisztratív akadályokkal kell megküzdeni (elfogadtatás a megfelelő egyetemi, majd minisztériumi bizottsággal, egészségbiztosítóval, költségfedezetért megkérni), részben szakmailag kell a saját és a többi szakma képviselőivel befogadtatni az eljárást.

Mindkét említett módszert én honosítottam, egyedüli bevezetőként egyedül végeztem hazánkban évekig, amikor aztán ezek az eljárások országos létjogosultságot kaptak, követőkre találtak.

Teherként vagy sikerélményként élte meg tanszékvezetői, rektorhelyettesi, a szakmai kollégiumban és a szakmai társaságban végzett feladatait?

Felemelő volt számomra az az érzés, hogy azért a klinikáért, amelyen valamikor a röntgengépeket javítottam, én vagyok a felelős. Ennek a feladatnak a teljesítéséhez hozzá tartozott, hogy együtt éljek a klinikával, egyetemi, radiológiai, városi közéletben olyan pozícióban legyek, amely által biztosítani tudom a klinika 120 dolgozójának jó életfeltételeit, a színvonalas technikai felszereltséget, munkatársaimnak a korszerű képzettség megszerzésének lehetőségét, kongresszusok, tanulmányutak biztosításával a kibontakozás lehetőségeit. Ez oly mértékben sikerült, hogy lassan 20 éve, hogy az intézetvezetést leadtam, de még mindig lehet támaszkodni a diagnosztikában az akkor „nevelkedett” kollégáimra.

Hogyan egyeztette össze a családi, a munkahelyi és a közéleti feladatait?

Orvosgyermek kétféle van: az egyik azt gondolja, orvos leszek, olyan szeretnék lenni, mint apám, anyám. A másik úgy gondolja: bármi leszek, csak orvos nem. Ezt a gürcölést, ezt a felelősséget nem veszem magamra.

Nos, a mi fiaink az első csoportba tartoznak, így három kitűnő orvost sikerült adnunk hivatásunknak. *Zoltán* plasztikai sebész, a Bőrklubon részlegvezető, *László* fogorvos és implantológus, *Mózes* intervenciós neuroradiológus ugyanott, ahol én annyit tanultam, Münchenben.

Mit ajánl feszültségvezetőnek orvoskollégáink számára, ami önnél bevált?

Nem szabad egyoldalú életet élni. Mindig kell valami bevallható vagy titokban tartandó mánia, amivel boldog időket lehet tölteni, ami feledteti a hétköznapi vívódásait, és békét teremt a lelkünkben. Például nagyon jó festegetni, alakítani a képet, eltenni, újra kezdeni, netán másoknak is megmutatni. Ezek jó dolgok.

Természetesen a kiegyensúlyozottságot a családi környezet és a barátok teremtették meg bennem, ők azok, akikre mindig számíthatok.

Az ötvenes évek elején a Hajdú Megyei Népi Együttes énekara *Czövek Lajos* karnagy vezetésével a nagy állami ünnepeken is szerepet vállalt. Ennek fejében megengedték, hogy évenként egy-egy oratóriumot – *Haydn* Évszakok, *Mozart* Requiem – is műsorra tűzzünk. Ez utóbbiban részt venni énekesként óriási, életre szóló élmény volt. Talán ez is segített abban, hogy az iparitanuló-iskolában kórust szerveztem, és az általam betanított és vezényelt kórus sikeresen a *Nabucco* című opera híres „Rabszolgakórusa” lett.

Ilyen anamnézissel orvostanhallgatóként hamar az évfolyam kultúrfelelőse, majd egyetemi kultúrfelelős lettem, később a DOTE kultúrotthon igazgatójaként (1962–65) az orvosegyetem kulturális tevékenységét irányítottam. Ez jelentett ismeretterjesztést, művészeti csoportok, szakkörök, rendezvények szervezését.

A megyei Képzőművészeti Körbe évekig jártam rajzolás, festést tanulni, ahol *Veress Géza*, *Menyhárt József*, *Félegyházi László* korrepetált. Hasznát vettem ennek Jemenben, ahol egy ideig dolgozhattam, mert nem voltak festmények a szobák falán, így a magyar házat én láttam el festményekkel. A teljesített megbízásért ebédmeghívás járt. Mostanában újra próbálgatom a festést. Céлом, hogy rámutassak arra, mennyi szépség van a körülöttünk lévő világban, csak észre kell venni.

Mit jelent a festészet az életében? Egy kiállítás megnyitóját láttam az interneten. A képeken látható személyek, tárgyak (horgászó alak, gitár stb.) életrajzi vonatkozásúak?

A gitáros képnek tényleg van története: Pallagon laktunk. Hétvégén egy délelőtt az egyik kedves szomszéd lelkesen számolt be arról, hogy az alagsori helyiségüket próbateremmé alakították, és aznap lesz ott az első zenekari próba. Gondoltam, meglepem a zenélő barátaimat, és estére már ott lógott „a gitáros” a próbaterem falán. Ez nekem még utólag is nagyon jó érzés, ilyenekért érdemes pocskélni a festéket, vásznat meg az ecsetet.

Lépések a HCV-fertőzés eliminációjában

Napjainkban a HCV elleni küzdelem két alappillére a fertőzöttek időben történő felismerése, és a sikeres kezelés. Ennek egyik hatékony módszere a pángenotípusos gyógyszerek alkalmazása, ami közel 100%-os hatékonysággal képes meggyógyítani a hepatitis C-fertőzést. Ez volt a témája az online keretek között zajló 2020. évi Hepatológiai Kongresszus szimpóziumának, amit a Gilead/Fresenius cég támogatott. A *Hunyady Béla professzor* moderálta eseményen a hepatológia két kitűnő szaktekintélye a real world vizsgálati eredményekről és a hazai tapasztalatokról tartott tájékoztatást.

