

KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 1 Bevezető gondolatok**
Introductory remarks

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEWS

- 2 Az autoimmun hepatitisz diagnosztikája és kezelése**
Update on autoimmune hepatitis: diagnosis and therapy
- 18 Regiszterek a gasztroenterológiában**
Registries in gastroenterology
- 25 Autoimmun pancreatitis: diagnózis és kezelés a gyakorlatban**
Autoimmune pancreatitis: diagnosis and therapy in real life

TÁMOGATOTT KÖZLEMÉNYEK / SPONSORED PUBLICATIONS

- 30 Vajsav, a bélsejtek táplálója**
Butyric acid, a nutrient for intestinal epithelial cells
- 33 Prucaloprid: az első, Magyarországon is kapható 5-HT₄ receptor agonista prokinetikum kardiovaszkuláris mellékhatások nélkül**
Prucaloprid: the first available 5-HT₄ agonist prokinetic drug without cardiovascular side effects in Hungary

- 45 Spazmolitikumok a görcsös fájdalmak csillapításában**

Spasmolytics in the relief of spasmodic pain

ESETISMERTETÉS / CASE REPORT

- 37 Az azatioprinkezelés indukálta csontvelő-elégtelenség ritka szövődménye, a haemophagocytás lymphohistiocytosis**
An infrequent adverse event associated with azathioprine induced bone marrow failure: hemophagocytic lymphohistiocytosis
- 42 Hideg zsírdó okozta nyelőcsőszűkület és kezelése kisdedkorban**
Esophageal stricture caused by cold degreaser and its treatment in childhood

SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

- 46 A hegedűtől a kapszulás endoszkópiáig**
Beszélgetés dr. Pák Gáborral
- 49 Akkreditált továbbképző tanfolyam**
Continuous Medical Education

SUCRATE®

2 g/10 ml

belsőleges gél

Hatóanyag: szukralfát

Szabadalmaztatott,
**magas nyálkahártya
adhéziójú gél forma,**
a hosszabb hatásért!

INDIKÁCIÓK

- ◆ Gyomor- vagy nyombélfekély
- ◆ Akut és krónikus gasztritisz
- ◆ NSAID által okozott gyomorbetegségek
- ◆ Gastro-oesophageális reflux



Kiszerezése:

30 db 10 ml tartalmú tasak
(2 g hatóanyag tartalmú)/doboz.

Adagolás:

Akut kezelésre: -ha az orvos másképp nem rendel-
2x1 tasak (reggel és este)

Fenntartó kezelésre: -ha az orvos másképp nem rendel-
1x1 tasak javasolt lehetőleg este

- ◆ A szukralfát elősegíti a fekélyek hámosodását és megakadályozhatja kialakulásukat.
- ◆ Védőbevonatot képez a fekélyfészekben található necrotikus szövetek fehérjéivel, komplexet alkotva a fekélyfészekben található fehérjeexsudatummal.
- ◆ A gyomor-bél traktusból csak kis mértékben szívódik fel.
- ◆ A védőbevonat megóvja a károsodott szöveteket a gyomorsav ártalmas hatásaitól.

A SUCRATE® 2 mg/10ml
belsőleges gél
az OGYÉI/21527-2/2022 számú
kontingens engedélye alapján
a **Venter 1000 mg** tablettá és
a **Venter 1000 mg granulátum**
helyettesítésére alkalmas.

*Forrás:

https://ogyei.gov.hu/egyeb_nyilvantartasok_listak 2022.09.29,
Kontingens engedély kapott készítmények listája

A gyógyszer neve: SUCRATE 2g/10ml gel orale

Törzskönyvi száma: AIC 025652052

Forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Lisapharma S.p.A.; származási ország: Olaszország.

Kontingens engedély száma: OGYÉI/21527-2/2022

További információ: MagnaPharm Hungary Kft. Budapest,

1143 Gizella út 42-44. Moha irodaház

SUC-2023.02/01. Lezárás dátuma: 2023. február 10.

Ez az információs anyag egészségügyi szakemberek részére készült.



Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 9, Issue 1 / February 2023

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

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
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
Gyöngyi 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. box 176

Phone number: +(36)303274143
E-mail: recepicio@promenade.hu

Publishing Director: Pálma Veress

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

Sales manager: Ágnes Munkácsi
+(36)705834662

munkacsi.agnes@promenade.hu

Print manager: Nóra Tari-Szabó
+(36)703866463

tariszabo.nora@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: 16 800 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.

©2023 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!

Az új esztendő remélhetőleg megújulást fog jelenteni számos területen. A közelmúltban nagy sikerrel zajlott le a 23. Budapesti Gasztroenterológiai Továbbképző Konferencia, amelynek főszerzője hagyományosan *Tulassay akadémikus úr*. Ezúttal is sikerült izgalmas témákat a műsorra tűzni, a technikai újdonságok – pl. az endoszkópos bariátriai sebészet lehetőségei – mellett számos előadás szólt a mikrobiom szerepéről a tápcsatorna mellett például a tüdőbetegségek területén is! A személyes megjelenés varázsát minden résztvevő örömmel élvezte. A CEU-JGH aktuális számát egy igen alapos és részletes áttekintéssel indítjuk, amelyben az autoimmun hepatitisz diagnosztikájának és kezelésének naprakész információit gyűjtötték össze *Papp Mária és munkatársai*. A gasztroenterológiában használatos regiszterekről, azok fontosságáról és jelentőségéről *Buzás György* tollából olvashatunk színes áttekintést. *Czakó László* az autoimmun pancreatitis témakörét tekinti át. A mikrobiom témakörében kiemelkedő jelentősége van a baktériumok által termelt rövid láncú zsírsavaknak, különös tekintettel a vajsvavra. Ennek jelentőségéről, sokszínű szerepéről *Hidvégi Edit* írt hasznos összefoglalót. A krónikus székrekedés problémája sokakat érint, ezen a téren fontos újdonságnak számít a prucaloprid hatóanyag megjelenése, amiről *Rosztóczy András* cikkében olvashatunk. Érdekes esettanulmányokat is közlünk, és végül szeretettel ajánlom mindenki figyelmébe *Székely György* legfrissebb interjúját, ezúttal a kapszulaendoszkópia hazai úttörőjével, *Pák Gábor főorvos úrral*.

Altorjay István dr.
főszerkesztő

Introductory remarks

Dear Colleagues and Friends!

We should start the new year with the hope of renewal several aspects of our life. Recently a very successful meeting took place in Budapest, the 23rd Gastroenterological Conference organized by *Professor Tulassay, MHAS*, with exciting lectures of examples of new technical developments, e.g. in the field of endoscopic bariatric surgery, or about the importance of changes of microbiome in different disorders, also outside of the gastrointestinal tract. The possibility of personal participation made this meeting even more exciting. In the present issue of CEU-JGH you will first find a very useful and detailed collection of the newest informations about autoimmune hepatitis, by the group led by *Maria Papp*. The significance and importance of different registers in the field of gastroenterology is presented by *György Buzás*. Also very exciting and useful summary about autoimmune pancreatitis appears from *László Czakó*. Within the theme of microbiome one of the most important point is the production of short chain fatty acids by the microbiota, among which the butyrate seems to be of special interest. About its role and significance *Edit Hidvégi* sent a useful summary. The clinical problem of chronic constipation involves several of our patients, in this field the appearance of a new substance, the prucaloprid is of special interest, *András Rosztóczy* will discuss the problem in his publication. We present very interesting case reports also, and I cordially recommend you the exciting interview made by *György Székely*, with the very sympathetic pioneer of capsule endoscopy in Hungary, *dr. Gábor Pák*.

István Altorjay, MD
Editor-in-chief

A bonis bona discere.