A pángenotípusos terápiák eredményessége a való élet vizsgálatokban

A randomizált klinikai vizsgálatokkal szemben a real world vizsgálatok jellemzője, hogy nincsenek beválasztási és kizárási kritériumok, így a valós hétköznapi gyakorlatot tükröző adatokhoz lehet jutni általuk. A hepatitis C-fertőzés kapcsán az ilyen vizsgálatokba például a HIV-fertőzött betegek, vagy a szteroidkezelésben részesülők is bekerülnek, hiszen ma minden guideline azt mondja, hogy aki HCV RNS-pozitív, azt kezelni kell – kezdte előadását *dr. Makara Mihály*. A nemzetközi adatok közül elsőként az *Alessandra Mangia* közleményt mutatta be, amiben 7 ország 12 klinikai kohorszában szereplő 5541 ribavirin használat nélküli HCV-fertőzött beteg adatait elemezték. Ez jelenleg a legnagyobb betegszámú real world adat-elemzés a sofosbuvir-velpatasvir (SOF/VEL) terápiáról. A vizsgálat szerint a SOF/VEL-terápia kiemelkedően hatékony (98%) a különböző betegcsoportokban függetlenül a genotípustól, a fibrózis stádiumától, a megelőző kezeléstől (pegIFN+ribavirin+/-proteáz-gátló), vagy a betegpopulációtól. A kompenzált cirrhotikus és 3. genotípus az egyik legnehezebben kezelhető betegcsoport, de még itt is 96%-os eredményt értek el. A vizsgálatban szereplő betegek között voltak iv. droghasználók, protonpumpagátlót szedők, idősebb életkorúak és HIV-fertőzöttek is. Ezeket korábban negatív tényezőként tartották számon a HCV kezelés során, de a vizsgálat ezt nem támasztotta alá. A vizsgálat igazolta, hogy a SOF/VEL lehetővé teszi a HCV-kezelési protokoll leegyszerűsítését, a „Test and Treat” stratégia alkalmazásával pedig a HCV-kezelés tovább tökélesíthető. Amennyiben a vírus kimutatható, genotípus-meghatározás nélkül is nyugodtan lehet alkalmazni a SOF/VEL-kezelést, hiszen minden genotípus esetén kiválóak a kezelési eredmények.

A főleg amerikai adatokat feldolgozó TRIO-vizsgálat eredményeit 2019-ben mutatták be. E szerint a SOF/VEL-kezelés eredményessége mindenütt 95% fölött volt, és úgy találták, hogy SOF/VEL esetében a terápiás kudarc

esélyét ribavirin hozzáadása befolyásolta, bár ezt más vizsgálatok nem erősítették meg. Fontos szempont a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások követése is, hiszen a HCV-s betegek gyakran részesülnek egyéb gyógyszeres kezelésben is. Egy német real world kohorsz (n=668) úgy találta, hogy a SOF/VEL-terápia során valamivel kevesebb kölcsönhatás fordult elő a GLE/PIB-kezeléssel összehasonlítva. Korábban ismert volt a 80-80-80 szabály, vagyis, ha a dózis 80%-át megkapták a betegek, ha az idő 80%-ában helyesen szedték a gyógyszert, és a terápiahossz 80%-ában részesültek a betegek a terápiában, akkor meggyógyultak az interferon/ribavirin korszakban. Ha a pángenotípusos gyógyszerek esetében az előírt adag több mint 75%-át megkapja a beteg, akkor gyakorlatilag nagyon jó eséllyel meggyógyul.

A TRIO networkben az adatok azt is igazolták, hogy korábban direkt antivirális (DAA) kezelésben részesült betegekben a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) hármas kombinációval közel 100%-os második vagy harmadik esély adható a betegnek, azaz a korábbi kezelésen elbukott betegek nagy valószínűséggel meggyógyulnak.

Makara dr. előadását a következőkben összegezte a való élet vizsgálatokkal kapcsolatban:

- A SOF/VEL-terápia minden olyan betegben igen magas hatékonyságú, aki korábban nem részesült direkt antivirális (DAA) kezelésben.
- A korábban DAA-kezelésben részesült betegekben a SOF/VEL/VOX-kezelés bizonyult kimagasló hatékonyságúnak.
- A kölcsönhatásokra és a dekompenzáció felé mutató jelekre oda kell figyelni a gyógyszerek választásakor.

HCV mikroelimináció: tapasztalatok intravénás droghasználók körében

A WHO célkitűzése, hogy 2030-ra 90%-ra lecsökkenjen az új hepatitis B- és C-fertőzések, és 65%-kal a halálozások aránya. A „Think global, act local” szemlélet értelmében