Az autoimmun hepatitis diagnosztikája és kezelése

Kováts Patrícia dr.^{1,2,3,4}, Sipeki Nóra dr.^{1,2,3}, Tornai István dr.^{1,2,3}, Papp Mária dr.^{1,2,3}

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen;

²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika, Debrecen; ³Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Ritka Májbetegségek Európai Referenciahálózata (ERN RARE-LIVER) Társult Centrum, Debrecen; ⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laki Kálmán Doktori Iskola, Debrecen

Correspondence: papp.maria@med.undideb.hu

Az autoimmun hepatitis (AIH) egy ritka, ismeretlen eredetű, immunmediált, krónikus gyulladással járó májbetegség, amelyet az emelkedett szérumszintű transzaminázok és a globulinszaporulat (immunglobulin G/gamma-globulin), a keringő autoantitestek jelenléte és a jellegzetes májszöveti eltérések – mint lymphoplasmocytás infiltrátum interface hepatitisz – jellemeznek. A betegség változatos megjelenési formája miatt a diagnózis felállítása nehéz. Az AIH a betegek jelentős részében életre szóló kezelést igényel. A kezelés célja pedig a májbetegség progressziójának megakadályozása (dekompensált májcirrózis kialakulása) és májátültetés szükségességének elkerülhetősége. Az AIH kezelése és gondozása sokszor jelent szakmai kihívást a kezelőorvos számára, és egyénre szabott megközelítést igényel. A gyógyszeres terápia sarokköve a remisszió indukciójára szolgáló szteroidkezelés, majd pedig a remisszió fenntartására az azatioprinkezelés beépítése. Ez a standard kezelés az esetek jelentős részében hatékony, a célja pedig a teljes biokémiai remisszió elérése, amelyet a transzaminázszintek és az IgG együttes normalizálódása jellemeznek. Az alkalmazott terápiák nem mentesek a mellékhatásoktól, ezért a kezelés indítása után mind a klinikai tünetek, mind pedig a laboratóriumi eredmények szoros követése javasolt. A standard terápia esetén kialakuló intolerancia (10%) vagy a terápiás válasz hiánya (15%) másod- vagy akár harmadvonalbeli kezelést is szükségessé tehet, egyéb immunszuppresszív szerek alkalmazásával. Ezekre vonatkozóan az iránymutatások kevésbé jól meghatározottak, és jelentősek a különbségek a klinikai gyakorlatban. Ha a diagnózis felállítása során bizonytalanság merül fel, vagy ha a betegség a standard kezelésre nem reagál megfelelően, vagy egyéb okok miatt a beteg nehezen kezelhető, mindenképpen javasolt a korai kapcsolatfelvétel és szakmai konzultáció szakértői központtal. A Ritka Májbetegségek Európai Referenciahálózatának (ERN RARE-LIVER) keretein belül nemzetközi szakértői panel bevonására is sor kerülhet távkonzultációs rendszer (CPMS) használatával.

KULCSSZAVAK: autoimmun hepatitis, diagnosztikai kritériumok, terápiás válasz, kezelési lehetőségek, ERN RARE-LIVER

Update on autoimmune hepatitis: diagnosis and therapy

Autoimmune hepatitis (AIH) is a rare, immune-mediated, chronic inflammatory liver disease of unknown origin, characterised by elevated serum transaminase levels, hypergammaglobulinaemia, the presence of circulating autoantibodies, and distinctive histological findings, such as lymphoplasmocytic infiltrate with interface hepatitis. Clinical presentation of the disease is heterogenous and may pose diagnostic dilemmas. AIH requires lifelong treatment in a significant proportion of patients. The aim of treatment is to prevent the progression of liver disease (decompensated cirrhosis) and to avoid the need for liver transplantation. The management and care of AIH is often a professional challenge for the treating physician and requires an individualized approach. The cornerstone of drug therapy is steroid treatment to induce remission followed by maintenance therapy with azathioprine. This standard treatment regime has been proven to be effective in most of the cases. The goal of treatment is to achieve complete biochemical remission, defined by concomitant normalisation of transaminase and IgG levels to below the upper limit of normal (ULN).

Close monitoring of both clinical signs and laboratory results is recommended after treatment initiation because of the potential side effects. Intolerance (10%) or a lack of response (15%) to standard therapy may require second- or third-line treatment with other immunosuppressive agents. In this regard, guidelines are less well-defined, and there is considerable variation in clinical practice. If there is uncertainty about the diagnosis or if the disease does not respond well to standard treatment or is otherwise difficult to treat, early contact and professional consultation with a specialist centre is strongly recommended. An international panel of experts may also be involved within the framework of the European Reference Network for Rare Liver Diseases (ERN RARE-LIVER), using a remote consultation system (CPMS).

KEYWORDS: autoimmune hepatitis, diagnostic criteria, treatment response, clinical management, ERN RARE-LIVER

Bevezetés

Az autoimmun hepatitis (AIH) egy ritka, ismeretlen eredetű, immunmediált, krónikus gyulladással járó májbetegség, amely elsősorban nőket érint. Kialakulása független az életkortól és a rassztól. Európában a betegség prevalenciája 16-18/100 000 lakos. Jellegzetes a társuló autoimmun megbetegedések jelenléte, az esetek mintegy 20%-ában. A fő patofiziológiai mechanizmusnak a máj-autoantigének elleni toleranciavesztést tartják, amelyet genetikailag fogékony egyénekben környezeti faktorok idézhetnek elő (1). A sikeres kezelés feltétele a biztos diagnózis, amelynek felállítása gyakran hosszadalmas, és számos nehézséggel járhat. A standard terápia az esetek 25%-ában nem hatékony, így másod- vagy akár harmadvonali kezelés is szükségessé válhat.

A jelen összefoglaló célja, hogy a gasztroenterológus és hepatológus kollégák számára iránymutatással szolgáljon az AIH pontos diagnózisának felállításában és kezelésében.

Az AIH diagnosztikája

Az AIH diagnózisa betegség-specifikus markerek hiányában komplex módon, különféle klinikai, biokémiai, immunserológiai és hisztológiai jellegzetességek együttese alapján és egyéb májbetegség fennállásának kizárásával történik. Több mint 25 évvel ezelőtt egy szakértői panel, az International Autoimmun Hepatitis Group (IAIHG) (2) megalkotta a betegség diagnosztikus kritériumait, amelyet 1999-ben (3) átdolgoztak. Ezt a klinikai pontrendszert elsősorban kutatási céllal alkották meg, hogy a klinikai vizsgálatokba homogénebb AIH-s betegcsoportokat lehessen létrehozni. Alkalmazását a mindennapi klinikai gyakorlatban ugyan nehézkesnek tartják, mi magunk továbbra is rendszeresen használjuk. Az IAIHG a fenti okok miatt 2008-ban egy egyszerűsített, ismételt átdolgozott pont- (score-) rendszert (4) hozott létre, amely 4 paramétert értékel együttesen (1. a különféle autoantitestek jelenlétét, 2. az IgG-szintet, 3. a szövettani eredményt és 4. a vírushepatitis kizárását). Az egyszerűsített pontrendszer szenzitivitását és specificitását 88 és 97%-nak találták 6 küszöbértéknél (valószínű AIH), valamint 81 és 99%-nak ≥ 7 küszöbértéknél (definitív AIH). Egy független