ezen globális célok elérését segíti a mikroelimináció a magas HCV prevalenciájú csoportokban – mondta el *Pár Gabriella egyetemi docens*. A HCV-fertőzöttek között vannak olyan betegcsoportok, mint a hemofíliások, a dekompenzált májcirrhosisos, vagy a transzplantált betegek, akik az orvosok látókörében lévő, ismert betegek, és a HCV eliminációjában együttműködők. Vannak azonban olyan magas HCV prevalenciájú betegcsoportok, akik nehezen érhetők el, akiket az egészségügyi ellátórendszer dolgozóinak kell felkutatni. Ilyenek a börtönlakók, az intravénás droghasználók, a hepatitis C- és HIV-fertőzöttek, a homoszexuálisok, és a migránsok. Esetükben az antivirális kezelés nem csupán a beteg, hanem a társadalom érdekeit is szolgálja, hiszen ezzel csökken a HCV terjedésének a kockázata is. E vonatkozásban az intravénás szerhasználók jelentős csoport, hiszen közülük kerül ki az új HCV-fertőzöttek többsége. Az irányelvekben elsődleges feladatként szerepel az intravénás droghasználók késedelem nélküli kezelése a HCV-fertőzés megakadályozása és az újrafertőződés megelőzése céljából. A „treatment as prevention” megfogalmazás szerint a kezelés egyben a fertőzés terjedésének a megelőzése is: 1 intravénás droghasználó (PWID) meggyógyítása 10 új fertőzés megelőzését teszi lehetővé, ha van tűcsereprogram. Az intravénás droghasználók körében a kezelés hatékonysága a real world adatok ismeretében megegyezik a nem intravénás szerhasználóknál tapasztaltakéval, azaz 95% fölötti tartós virológiai válasz érhető el náluk is. Mind az amerikai, mind az európai guideline fontos megállapítása az is, hogy nem lehet a kezelés gátja a reinfekciótól való félelem. *Rossi és munkacsoportja* tanulmányozta a reinfekciós arányt, amit nem találtak magasnak. Az előadó a közelmúltbeli saját mikroeliminációs munkájukról is beszámolt. Ennek során a közeli rehabilitációs otthonok HCV-fertőzött klienseivel vették fel a kapcsolatot. A cél az volt, hogy a segítők félutasházban, Pécs környéki rehabilitációs otthonokban anti-HCV-szűrést végezzenek, és az anti HCV-pozitívok referálását követően megszervezzék a klinikai ellátásukat. Ez 2018 őszén 4 hónapos projekt volt, aminek során 8 beteget sikerült a kezelésbe bevonnai, akik esetében a mikroelimináció 75%-os sikerarányú lett. Egy másik projektjük esetében, amit egy szenvedélybeteg számára létesített nappali intézményben, alacsonyküszöbű ellátóhelyen végeztek, csak 8,33%-os sikerarányt értek el. *Dr. Pár Gabriella* elmondta, hogy tapasztalatuk szerint nagyon hatékonynak bizonyult, amikor nemcsak addiktológussal, hanem szociális munkásokkal, segítőkkel,

a centrumhoz közeli drogambulancián dolgozókkal történt konzultáció. A rehabilitációs intézmények vezetőivel is felvették a kapcsolatot, és meggyőzték őket, hogy a HCV-fertőzöttek pangentotipusos gyógyszerrel való kezelése nem veszélyezteti a rehabilitáció folyamatát, és nincs mellékhatása, ellentétben a korábbi IFN-alapú kezeléssel. A hatékonyságot pozitívan befolyásolja, ha sikerül megszervezni, hogy 1 napon történjen a vérvétel és a fibroscanvizsgálat, így a beteggel való következő találkozásra csak a kezelés indításakor van szükség. Alapvetően fontos a beteggel való kommunikáció is, és a bizalom elnyerése. Tudatosítani kell, hogy ő a partner az eliminációban. A „Köszönöm, hogy eljött”, „Hozza el egy barátját is legközelebb”, „Van-e munkája, gond-e a hiányzás a munkahelyről?” kérdések döbbenetes hatást, jobb együttműködést tudnak kiváltani.

Dr. Pár Gabriella az alábbiakban foglalta össze az előadásának a lényegét:

- A HCV globális eliminációja csak a magas HCV prevalenciájú betegcsoportok pl. intravénás szerhasználók kezelése által lehetséges. A PWID-betegek kezelése a betegség terjedését gátolja.
- Saját tapasztalatunk alapján a rehabilitációs otthonokban az antivirális kezelés a rehabilitációs program keretében megtörténhet, és min. 75%-os sikerarány érhető el a HCV-fertőzöttek meggyógyításában. Alacsony küszöbű ellátás során a kiszűrt anti-HCV-pozitív betegek kezelési aránya sokkal rosszabb, kevesebb mint 10%.
- HCV-fertőzött szerhasználó betegek felkutatása és kezelése multidiszciplináris feladat: addiktológus, hepatológus, infektológus, pszichiáter, szociális munkások szoros együttműködése szükséges!

Közös ügyünk a hepatitis C-vírus eliminációja

Magyarországon a Fresenius Kabi a Gilead cég képviselője és disztribútora évtizedek óta. „A Gilead elkötelezett a HCV eliminációjának a támogatásában, és ennek érdekében az egészségügy minden szereplőjével partneri kapcsolatot ápolunk.” – mondta el *dr. Blahó Gábor orvosigazgató* a szimpózium végén. A cég törekszik megtalálni azokat a támogatási pontokat, ahol segítséget tudnak nyújtani a HCV-fertőzött intravénás droghasználók sikeres szűrésében és kezeléshez juttatásában.

NA

Lezárás dátuma: 2020.09.24 Eng.szám: FKH_HEPA_BESZÁMOLÓ_202009

MINDEN EGYES BETEG MEGGYÓGYÍTÁSÁVAL KÖZELEBB KERÜLÜNK AHHOZ,
HOGY A HEPATITISZ C VÍRUS FERTŐZÉS VÉGLEG ELTŰNJÖN...

EGYÜTT MEGGYÓGYÍTJUK EGYÜTT MEGSZÜNTETJÜK

EPCLUSA felnőtt betegek krónikus hepatitisz C vírus (HCV)
fertőzésének kezelésére javasolt.