tanulmányban összehasonlították a revidált eredeti és az egyszerűsített pontrendszer diagnosztikus hatékonyságát, és azt találták, hogy az előbbinek jobb a szenzitivitása (100% vs. 95%), míg az utóbbinak a specificitása (90% vs. 73%). A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a két pontrendszer komplementer, és a revidált eredeti pontrendszer különösen hasznos azokban az esetekben, amikor kevés vagy atípusos jellegzetességeket mutat az AIH (5). Ennek egyik legjobb példája az akut, súlyos hepatitis formájában jelentkező AIH (AS-AIH), amely mind a szerológiai diagnosztikát, mind pedig a hisztológiai jellegzetességeket tekintve nem mutatja a krónikus AIH-ra jellemző képet. Az AS-AIH-t különösen nehéz elkülöníteni az akut vírushepatitisektől és a gyógyszer okozta májkárosodástól (DILI) (6). Felmerül akár egy új diagnosztikus kritériumrendszer kidolgozásának szükségessége is az AS-AIH hatékonyabb azonosítására. Mindazonáltal napjainkban az AIH diagnózisának felállításában elsősorban az egyszerűsített pontrendszert használják, amelyre ingyenes internetes kalkulátor is elérhető. Az IAIHG átfogó diagnosztikus pontrendszerét és az egyszerűsített diagnosztikus kritériumokat az 1. és a 2. táblázat foglalja össze. A laboratóriumi adatok típusosan hepatocelluláris károsodást mutatnak, azaz a transzaminázértékek a mérsékelt emelkedéstől kezdve akár a felső normálérték (upper limit of normal, ULN) 50-szeresét is elérheti. A GPT- (glutám-piruvát-transzamináz-) érték rendszerint magasabb, mint a GOT (glutám-oxalacetát-transzamináz). A kolesztatikus májenzimek általában normálisak, vagy csak enyhén emelkedettek, hacsak nem átfedő szindróma (primer biliáris cholangitis, PBC vagy primer szklerotizáló cholangitis, PSC társulása) képében jelentkezik a betegség. Jellegzetesek az immunserológiai eltérések: a szérumbiológiai globulinok (gamma-globulin vagy IgG) emelkedése és a keringő autoantitestek jelenléte, amelyek támogatják a betegség diagnózisát. Ugyanakkor az AIH-ra jellegzetes autoantitestek betegség-specifitása relatíve alacsony, egyéb különféle akut és krónikus májbetegségekben, sőt még egészséges egyénekben is jelen lehetnek. A betegek mintegy 10-15%-ában hiányozhat a gamma-globulin-szaporulat és/vagy a máj-autoantitestek jelenléte (szero-negatív AIH), és csak a betegség lefolyása során, később alakulnak ki az akut betegségkezdés után.

1. táblázat: Az International Autoimmun Hepatitis Group (IAIHG) átfogó diagnosztikus pontrendszere (2, 3)

Paraméterek/jellemzők	Pont	Megjegyzések	Beteg pontszáma
Női nem	+2		
ALP: GOT- (vagy GPT-) arány			
<1,5	+2	1	
1,5–3,0	0		
>3,0	-2		
Szérumbiológiai globulinok vagy IgG a normál tartomány felett			
>2,0	+3		
1,5–2,0	+2		
1,0–1,5	+1		
<1,0	0		
ANA, SMA vagy anti-LKM-1			
>1:80	+3	2	
1:80	+2		
1:40	+1		
<1:40	0		
AMA-pozitív	-4		
Hepatitisvírus-markerek			
Pozitív	-3	3	
Negatív	+3		
Gyógyszeranamnézis			
Pozitív	-4	4	
Negatív	+1		
Átlagos alkoholfogyasztás			
<25 g/nap	+2		
>60 g/nap	-2		
Májszövettan			
Interface hepatitis	+3		
Predomináns lymphoplasmocytás infiltráció	+1		
Rozettaképződés	+1		
Egyik sem a fentiek közül	-5		
Epeúti változások	-3	5	
Más elváltozások	-3	6	
Más autoimmun betegség(ek)	+2	7	
Opcionális további paraméterek			8
Szeropozitivitás más, meghatározott autoantitestre	+2	9	
HLA DR3 vagy DR4	+1	10	
Gyógyszeres kezelésre adott válasz			
Komplett	+2	11	
Visszaesés	+3		

KIÉRTÉKELÉS			
Paraméterek/jellemzők	Pont	Megjegyzések	Beteg pontszáma
Összpontszám			
Értékelés a kezelés előtt			
Definitív AIH	>15		
Lehetséges AIH	10-15		
Értékelés a kezelés után			
Definitív AIH	>17	12	
Lehetséges AIH	12-17		

Megjegyzések:

- Az ALP:GOT (vagy GPT) aránya alatt ezen enzimek normálértékének felső határát meghaladó mértékét értjük, azaz $(ALP (IU/L) \div ALP \text{ normálérték felső határa}) \div (GOT (IU/L) \div GOT \text{ felső normálérték})$.
- A titer értékek megállapítása rágcsálószojveten indirekt immunfluoreszcens módszerrel történik, az ANA esetében HEP-2 sejteken. Gyermekkorban az alacsonyabb titerértékeknek (főleg anti-LKM-1 esetén) is jelentősége van, és minimum +1 pontot kell rá adni.
- A pontszámok a hepatitis A, B és C vírusmarkerekre vonatkoznak (azaz pozitív/negatív anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV és HCV-RNS). Ha vírusfertőzés lehetősége merül fel etiológiai tényezőként, ezen markerek szero-negativitása ellenére más potenciális hepatotrop vírusok, mint pl. a CMV és az EBV tesztelése indokolt lehet.
- A korábban vagy jelenleg használt, ismert vagy gyanított hepatotoxikus gyógyszerek anamnesztikus ismerete.
- Az „epeúti elváltozások” a PBC-re vagy PSC-re jellemző epeúti elváltozásokra vonatkoznak (azaz granulomatous cholangitis vagy súlyos koncentrikus, „hagymahéjszerű” periductalis fibrózis ductopeniával, egy megfelelő minőségű biopsziás mintában kimutattva) és/vagy jelentős periportalis ductularis reakció (vagy más néven marginális széli epeúti proliferáció cholangitisszel) kimutatása rézzel vagy rézasszociált fehérjeakkumulációval.
- Minden egyéb szembetűnő hisztológiai jellegzetesség vagy sajátosságok kombinációja, amely más etiológiát feltételez.
- Bármilyen más autoimmun betegség megléte a beteg vagy annak elsőfokú rokona esetén.
- További pontok adhatók egyéb meghatározott autoantitestek és/vagy a HLA DR3 vagy DR4 jelenlétéért (ha ezen paraméterek eredményei elérhetőek), de csak azoknál a betegeknek, akik ANA-ra, SMA-ra és anti-LKM-1-re szero-negatívak.
- Az egyéb „meghatározott” autoantitestek közé tartoznak, amelyeknek az irodalmi adatok alapján ismert a meghatározás módja, és összefüggésbe hozhatók az AIH-val. Ide tartoznak az alábbiak: pANCA, anti-LC1, anti-SLA/LP, anti-ASGPR és az anti-szulfatid.
- A HLA-DR3-nak és DR4-nek főleg az észak-európai kaukázusi és japán populációkban van jelentősége. Egy pontot lehet adni más, a HLA II. osztályába tartozó antigénekre is, amelyekre vonatkozóan elérhetőek olyan irodalmi adatok, amelyek bizonyítják azok AIH-val való kapcsolatát az egyéb populációkban.
- A gyógyszeres kezelésre adott válasz kiértékelése bármikor történhet. Ezen pontokat azokhoz kell hozzáadni, amelyeket az első vizitkor a betegségre vonatkozó jellegzetességekre adtunk.
- A terápiás válasz és a relapszus definíciója a 7. táblázatban látható.

2. táblázat: Az autoimmun hepatitis egyszerűsített diagnosztikus kritériumainak alternatív laboratóriumi diagnosztikai paraméterekkel kiegészített változata (4).

Az internetes kalkulátor elérhetősége:

<https://www.mdcalc.com/simplified-autoimmune-hepatitis-aih-score>

Egyszerűsített AIH-score	Pontszám
ANA- vagy SMA-pozitivitás**	
<1:40	0
≥1:40	1
≥1:80**	2
anti-LKM-1-pozitivitás	
<1:40	0
≥1:40	2
anti-SLA*	
Negatív	0
Pozitív	2
IgG	
Normál	0
≥ Normál tartomány felső határa (ULN)	1
≥1,1 × normál tartomány felső határa (ULN)	2
A máj szövettani eredménye**	
Jellemző lehet AIH-ra	1
Típusos AIH-ra	2
Vírushepatitis	
Jelen van	0
Kizárható	2
Összesen:	

* ANA- vagy SMA- és anti-SLA-pozitivitásra összesen max. 2 pont adható! (Pl.: ANA vagy SMA ≥1:80 és anti-SLA-pozitív → 2 pont, és nem 4 pont.)

** Normál szövettani lelet esetén AIH kizárható.

IFT: ≥1:40, ha szöveti metszeteken vizsgálják; ≥1:80 vagy 1:160 az ANA esetében, ha HEP-2 sejteken vizsgálják, a helyi labortól függően. ELISA a helyileg meghatározott határértékekkel.

** IFT: ≥1:80, ha szöveti metszeteken vizsgálják; ≥1:160 vagy 1:320 az ANA esetében, ha HEP-2 sejteken vizsgálják. ELISA a helyileg meghatározott határértékekkel.

Megjegyzés:

Ha az autoimmun hepatitis alapos klinikai gyanúja ellenére az ELISA-alapú autoantitest-értékelés negatív, az IFT-alapú meghatározást is el kell végezni.

ÉRTÉKELÉS	
AIH lehetséges (további vizsgálat szükséges)	≤5
AIH valószínű	6
AIH nagyon valószínű	≥7

Máj-autoantitestek (7, 8)

Európában a máj-autoantitestek jelenlétének szűrővizsgálatát hagyományosan indirekt immunfluoreszcens teszt (IFT) segítségével rágcsló-SKL-preparátumon (stomach/kidney/liver-, gyomor-, vese- és májszövet) és humán epitheliomasejteken (HEp-2) végzik (3. táblázat). Szolidfázis-assay-t (enzimkapcsolt immunoszorbens assay [ELISA] vagy immunoblot) szűrőtesztként kizárólag az anti-SLA/LP (szolúbilis májantigén/máj-pancreas antigén) esetén használnak. Ezen antitestek ugyanis nem detektálhatóak IFT segítségével, ugyanakkor magas specificitással rendelkeznek az AIH diagnosztikájában. Az AIH-betegek 10%-ában az anti-SLA/LP az egyetlen jelen lévő autoantitest.

Az IFT előnye, hogy nemcsak az autoantitest titere, hanem a fluoreszcens mintázata is meghatározható, amelynek az antitest jelenléte mellett kiegészítő értéke van a diagnosztikában. Ugyanakkor az IFT szubjektív módszer, kivitelezése és értékelése abban járatos laboratóriumi szakembert igényel, és a nemzetközi standardok még hiányoznak. Az antitesttiter az egyes laboratóriumok között különbözőek lehetnek az IFT módszerhez használt eltérő szubsztátok miatt. Az SKL-preparátumon az alábbi antitesteket lehet kimutatni: antinukleáris antitest (ANA), simaizom elleni antitest (SMA), máj-vese mikroszóma elleni antitest (anti-LKM) és mitokondrium elleni antitest (AMA). Az antitest-pozitivitás küszöbértékének pedig felnőttekben az 1:40 vagy annál magasabb titerértéket tekintik.

Újabb irodalmi adatok alapján mind a HEP-2, mind az ELISA-alapú autoantitest-értékelés lehetséges alternatívája a szöveti metszeteken (SKL-preparátum) végzett IFT-nek az ANA kimutatására, azonban magasabb küszöbértékeket kell alkalmazni, és azokat helyileg validálni. Az ANA ELISA esetén fontos, hogy a kitek HEP-2 nukleáris kivonatokat tartalmazzanak, és ne tisztított antigéneket, az ismeretlen nukleáris antigének felismerése érdekében (9).

Antinukleáris antitest (ANA vagy ANF)

Az ANA volt az első antitest, amelyet felismertek az AIH-val kapcsolatosan, ugyanakkor nem betegség-specifikus. Az AIH-betegek 50-75%-a ANA-pozitív (SMA egyidejű jelenlétével vagy anélkül). Az ANA ugyanakkor, akár magas titerben is, jelen lehet egészséges egyéneknél vagy egyéb májbetegség fennállása esetén (nem alkoholos zsírmáj [NAFLD], DILI vagy vírushepatitis). AIH-ban az ANA homogén sejtmag („homogenous”) vagy szemcsés (kevés pettyes, „speckled”) mintázatot mutat. Nem ismert, hogy valamelyik mintázat AIH-specificitása magasabb-e. Az antigének biokémiai differenciálása nem javasolt, mivel sem az AIH betegség-lefolyása, sem annak diagnosztikus specificitása nem különbözik az egyes antigének és az ellenük irányuló antitest alapján.

A különféle antinukleáris antitest mintázatokat és nevezetaneiket, valamint a hozzájuk tartozó jellegzetes autoimmun májbetegségeket és verifikációs assay-eket a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat: Jellegzetes antinukleáris antitest (ANA) immunfluoreszcens (IFT) mintázatok HEp-2 sejteken és ezek verifikációs módszerei különböző autoimmun májbetegségeknél (7, 8)

ANA	Mintázat IFT		Verifikáció ELISA/WB	Jellegzetes fenotípus
	Angol	Magyar		
AIH-specifikus*	Homogenous	Homogén sejtmag	Nem javasolt	-#
	Granular/Speckled	Kevés pettyes, szemcsés		
PBC-specifikus	Multiple nuclear dots	Sok pettyes, több nukleáris pont	Anti-sp100	Kedvezőtlen betegség-lefolyás
	Nuclear rim	Pontozott magmembrán	Anti-gp210	Kedvezőtlen betegség-lefolyás
	Centromere	Centromer	Anticentromer	PTH-fenotípus

* Számos antigén lehetséges: kromatin, hiszton, dupla (ds) vagy szimpla szálú (ss) DNS, cyclin A, centromer, ribonukleoproteinek vagy más, még nem azonosított nukleáris fehérjék.

* Dupla szálú (ds) DNS jelenléte esetén – SLE kizárása

Simaizom elleni antitest (SMA)

Az ANA-hoz hasonlóan az SMA is AIH-ban az egyik elsők között felfedezett autoantitest volt, szintén nem betegség-specifikus, és egyéb májbetegségeknél is jelen lehet, mint pl. NAFLD-ben. Az SMA az 1. típusú AIH-betegek 50%-ában jelen van, és van, hogy az egyetlen detektálható antitest. Molekuláris szinten az SMA egy heterogén autoantitest. Az SMA IFT-mintázatok közül a vaszkuláris/glomeruláris (VG) vagy vaszkuláris/glomeruláris és tubuláris (VGT) rajzolatok sokkal inkább specifikusak az AIH fennállására, mint a vaszkuláris (V) mintázat. A VGT mintázat megerősíthető IFT-vel, ha azt fibroblaszt vagy vaszkuláris simaizomsejteken vizsgálják (VSM47).