 GILEAD

 **EPCLUSA[®]**
sofosbuvir/velpatasvir
400 mg/100 mg tableta

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

Epclusa 400 mg/100 mg filmtabletta.
Filmtablettánként 400 mg szofosbuvirt és 100 mg velpatasvirt tartalmaz.

Bővebb információért kérjük olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_hu.pdf

Ár és támogatás: A készítmény bruttó fogyasztói ára: 4 978 923 Ft.
A támogatás összege: 0 Ft, térítési díj: 4 978 923 Ft.
Forrás: http://www.oep.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html

További információkkal készséggel állunk rendelkezésére:

Fresenius Kabi Hungary Kft., 1025 Budapest, Szépvölgyi út 6. III. emelet,
Tel: +36-1-336-2900, Fax: +36-1-336-2901, www.fresenius-kabi.hu



 **Quamatel**®
famotidin



Első* az egyensúly védelmében!



RICHTER GEDEON

*2018-ban a legtöbb beteg számára felírt H2 receptor-blokkoló. Forrás: www.oep.hu.

MAGYAR
GYÓGYSZER

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Kardiológiai Marketing Osztály: +36 1 431 5726, www.richter.hu

Gyógyszerbiztonsági Osztály: +36 1 505 7032, drugsafety@richter.hu

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Document ID: KEDP/DAC8ZR, Lezárás dátuma: 2020.09.21 .



Quamatel® 20 mg filmtabletta

https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=11131

A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2020.04.05

Teljes ár/TB támogatás/Térítési díj:

20 mg filmtabletta (28x): 740 Ft/286 Ft/454 Ft

20 mg filmtabletta (60x): 1546 Ft/612 Ft/934 Ft



Quamatel® 40 mg filmtabletta

https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=11132

A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2020.04.05

Teljes ár/TB támogatás/Térítési díj:

40 mg filmtabletta (14x): 608 Ft/ 198 Ft/410 Ft

40 mg filmtabletta (30x): 1295 Ft/424 Ft/871 Ft

A vírushelyzet árnyékában a savgátlásról

A tápcsatorna betegségei a belgyógyászati megbetegedések több mint 1/3-át jelentik, így nem csoda, ha a családorvosokat sokan gasztrointesztinális panaszok miatt keresik fel. Különösen gyakoriak a savtúltengés okozta tünetek, a gyomorégés, reflux, az emésztési folyamat zavarára utaló puffadás vagy posztprandiális teltségérzés, illetve a székürítés zavara, akár hasmenés, akár székrekedés formájában. A Háziorvos Továbbrendel webkonferencia-sorozat vendége volt *Altorjay István professzor*, aki mindezekről hasznos gyakorlati ismeretekkel szolgált az adás során.

A legfontosabb savfüggő kórképek közé alapvetően a reflux, a peptikus fekélybetegségek, a gyógyszer indukálta mucosakárosodások, a savtúltengés, dyspepsia, *Helicobacter pylori*-fertőzés, valamint a hormonális túlműködéssel összefüggő *Zollinger-Ellison-szindróma* tartozik. A gyomorsav fontos clearance-funkciót tölt be a táplálékkal a szervezetbe kerülő kórokozók elpusztításával, de ha panaszokat okoz, akkor azt kezelni kell. A savszekréció-gátlás 3-féle mechanizmussal valósulhat meg: a rövid ideig hatékony antacidok a kémiai közömbösítés útján hatnak, a hisztamin-2-receptor-antagonisták (H2RA) receptorszinten működnek, a savtermelés közvetlen molekuláris gátlása pedig a protonpumpa-gátlók (PPI) révén jön létre. A legújabb kategóriát az igen hatékony káliumközömbösítő savgátlás (P-CAB) jelenti.

A GERD a gasztrointesztinális traktus leggyakoribb betegsége. A gyomorégés és a savas regurgitáció prevalenciája 42%, illetve 45%. A populáció 6%-ában jelentős tünetekkel jár, és szövődmények is előfordulnak, például nyelőcsőfékely 5%, nyelőcsőszűkületek 4-20% gyakorisággal. A kezelés célja a tünetek és panaszok megszüntetése, a nyelőcsőléziók gyógyítása, a visszatérő betegség megelőzése, az életminőség javítása, valamint a szövődmények kialakulásának a megakadályozása. Kezelése leghatékonyabban protonpumpa-gátlókkal lehetséges.

A PPI-vel folytatott rövidtávú kezelés indikációját a *Helicobacter pylori* eradikáció, peptikus fekély vagy felső tápcsatornai vérzés kezelése jelenti. Nem komplikált GERD, vagy hiperacid diszpepszia esetén az előadó aláhúzta a step down-kezelés alkalmazását, amelyben a H2RA-nak fontos szerepe van. Tartós, folyamatos PPI-kezelésre súlyos és szövődményes GERD, extraoesophagealis tünetekhez társuló tünetek, NSAID-használók, idiopátiás peptikusfekély-betegség, valamint Barrett-metaplasia esetén van szükség. Peptikus fekélyvérzés esetén alapvető a *Helicobacter pylori* státusz tisztázása és kezelése, aminek során az eradikáció a Maastricht-ajánlás szerint a clarithromycin-rezisztencia függvényében történik. Kardiológiai betegek tartós trombocitaaggregáció-gátló vagy antikoaguláns kezelése, valamint reumatológiai betegek tartós NSAID-kezelése során

gasztrointesztinális kockázat és/vagy pozitív anamnézis esetén fontos a protektív savgátlókezelés. A helyes indikációban alkalmazott PPI-vel folytatott fenntartó kezelés általában biztonságosnak tekinthető, de hosszú távú kezelés tervezésekor kötelező a gondos mérlegelés, illetve a legalacsonyabb hatékony dózis alkalmazására kell törekedni.

Figyelemre érdemes volt *Altorjay professzor* előadásának azon része, amikor a H2RA-kezelés lehetséges kardiovaszkuláris előnyeiről beszélt, és ezt több klinikai vizsgálat bemutatásával támasztotta alá. E szerint szívelégtelenség esetén a H2RA-kezelés csökkenti a jobb kamra tömegét és a jobbkamrai végdiasztolés térfogatot, valamint gátolja a balkamrai végdiasztolés térfogat növekedését, míg szívizom-iszkémia esetén csökkenti az akut iszkémia reperfüziós károsodás mértékét, az infarktus utáni balkamrai térfogatot, valamint a posztinfarktusos remodelling mértékét. Az irodalmi adatok alapján tehát megállapítható, hogy a H2-receptor-antagonista famotidin alkalmazása előnyös lehet hosszabb távon egyrészt a szívelégtelenség progressziójának fékezésében, másrészt az akut iszkémiás szívizom-károsodás mértékének csökkentésében és az infarktus utáni előnytelen remodelling fékezésében is. Mindezen túl a COVID-19-járvány kapcsán az a legújabb hír – zárta előadását *Altorjay professzor* –, hogy az USA-ban megfigyeltek szerint a nagy dózisu famotidin iv. adása mellett a koronavírus-fertőzés lefolyása talán kedvezőbb, illetve kínai tapasztalatok szerint azok, akik savgátló szedése (famotidin) mellett kerültek kórházba koronavírus-fertőzéssel, azoknál a betegség lefolyása előnyösebb volt. Vélelmezhető, hogy a famotidin a vírusszaporodást proteázgátlás révén csökkentheti. Ennek igazolására már elindultak a klinikai vizsgálatok.

NA



A video-előadás megtekinthető a <http://orvositudasbazis.eu/cikkek/nyari-utazas-a-gyomorsav-korul?t=cde6db849395f100fd377be25b0da8bbf80a879bc178c119a1f57305a2fa1eba> oldalon.

Esomeprazol Sandoz®

esomeprazol

20 mg, 40 mg gyomornedv-ellenálló tablettá, 28x

SAVÁN FOGJA



ÁRAK ¹				
Készítmény megnevezése	Közgyógyira írható	Bruttó fogyasztói ár	Normatív támogatás	Térítési díj normatív támogatással
Esomeprazol Sandoz® 20 mg gyomornedv-ellenálló tablettá, 28x	✓	984 Ft	260 Ft	724 Ft
Esomeprazol Sandoz® 40 mg gyomornedv-ellenálló tablettá, 28x	✓	1 850 Ft	521 Ft	1 329 Ft

¹ 2020. április 1-től érvényes árak alapján.

Bővebb információért kérjük olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!
A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon.
Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Adatbázisok, nyilvántartások; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve: Esomeprazol Sandoz® 20 mg, 40 mg gyomornedv-ellenálló tablettá; a keresés indítója, , .

Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat!
Elérési útvonal: <http://www.neak.gov.hu>; szakmának; gyógyszer/gyse/gyógyfürdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszerörzs; végleges; Publikus gyógyszerörzs – lakossági tájékoztató.
Kizárólag egészségügyi szakembereknek szóló kommunikáció. Kérjük, ne tegyék a fogyasztók részére elérhetővé vagy láthatóvá! • A dokumentum lezárásának időpontja: 2020. március 3. • RESO2487/03.20

A protonpumpagátlók helyes használata a mindennapi gyakorlatban

Bár 30 éve már, hogy a protonpumpagátlók a savfüggő kórképek terápiás palettájának a részét képezik, és úgy tűnik, hogy már mindent tudunk az alkalmazásával kapcsolatban, mégis sok olyan terület van, ahol kiderül, hogy rosszul alkalmazzuk ezeket a régóta használatban lévő gyógyszereket – fogalmazta meg kételyeit *Molnár Tamás professzor* a Háziorvos Továbbrendel webkonferencia-sorozat egyik adásán.

A protonpumpagátló (PPI) szerek a parietális sejtekben lévő protonpumpák gátlásával a gyomorban csökkentik a sósav termelését. Ez a hatás hosszú ideig tart, de reverzibilis folyamat. A PPI-szerek alkalmazása számos kórképben a terápia megújulását és olyan sikerrátát eredményezett, amire korábban nem volt példa, és ezeknek a gyógyszereknek köszönhetően teljesen visszaszorult a gyomorfekély és nyombélfekély műtéti kezelése.

Molnár professzor előadásában nagy teret szentelt az NSAID-szerek által okozott gastroenterológiai mellékhatások témájának. Ennek során elmondta, hogy a gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatásuk miatt világszerte széles körben használt NSAID-gyógyszerek a felelősek az összes súlyos mellékhatás-esemény 30%-áért, főként a gasztrointesztinális vérzés, a szívinfarktus, a stroke és a vesekárosodás miatt. A NSAID mellékhatásainak következtében többen halnak meg, mint autóbalesetben, és kétszer

annyian, mint asztma vagy cervix-karcinóma következtében. Az NSAID-szerek esetében leginkább a tápcsatornában domináns COX1-enzim gátlása következtében alakul ki fekély és gasztrointesztinális vérzés, mert a nyálkahártya protektív tényezői is a gátlás áldozatául esnek. A rizikótényezők közé tartozik az idősor, az anamnézisben szereplő fekélybetegség, súlyos alapbetegség, *Helicobacter pylori*-fertőzés, több NSAID egyidejű szedése, valamint a párhuzamosan szedett más gyógyszerek (pl. trombotaggregáció-gátló, antikoaguláns, kortikoszteroid, SSRI