Továbbá az SMA, amely antifilamentózus aktinra (F-aktin) is mutat pozitívást, jóval specifikusabb AIH-ra, de az anti-F-aktin egyéb májbetegségeknél is előfordulhat. Az SMA-VG/T korrelál az F-aktin-reaktivitással. Az anti-F-aktin antitest jelenléte szolidfázis-assay-vel is megerősíthető (ELISA teszt). Az anti-F-aktin antitestek mikrofilamentumokat (MF) festenek HEp-2 sejteken. Összességében az SMA-pozitivitás érzékenysége és specificitása erősen függ a fluoreszcenciamintázattól, amit a jelenlegi AIH-pontozási rendszerek nem vesznek figyelembe.

Máj-vese mikroszóma elleni antitest (anti-LKM)

Az anti-LKM-1 és -3, valamint az anti-LC1 (májcitoszol) antitestek a betegek kevesebb mint 10%-ában vannak jelen akár egyedileg, akár együttesen, és a 2. típusú AIH szerológiai jellegzetességei. Ha az anti-LC1 az egyetlen jelen lévő antitest, az erősen támogatja a 2. típusú AIH fennállását. Ugyanakkor az anti-LKM-1-hez és -3-hoz hasonlóan az anti-LC1 antitest sem AIH-specifikus, HCV-fertőzés esetén is jelen lehet. Az anti-LKM-1 jelenléte esetén az anti-LC1 IFT során technikai okok miatt nem azonosítható. Az IFT során kimutatott anti-LKM antitestek és az anti-LC1 verifikációjára ELISA vagy WB teszt javasolt.

Mitokondrium elleni antitest (AMA)

Az AMA a primer biliáris cholangitis (PBC) és nem az AIH specifikus szerológiai markere. Az AMA jelenléte a PBC-esetek több mint 90%-ában jelen van. Az AMA azonban aspecifikus módon bármely akut májsérülés vagy akut májelégtelenség esetén kialakulhat, majd idővel eltűnhet az akut májbetegség rezolúciója után. Az AMA-negatív PBC-betegek mintegy felében megtalálható a PBC-specifikus ANA, amelynek azonosítása szintén SKL IFT, majd HEp-2 sejteken történő verifikációval lehetséges a jellegzetes fluoreszcens mintázat alapján. Jellegzetes az ANA IFT-kép HEp-2 sejteken, amelyek megerősítése szintén szükséges szolidfázis-assay-vel is (3. táblázat).

Egyéb, AIH-hoz társuló autoantitestek

Az antineutrofil citoplazmatikus antitestek közül az atípusos p-ANCA (IFT) – különösen, ha az az egyetlen jelenlévő autoantitest – támogatja az AIH diagnózist. Ugyanakkor az atípusos p-ANCA is, ahogyan az egyéb autoantitestek, számos egyéb betegségben jelen lehet, mint például gyulladásgátló bélbetegségek (IBD), primer szklerotizáló cholangitis (PSC) és májcirrózis. Az anti-SLA/LP társulást mutat egy ANA-szubtípussal (anti-Ro52).

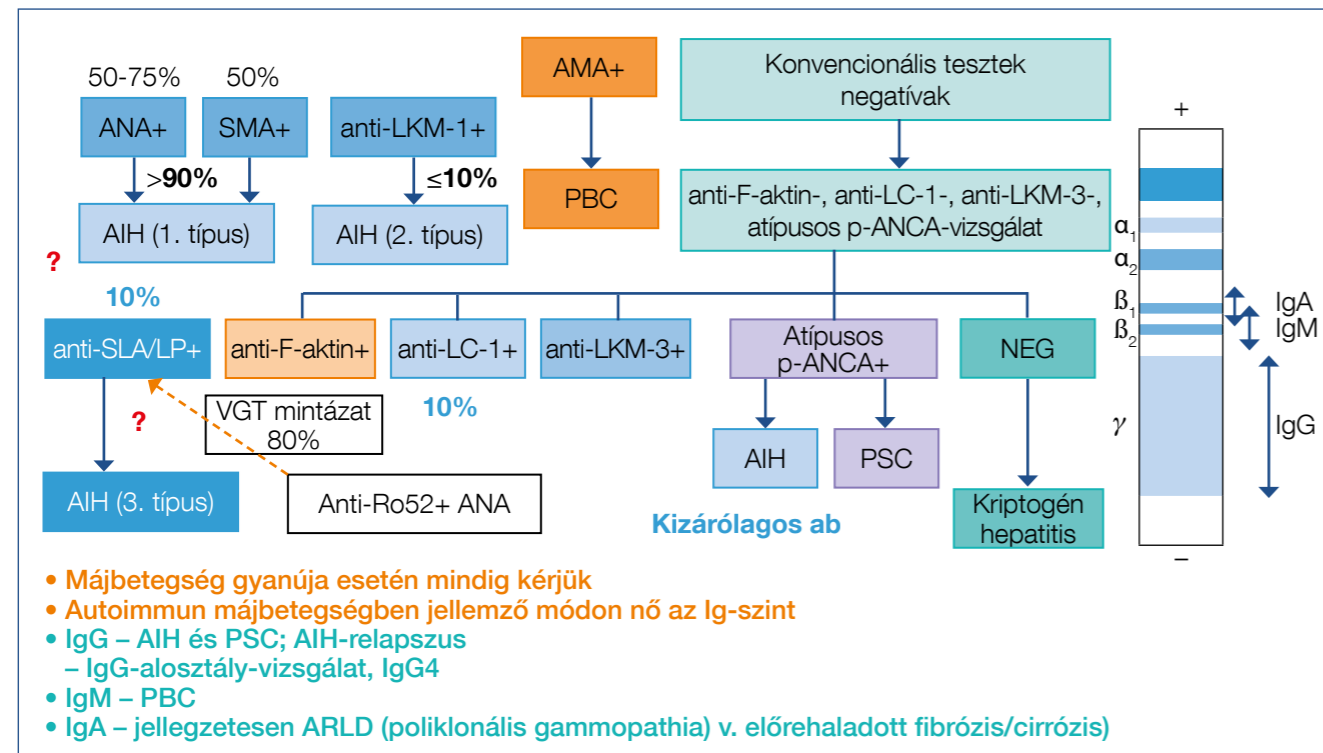
A máj-autoantitestek esetén a pontos titer ismerete mind az IFT, mind a szolidfázis-assay-k esetén is fontos, hiszen minél magasabb az érték, annál biztosabb, hogy valódi pozitívást tükröz. A magasabb autoantitest-értékek az IAIHG diagnosztikus pontrendszerben is magasabb súlyszámokkal szerepelnek. A diagnosztikus értékük mellett bizonyos antitestek az AIH-ban különböző klinikai megjelenési formákkal és eltérő prognózissal társulnak. Mind felnőtt-, mind gyermekkorban az 1. típusú AIH a domináló forma, és az ANA- és/vagy SMA-pozitivitás jellemzi. Az SMA, és különösen az anti-F-aktin antitest jelenléte felnőtt AIH-betegben magasabb gyulladásgátló aktivitással társul. Ezen eredmény azonban még további validálást igényel. A 2. típusú AIH (az AIH-betegek 5-10%-a) jellegzetessége