1. táblázat: A protonpumpagátlók helyes használata

Hogyan használjuk helyesen a PPI-t?	
Indikáció	Helyes dózis és kezelési időtartam
GERD – NERD	Standard dózis, 4-8 hét
GERD – enyhe erozív oesophagitis A/B	Standard dózis, 8-12 hét
GERD – súlyos erozív oesophagitis C/D	Dupla dózis, 8-12 hét
GERD – extraoesophagealis tünetek	Standard vagy dupla dózis, legalább 12 hét
GERD – Barrett-oesophagus	Hosszú távú egyénre szabott kezelés
GERD – fenntartó kezelés	Egyénre szabott, preferált on-demand
Eozinofil oesophagitis	Standard vagy dupla dózis, 8-12 hét
<i>H. pylori</i> eradikáció	Dupla dózis, két hétig
NSAID gastropathia fokozott rizikója	Standard vagy fél dózis az első NSAID-tól
Gasztroduodenális fekély	Standard dózis, 8 hét
TAG-terápia, fokozott rizikó	Standard dózis az első TAG-tól
Szteroid, antikoaguláns kezelés	Nem kell rutinszerűen PPI

Scarpignato et al. BMC Medicine 2016; 14: 179.

antidepresszáns stb.). Az NSAID által kiváltott gyomorkárosodás kivédésére gasztroprotekciónak kell alkalmazni, aminek egyik hatékony módja a PPI-kezelés, mivel több tényezőre is kedvező hatása van: ellensúlyozza a lokális irritációt és a direkt, közvetlen sejtkárosító hatást, közvetlen hatást gyakorol a *Helicobacter pylori*-ra, enyhíti a nyálkahártya-károsodást és segít visszaállítani a nyáktermelést.

Molnár professzor véleménye szerint a gasztroenterológiai szakvéleményekből a legjobban az hiányzik, hogy a beteg milyen dózisban és mennyi ideig szedje a protonpumpagátlót. Gyakran tapasztalható ugyanis, hogy amikor 4-6-8 hetes PPI-kezeléssel orvosolható lenne egy betegség, akkor a beteg még évekig szedi a savgátlót. Az erre vonatkozó ismereteket a mindennapi gyakorlatot segítő táblázatban foglalta össze. PPI-alapdózisnak a napi 1×20 mg omeprazol, 20 mg rabeprazol, 30 mg lansoprazol, 40 mg pantoprazol, vagy a 40 mg ezomeprazol számít. Ennek megfelelően a féldózis a 1/2× alapdózist, az emelt dózis pedig a 2× alapdózist jelenti.

A savfüggő kórképek egyik leggyakoribb formája, a refluxbetegség kezelése során a 8 hetes alapdózisban adott PPI az esetek 80%-ában hatékony. Bár klinikailag nincs lé-

nyeges hatáserősségbeli különbség az egyes PPI-k között, viszont a pH=4 fölötti érték tartása szerint felállított erőssorrendben az újabb típusú protonpumpagátlók nagyobb hatékonyságot mutatnak. A GERD az esetek 20%-ában refrakternek mutatkozik az alapdózisú PPI-kezelésre, aminek hátterében leggyakrabban a nem megfelelő beteg-együtműködés áll. Ennek kizárása esetén megoldás lehet a dózisémelés, a napi kétszeri adagolás, az éjszakai savátörés kivédésére alkalmazott esti H2-blokkoló adása, másik PPI-re váltás, vagy a kezelés motilitásra ható szerekkel történő kiegészítése. A gyógyszerelváltásra vonatkozóan kevés az evidencia, de egy tanulmány szerint, ha bármelyik PPI-kezelésről ezomeprazolra váltanak, akkor nagyságrenddel jobb eredményt lehet elérni. Tapasztalatok szerint a reflux gyakran kiújul a gyógyszeres kezelés abbahagyása után, ilyenkor a személyre szabott on-demand kezelést, vagyis a panaszok esetén alkalmazott terápiát célszerű alkalmazni. A protonpumpagátló-kezelés arany szabálya, hogy megfelelő indikációban, megfelelő dózisban és megfelelő időtartamban kell alkalmazni, mert ez biztosítja a hatékony és biztonságos savgátlókezelést.

NA

A video-előadás megtekinthető a <http://orvositudasbazis.eu/cikkek/a-protonpumpa-gatlok-helyes-hasznalata-a-mindennapi-gyakorlatban> oldalon.



WEBKONFERENCIA

Gyakorlati tanácsok házi orvosoknak

Az első nagyszerű webkonferenciát
szeptembertől újabb adások követik.

Figyeljék hírleveleinket!



Promenade
PUBLISHING HOUSE

Tisztelt Orvoscolléga!

A lapunk hasábjain aktuálisan zajló akkreditált továbbképző tanfolyamunk 2 lapszám szakmai anyagára épül, vagyis 2 modulból áll. A továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, aminek sikeres teljesítése esetén összesen 8 kreditpont szerzhető. Minden lapszámban, vagyis modulonként 12 tesztkérdés található, ezek 75%-ának helyes megválaszolásáért részpontszám jár a következők szerint: 1 modul teljesítése esetén 4 kreditpont, 2 modul teljesítése esetén 8 kreditpont.

A tanfolyamon megszerzett kreditpontok a következő szakvizsgák esetén szakma szerinti pontként kerülnek elszámolásra: belgyógyászat, gasztroenterológia, gyermekgasztroenterológia, háziorvostan, infektológia, klinikai onkológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül). A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

Amennyiben részt kíván venni a lapunk által nyújtott kreditpontoszerző tanfolyamon, kérjük, hogy látogasson el az **orvosikreditpont.hu** internetes oldalra, ahol minden információt megtalál, hogy kitölthesse a tesztkérdéssort. Az oldalra való belépés regisztrációt követően lehetséges, mivel az oldal zárt szakmai portál. A regisztráció ingyenes.

A tesztkérdéssor megoldása által megszerzett kreditpontokról az **oftex.hu** internetes oldalon tájékozódhat a kitöltési határidő után.

Kitöltési határidő: 2020. december 31.

Az alvás és az emésztés kapcsolata Szakács Zoltán dr.

1. Mi jellemző a nyáltermelésre az alvás során?

- A: Nem változik.
- B: Nő.
- C: Nullához közeli értékre csökken.

2. Mi nem befolyásolja gastrooesophagealis refluxbetegségben a nyálkahártya-

károsodás jelentős fokozódását az alvás során?

- A: A csökkent nyáltermelés.
- B: A fokozódó nyelési frekvencia.
- C: A csökkent LES-nyomás.

3. Mi jellemző a colon kontrakcióira az éjszakai alvás folyamán?

- A: Csökkennek.
- B: Nem változnak.
- C: Fokozódnak.

A primer biliaris cholangitis (PBC) diagnosztikája és kezelése

Balogh Boglárka dr., Pályu Eszter dr., Villám Bence, Sipeki Nóra dr., Vitális Zsuzsanna dr., Kovács György dr., Tornai István dr., Papp Mária dr.

4. Mikor vetődik fel a primer biliaris cholangitis (PBC) gyanúja?

- A: A 35 éves nőbeteget, 3 éve *Sjögren-szindrómával* diagnosztizálták, legfrissebb laborjában az ALP 3xULN, GGT 2xULN, a többi laborértéke normál tartományban van.
- B: AIH-val kezelt férfi betegben koleztatikus májenzim-emelkedés alakul ki 5 év után.
- C: A 65 éves nőbeteg, utóbbi időben fáradékonyabb, bőrviszketésre panaszodik, laborlelete epepangásra utal, azonban hasi ultrahang lelete negatív.
- D: Mindhárom esetben felmerül a PBC gyanúja.

5. Melyik esetben állítható fel a primer biliaris cholangitis diagnózisa?

- A: Emelkedett koleztatikus májenzim-értékek és hasi ultrahanggal nem találtak extrahepatikus okot, ami az epepangás hátterében állhat.
- B: Emelkedett koleztatikus májenzimek és AMA vagy PBC-specifikus ANA-pozitivitás és pozitív májszövetten esetén.
- C: Emelkedett koleztatikus májenzimek és AMA vagy PBC-specifikus ANA-pozitivitás esetén.
- D: AMA-pozitivitás koleztatikus májenzim-emelkedés nélkül 40 év fölötti nőbetegben.

6. Mi a primer biliaris cholangitis elsővonalbeli terápiájának, az UDCA-nak az ajánlott dózisa?

- A: 10 mg/tskg/nap.
- B: 13-15 mg/tskg/nap.
- C: 20-23 mg/tskg/nap.

A mikroszkópos colitis rejtékútjai

Mihály Emese dr., Berczi Lajos dr., Herszényi László dr., Tulassay Zsolt dr.

7. Mit és milyen dózisban célszerű alkalmazni aktív mikroszkópos colitis kezelésében, indukcióban?

- A: Mesalazin 3 g/nap.
- B: Methylprednisolon 8 mg/nap.
- C: Budezonid 9 mg/nap.

8. Mi jellemző a mikroszkópos colitisben a szövettani eltérésekre?

- A: Folyamatosak.
- B: Foltos megjelenést mutatnak.

9. Mi nem jellemző az aktív mikroszkópos colitis tüneteire?

- A: Urgencia.
- B: Vizes hasmenés, székletinkontinencia.

- C: Hasi fájdalom.
- D: Dehidráció.
- E: Testsúlycsökkenés.

Észszerű savcsökkentő terápia

Bajor Judit dr.

10. Melyik kórkép esetében van indikációja a PPI-terápiának?

- A: Májcirrhosisban.
- B: Akut pancreatitis esetén.
- C: Eosinophil oesophagitis esetén.

11. Mikor indokolt tartós, nagy dózisú PPI-terápia?

- A: HP eradikáció során.
- B: A Diszpepsiás betegben.
- C: Diszpepsiás betegben.
- D: Zollinger-Ellison-szindrómás betegben.

12. Mikor indokolt PPI-ről H2RA-ra váltás?

- A: GERD-ben, step down terápia során.
- B: Zollinger-Ellison-szindróma esetében, hosszú távon.
- C: Tartós ASA-terápia mellett.

Making our world more productive

COVID-19 járvány idején is alkalmazható!^{1,2,3,4,5,6}



LIVOPAN®

50% dinitrogén-oxid (N₂O) és 50% oxigén (O₂)

Szabaduljon meg a szorongástól!
Fájdalomcsillapítás néhány
lélegzetvétellel.

- ✓ Vastagbél tükrözés során az intravénás benzodiazepin és opiod analgetikum kombinációval elért éber szedációval azonos mértékű analgéziát biztosít.
- ✓ Nem igényel véna biztosítást.
- ✓ Nem okoz hypoxiát.
- ✓ Azonnal hat, majd gyorsan kiürül a szervezetből.
- ✓ Nem szükséges tartósabb megfigyelés a vizsgálat után, és a beteg kísérő nélkül távozhat, 30 perc múlva önállóan közlekedhet.