az anti-LKM-1 antitest jelenléte vagy ritkább esetben az anti-LKM3 vagy anti-LC1 antitestek. A 2. típusú AIH elsősorban fiatalabb életkorban jelentkezik, gyakran gyermekkorban, és sokkal agresszívabb betegségfolyással társul, mint az 1. típusú AIH. Továbbra is ellentmondásos, hogy az anti-SLA/LP antitest jelenléte egy különálló, azaz egy ún. 3. típusú AIH-csoportot definiál-e, amely potenciálisan agresszívabb, vagy az 1. típusú AIH-hoz hasonló klinikai betegségfolyással társul (1. ábra). Terhesség esetén az anti-SLA/LP és az anti-Ro52 antitest jelenlétét a terhesség kedvezőtlen kimenetelével hozták összefüggésbe. Felnttekben a májautoantitest-vizsgálatok ismétlése regulárisan nem javasolt, kivételes esetekben azonban segítséget jelenthet: akut hepatitis esetén a kezdeti szeronegativitás után 3-6 hónappal érdemes a vizsgálatokat ismét elvégezni, ugyanis az autoantitestek a betegség lefolyása során megjelenhetnek. Az AIH variáns formája, amely PBC-szerű jellegzetességet mutat, évekkel később is megjelenhet a kezdetben klasszikus AIH fenotípust mutató esetekben is. A PBC-specifikus ANA és AMA ismételt meghatározása IFT-vel javasolt, ha cholestasis alakul ki újonnan, vagy perzisztál, illetve PBC-re utaló klinikai tünetek jelentkeznek. Felnttek

ben a májautoantitest-vizsgálatok a betegség aktivitáskövetésére nem javasolhatóak, mert nem mutatnak összefüggést azzal. A diagnózis harmadik fontos pillére a májbiopszia szövettani eredménye. Kontraindikáció hiányában a májbiopszia a diagnózis felállításához kötelező, és az immunosuppresszív kezelés megkezdése előtt szükséges azt elvégezni. Egyrészt a jellemző vonások jelenléte (interface hepatitis [lymphocytás piecemeal nekrozis], plazmasejtes infiltráció, hepatocytá-rozetteképződés vagy emperipolesis) támogatja a diagnózist, másrészt segítség az egyéb etiológiájú májbetegségek kizárásában. Fontos a gyulladásos aktivitás (grading) és a fibrotikus stádium (staging) megállapítása, és ezen eredményeknek meghatározó szerepük van a kezelés szempontjából is (10, 11). A 2022-ben, az A. Lohse és munkatársai által publikált szövettani ajánlás az eredeti pontrendszer bizonyos pontjain módosításokat javasol, amelyek klinikai gyakorlatba való átültetése folyamatban van. Pontosították a definitív és lehetséges AIH hisztológiai definícióit, valamint a szövettani aktivitás értékelésére vonatkozóan is ajánlásokat fogalmaztak meg. Az eredeti Ishak-féle pontrendszert és a javasolt módosításokat a 4. táblázat tartalmazza (12).

1. ábra: Szérum-autoantitestek autoimmun májbetegségeken (11, 20)

A szerológiai profil alapján meghatározható az autoimmun májbetegség típusa, úgymint autoimmun hepatitis (AIH), primer biliáris cholangitis (PBC) és primer szklerotizáló cholangitis (PSC). Továbbá a betegség egyes altípusai is, mint AIH 1. típus és 2. típus. Az 1. típusú AIH a domináló forma, és az ANA- és/vagy SMA-pozitivitás jellemzi. A 2. típusú AIH (az AIH-betegek 5-10%-a) jellegzetessége az anti-LKM-1 antitest jelenléte, vagy ritkább esetben az anti-LKM-3 vagy anti-LC1 antitesteké. Továbbra is ellentmondásos, hogy az anti-SLA/LP antitest jelenléte egy különálló, azaz egy ún. 3. típusú AIH-csoportot definiál-e. A betegek mintegy 5%-ában az anti-SLA/LP antitest ANA- és/vagy SMA-pozitivitással társul. Az AIH-betegek 10%-ában ez az egyetlen jelen lévő autoantitest.



4. táblázat: Az autoimmun hepatitis szövettani értékelése a krónikus hepatitisekben alkalmazott szövettani aktivitási index (HAI) segítségével (12, 51)

Periportális + áthidaló nekrozis	Pontszám	Intralobuláris degeneráció és fokális nekrozis	Pontszám	Portális inflammáció	Pontszám	Fibrózis	Pontszám
Hiányzik	0	Hiányzik	0	Nincs portális inflammáció	0	Nincs fibrózis	0
Enyhe piecemeal nekrozis	1	Enyhe (acidophil testek, felfújtt májsejtek [ballooning], a degeneráció és/vagy elszórt hepatocelluláris nekrozis a lebenyek vagy nodulusok <1/3-ában)	1	Enyhe (gyulladásos sejtek elszórtan a portális traktusok kevesebb mint 1/3-ában)	1	Fibrotikus portális expansió	1
Közepes fokú piecemeal nekrozis (a legtöbb portális traktus kerületének kevesebb mint 50%-át érinti)	3	Közepes (a lebenyek vagy nodulusok 1/3-2/3-ának érintettsége)	3	Közepes (nagy számú gyulladásos sejt a portális traktusok 1/3-2/3-ában)	3	Áthidaló nekrozis (porto-portális vagy portocentrális összeköttetés)	2
Jelentős fokú piecemeal nekrozis (a legtöbb portális traktus kerületének több mint 50%-át érinti)	4	Jelentős (a lebenyek vagy nodulusok több mint 2/3-a érintett)	4	Jelentős (a gyulladásos sejtek tömörülése a portális traktusok több mint 2/3-ában)	4	Májzsugor	4
Közepes fokú piecemeal nekrozis és áthidaló nekrozis	5						
Jelentős fokú piecemeal nekrozis és áthidaló nekrozis	6						
Multilobuláris nekrozis	10						

Az összesített pontszám a periportális és/vagy áthidaló nekrozis, intralobuláris degeneráció és fokális nekrozis, portális gyulladás és fibrózis szövettani értékelésén alapul.

Fibróziskomponens nélküli HAI esetén az 1-3 pontszám minimális hepatitiszt jelez, és az AIH-ban szövettani remisszióknak tekinthető. A 4-8-as pontszám enyhe hepatitisnek, a 9-12-es pontszám mérsékelt hepatitisnek, míg a 13-18-as pontszám súlyos hepatitisnek felel meg. A 2022-es, legújabb ajánlás szerint a portális inflammációnak nincs prediktív értéke, és nem javasolt a betegségaktivitás osztályozásában. Az enyhe gyulladásos aktivitás esetén az mHAI ≤1, konfluáló nekrozis nem látható, és a fokális gyulladásra, fokális litikus nekrozisra és apoptosira adott pontszám ≤2.

Az akut és elsősorban súlyos AIH (AS-AIH) képében jelentkező betegségformára igaz, hogy az atípusos immunserológiai lelet mellett a szövettani kép sem típusos. Az IAIHG szövettani pontrendszer használata limitált (lásd bővebben az AS-AIH fejezetben) (13, 14).

Az egyéb etiológiájú májbetegségek kizárása, mint pl. vírushepatitis, alkoholos májbetegség vagy gyógyszer okozta májkárosodás szintén támogatja az AIH diagnózist. Ez az anamnézis, a klinikai adatok, a laboratóriumi és hisztológiai adatok együttese alapján lehetséges.

Az AIH kezelése

Az AIH ellátása nem egyszerű klinikai feladat. Egyrészt a betegek jelentős részében életre szóló kezelést igényel, és az alkalmazott terápiák nem mentesek a mellékhatásoktól. A betegség klinikai megjelenése ugyanakkor rendkívül sokszínű: a tünetmentes állapottól a heveny, sokszor igen súlyos, akut májelégtelenséggel járó formán keresztül a krónikus májbetegség és annak előrehaladott stádiumáig (dekompensált májcirrózis) mindegyik lehetséges (2. ábra). Ezek gyakran a betegség gyógyszeres kezelése és a gondozás során eltérő megközelítést tesznek szükségessé.