2018 GYAGA, Gyakorlati Gasztroenterológia konferencia
Endoszkópos Szekcióülés előadás
Dr. Vincze Áron PTE, Gasztroenterológiai Tanszék,
I.sz. Belgyógyászati Klinika
"Livopan szedációval szerzett tapasztalataink kolonoszkópia során"

- 1 Sem az ESGE*, sem az ESA** nem figyelmeztet hivatalos weboldalain, hogy a COVID-19 pandémia terjedésére vonatkozóan az egészségügyi dolgozókra vagy a betegekre nézve magasabb lenne a kockázata a N₂O/O₂ terápia alkalmazásának a páciensek éber szedációja alatt.
- 2 A NERVTAG*** a 2020. szept. 16-án frissített 'COVID-19 infection prevention and control guidance: aerosol generating procedures' -ben továbbra is külön kategóriában említi az Entonox®-ot (Livopan®), mely szerint ezen kategóriába soroltak „nem tekinthetők szignifikáns COVID-19 rizikó faktornak”. Forrás: Public Health England
- 3 Az Egyesült Királyságban az MHRA**** nem adott ki külön figyelmeztetést – és a legtöbb EU tagállam sem – a N₂O/O₂ terápiát illetően, mert a gyártói utasításokat és a Public Health England útmutatásait a SARS-CoV-2 pandémia alatt is elégségesnek találta.
- 4 Az RCOG***** legfrissebb (2020. július 24.) ajánlásában továbbra sem tekinti az N₂O/O₂ (Entonox®/ Livopan®) terápiát aeroszolképződéssel járó eljárásnak. Forrás: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-07-24-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
- 5 Az RCOG***** ajánlása alapján „az eddig birtokunkban lévő evidenciákat áttekintve nincs ok arra, hogy ne lehetne továbbra is alkalmazni járvány idején az Entonox® terápiát”. Forrás: www.rcog.org.uk -> Guidelines & research services -> Coronavirus infection and pregnancy -> Information for pregnant women and their families -> Entonox® / frissítve: 2020. szeptember 18.
- 6 „A távoli N₂O/O₂ gázvételezéshez használt ún. „On-demand” szelepek páciensek közötti tisztítására és fertőtlenítésére kiemelt figyelmet kell fordítani a COVID-19 járvány alatt. Az egyszer használatos eszközöket minden páciens kezelését követően ki kell dobni az egészségügyi intézmény által biztosított, fertőző egészségügyi hulladék kidobására szolgáló konténerbe. Az „On-demand” kezelési mód – a COVID-19 pandémias vírussterjedést minimalizáló, az előírt, egészségügyi és gyártói biztonsági intézkedések betartásával, az eddig rendelkezésünkre álló evidenciák tükrében, mérlegelve a kockázat/előnyt – továbbra is alkalmazható. Amennyiben az egészségügyi intézményben továbbra is szükséges ilyen rendszerek alkalmazása, akkor 0,22 mikrométeres szűrő használata javasolt a levegőbe kerülő vírusreszecskék mennyiségének csökkentése érdekében.”
Forrás: OGYÉI, 2020. június 04-én kelt DHPC Tájékoztató levele a N₂O-ot és N₂O/O₂ ekvivaláris keveréket tartalmazó orvosi gázkészítmények COVID-19 pozitív betegeknél történő alkalmazása esetén ajánlott óvintézkedésekről.

Linde Gáz Magyarország Zrt.
Egészségügyi üzletág, 1097 Budapest, Illatos út 11/a.
Dr. Bencze Tünde; gáz terápiák specialista
Telefon: (30) 349-2237; e-mail: tunde.bencze@linde.com

* European Society of Gastrointestinal Endoscopy
** European Society of Anaesthesiology
*** New and Emerging Respiratory Viral Threat Assessment Group
**** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
***** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

FERRING GASZTROENTEROLÓGIA

Egyesített erővel a remisszó eléréséért
enyhe-, közép súlyos colitis ulcerosa akut fellángolásának kezelésére



PENTASA®



CORTIMENT®

Pentasa® 4g retard granulátum (OGYI-T-4798/06), 4000mg meszazalin tasakonként. Pentasa® 2g retard granulátum (OGYI-T-4798/04), 2000mg meszazalin tasakonként. Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J). Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2019. november 2.

Cortiment® 9mg retard tabletta (OGYI-T-22753/01). Egy tabletta 9mg budezonidot tartalmaz. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2018. március 8.

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/gyogyszer-adatbazis/) honlapján. Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Információ; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadszavas keresésben a termékbrand megadása és az ATC-kód mező kitöltése), a keresés indítása.

Az aktuális árakat a www.neak.gov.hu oldalon hozzáférhető adatok alapján közöltük.

Az anyaglezárás dátuma: 2020. június 18.

Termék	Közfinanszírozás alapjából elfogadott ár	Normatív támogatás összege	Térítési díj normatív támogatás esetén	Emelt támogatás összege (EÜ 90 %, 11/b)	Térítési díj emelt támogatás esetén
Pentasa® 4g retard granulátum 30x tasakban	25 445	6 361	19 084	22 901	2 544
Pentasa® 2g retard granulátum 60x tasakban	25 445	6 361	19 084	22 901	2 544
Cortiment® 9mg retard tabletta 30x buboréksomagolásban	29 958	0	29 958	26 962	2 996

FERRING
PHARMACEUTICALS

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