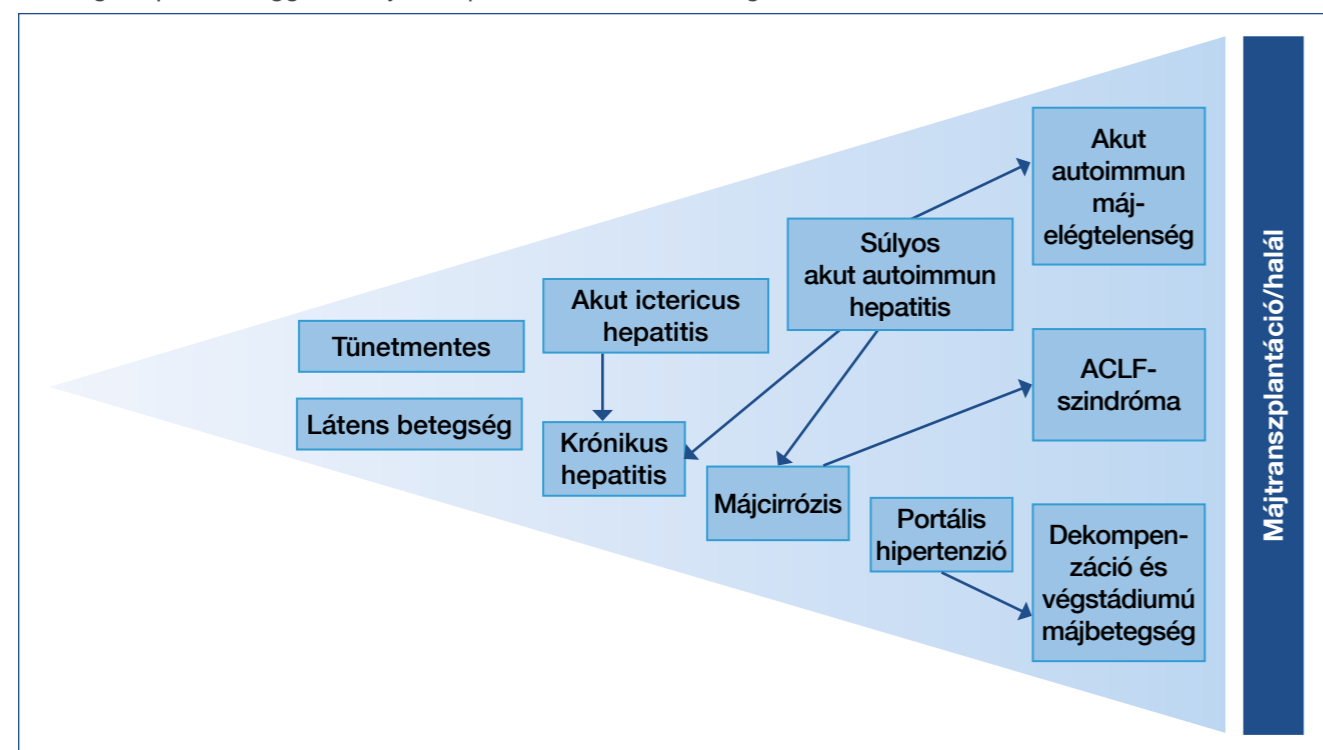
Az AIH kezelése során felmerülő alapvető kérdések:

1. Miért is kell kezelni az AIH-beteget?
2. Kell-e kezelni minden AIH-beteget?
3. Az AIH kezelésének életre szólónak kell-e lennie?

Korai tanulmányok igazolták, hogy a nem kezelt AIH a májfibrozis progressziójához és cirrózis kialakulásához vezet, amely végül is dekompenzált májzsugort és végstádiumú májbetegséget (end-stage liver disease, ESLD) eredményez, és májátültetést tesz szükségessé. Igazolták azt is, hogy az AIH-betegekben immunosuppresszív szteroidkezelést alkalmazva nemcsak a májenzimek, hanem a tünetek és a túlélés is javult (15-17). A korai diagnózis és a hatékony kezelés esetén az életkilátások nem romlanak (18). Újabb tanulmányok azt is igazolták, hogy a májfibrozis regressziója is bekövetkezhet, még májcirrózis stádiumában is (19). Ezen adatok alátámasztják az AIH-betegek kezelésének fontosságát. Az amerikai (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) és az európai májkatató társaság (European Association for the Study of the Liver, EASL) jelenleg aktuális irányelvei ennek fényében a betegség aktivitására utaló biokémiai (GPT >3 ULN) és szövettani (HAI ≥4/18) paraméterek, illetőleg előrehaladott fibrózis, valamint cirrózis fennállása

2. ábra: Az autoimmun hepatitis klinikai megjelenési formáinak spektruma (30)

Az AIH klinikai megjelenése sokrétű: az esetek többségében krónikus hepatitis képében jelentkeznek, kisebb százalékban különböző lefolyású akut hepatitis formájában ismerik fel. Kezelés nélkül a legtöbb esetben a folyamat májcirrózisba progrediál. Végstádiumú májbetegség, illetve akut súlyos betegségmegjelenés esetén a beteg állapotától függően májtranszplantáció válhat szükségessé.



esetén a kezelés mielőbbi megkezdését javasolják. Nem tudjuk azonban, hogy enyhe betegség fennállása esetén (GPT <3 ULN, hisztológiai aktivitási index [HAI] ≤3, és nincs előrehaladott fibrózis) a beteg a kezeléssel valóban profitál-e, mivel a tanulmányokba elsősorban a közepes és súlyos betegségaktivitású betegeket vonták be. Az enyhébb betegség kezelésének kérdése így jelenleg igen ellentmondásos. A terápia indítása mellett szól, hogy szubklinikai betegség is járhat a fibrózis progressziójával, és az ilyen esetekben észlelt kis mértékű aminotranszferáz-emelkedés alábecsülheti a szövettani aktivitás mértékét. A kezelés szükségességének elbírálásához a transzaminázértékek és a szövetten HAI-értékek mellett figyelembe kell venni a hypergammaglobulinaemia mértékét, a tünetek súlyosságát és a lehetséges mellékhatásokat, a társbetegségeket is. Dekompenzált cirrózis fennállásakor szövettani aktivitásra utaló eltérések esetén jön szóba immunszuppresszív terápia indítása. A kezelés célja a teljes remisszió elérése a betegség progressziójának megelőzése érdekében (11, 20).

Autoimmun hepatitis elsővonalbeli kezelésében a szteroidokat alkalmazzuk remisszióindukcióra (0,5–1 mg/tskg/nap predniso[lo]ne), míg az azatioprint (AZA) a remisszió fenntartására (1–2 mg/tskg/nap) (11). A fenntartó AZA-kezelés indítását pedig általában a szteroidkezelés megkezdése után 2 héten belül érdemes elkezdni. A standard immunszuppresszív kezelésre a betegek 75-80%-a általában 6 (de legalább 12) hónap alatt jól reagál, májcirrózis esetén ez az arány alacsonyabb: 60-70%. Az optimális dózisok és a kezelési séma tekintetében azonban továbbra is vannak kérdéses

pontok (pontos kezdődózis, mono- [AZA] vagy alacsonyabb dózisú, de kombinált [AZA + prednison] fenntartó terápia). A budesonid (9 mg/nap) a prednisonkezelés alternatívája lehet a remisszió indukciójában, de csak nem cirrótikus AIH-betegeknél (21). Előnye, hogy a szteroid okozta mellékhatások előfordulása ritkább. A szteroid lépcsőzetes leépítésének módszerét az 5. táblázat tartalmazza.

Autoimmun hepatitisben az immunszuppresszív kezelést általában életre szólóan kell alkalmazni. Annak felfüggesztése után az esetek jelentős részében relapsusra lehet számítani (22). Az immunszuppresszív kezelés felfüggesztését csak abban az esetben érdemes megkísérelni, ha a beteg legalább 2 éve stabilan teljes remisszióban van alacsony dózisú immunszuppresszív kezelés mellett. Az immunszuppresszív kezelés megvonását azonban általában nem javasolják az AIH 2. típusa esetén, és akkor sem, ha a betegség gyermekkorban kezdődött.

A kezelőorvosnak az immunszuppresszív kezelés időtartama alatt kiemelt figyelmet kell fordítania a gyógyszer mellékhatások folyamatos monitorizálására, amelyhez megfelelő mélységű, részletes, naprakész ismeretekkel kell rendelkeznie az adott készítmények, valamint a szükséges klinikai teendőket illetően. Bizonyos esetekben az egyes immunszuppresszív szerek nem adhatóak, mint például tumoros betegség esetén az AZA. Súlyos autoimmun hepatitis esetén az AZA pedig csak akkor indítható, ha a totál bilirubinszint a szérumban már nem haladja meg a 100 µmol/l-t (11). Májcirrótikus betegnek budesonid nem adható, ugyanis ebben a betegcsoportban a budesonid metabolizmusa során a gyógyszer

5. táblázat: A szteroid lépcsőzetes leépítésének módszertana (11, 20)

	Monoterápia	Kombinációs terápia			
		USA		EU	
	Prednison (mg/nap)	Prednison (mg/nap)	AZA* (mg/nap)	Prednison (mg/nap)	AZA* (mg/nap)
1. hét	40–60	20–40	–	60 (=1 mg/ttkg/nap)	–
2. hét	40	20–40	–	50	–
3. hét	30	20–40	50–150	40	50
4. hét	30	20–40	50–150	30	50
5. hét	≤20	20–40	50–150	25	100 (=1–2 mg/ttkg/nap)
6. hét		20	50–150	20	100 (=1–2 mg/ttkg/nap)
7+8. hét		15	50–150	15	100 (=1–2 mg/ttkg/nap)
8+9. hét	5–10	12,5	50–150	12,5	100 (=1–2 mg/ttkg/nap)
10. héttől		5–10	50–150	10	100 (=1–2 mg/ttkg/nap)
		5–10	50–150	7,5*	100 (=1–2 mg/ttkg/nap)
		5–10	50–150	5*	100 (=1–2 mg/ttkg/nap)
Mono- vagy kombinációs terápia választásának oka	Monoterápia esetén gyakoribbak a mellékhatások <ul style="list-style-type: none"> • Cytopenia • TPMT- deficiencia • Malignitás • Kezelés szükségességének várható ideje ≤6 hó (pl. gyógyszer okozta, AIH-szerű májkárosodás egyes formái esetén) • Terhesség 		<ul style="list-style-type: none"> • Posztmenopauza • Osteoporosis • Obesitas • Kontrollálatlan diabetes, hipertónia • Akne • Emocionális labilitás 		

* Ideális esetben 2 héttel a szteroidkezelés megkezdése után, és ha a bilirubin értéke 100 µmol/l alatti; kompenzált cirrózisban csökkentett dózis; dekompenzált cirrózis esetén kontraindikált.

* Ha a szérumban transzaminázértékek normál tartományba kerülnek, a dózis lecsökkenthető 7,5 mg-ra.

* Ezt követően 3 hónap után pedig 5 mg-ra. A beteg rizikófaktorait és a terápiára adott választ individuálisan mérlegelve, egyes betegeknél ezután 3-4 hónap alatt akár a szteroidkezelés teljes leépítése is szóba jöhet fenntartó AZA-kezelés mellett.

6. táblázat: Az autoimmun hepatitis elsővonalbeli kezelése során alkalmazott immunszuppresszív szerek lehetséges mellékhatásai, monitorozási és kezelési lehetőségei (52, 53)

Gyógyszerek	Mellékhatások	Hogyan monitorizáljuk és kezeljük?
Szteroidok	Diabetes mellitus	Rendszeres vércukorkontroll, HbA _{1c} -ellenőrzés 6-12 hónapig
	Osteoporosis	Csontdensitometriás vizsgálat a terápia kezdetekor, majd 1-5 évente D-vitamin + kalcium szupplementáció Biszfoszfonátok alkalmazása osteoporosis esetén
	Cataracta	Szemészeti vizsgálat hosszú távú kezelés esetén
	Hipertónia	Rendszeres vérnyomás-ellenőrzés
Azatioprin	Cytopenia	Teljes vérképellenőrzés 2-4 hetente a terápia kezdetekor, majd 3 havonta
	Nem melanomás bőrrák	UV-védelem Bőrgyógyászati ellenőrzés hosszú távú kezelés esetén

7. táblázat: Az autoimmun hepatitis elsõvonalbeli kezelésére adott válaszokkal kapcsolatos definíciók (54)

	Teljes remisszió	Elégtelen válasz	Intolerancia (azatioprin vagy 6-MP)
Szöveti remisszió	Nincs aktivitás (HAI: <3/18)	HAI >3/18	<ul style="list-style-type: none"> • Akut gastroenteritisnek megfelelő tünetegyüttes (hányinger, általános gyengeség, hasi fájdalom és/vagy láz, hányás, hasmenés, ízületi, illetve izomfájdalmak) • Szignifikáns csontvelői depresszió (neutrophil <1000/µl) • Hepatotoxicitás • Akut pancreatitis
Biokémiai remisszió	ALT (a felsõ határérték felénél alacsonyabb), AST és IgG (<12 g/l) normál tartományban	AST és ALT >2x ULN 6–12 hónapos kezeléssel és megfelelő adherenciával	

ún. „first pass” effektusának zavara miatt fokozódik annak biológiai hozzáférhetősége, és ezáltal megnõ a gyógyszer által okozott mellékhatások, valamint a v. portae thrombosis kialakulásának valószínûsége (23–25).

Az elsõvonalbeli kezelés megkezdése után a terápiás válasz hatékonyságának lemerése elengedhetetlenül fontos, hiszen ez határozza meg, hogy szükséges-e annak módosítása. A betegek általában 6-12 hónap alatt érik el a teljes biokémiai remissziót, amely függ a betegség súlyosságától és az egyidejûleg fennálló társbetegségektõl. Az elsõvonalbeli szerek lehetséges mellékhatásai, monitorozási és kezelési lehetõségei a 6. táblázatban láthatóak, az elsõvonalbeli kezelésre adott válaszokkal kapcsolatos definíciókat a 7. táblázat foglalja össze (26, 27). A betegek 10-20%-ában különféle okok miatt nem érhetõ el a teljes remisszió.

Elégtelen terápiás válasz esetén AZA-metabolizánszint-mérés (az immunosuppresszív hatásért felelõs 6-tioguanin nukleotidok [6-TGN] és a gyógyszer-toxicitásért felelõs 6-metil-merkaptopurin metabolitok [6-MMP]), illetve tiopurin-5-metiltransferáz (TPMT) polimorfizmusainak és aktivitásának laboratóriumi vizsgálata segítheti a háttér tisztázását (terápiás nonadherencia, AZA-gyógyszermetabolizmus individuális eltérései). Indirekt laboratóriumi jel lehet ezekben az esetekben az AZA-val kezelt betegek normál MCV- (átlagos korpuszkuláris erythrocyta-térfogat) szintje. Non-compliance kizárása után alacsony 6-TGN-szint (<220 pmol/8x10⁸ VVT) esetén az AZA dózisának optimalizálása (2-2,5 mg/ttkg) javasolt. Ha így sem érhetõ el a teljes remisszió, ún. harmadvonalbeli kezelést kell alkalmazni, amely tekintetében az alábbi gyógyszereket találták hatékonyak: kalcineuringátlók (tacrolimus [0,1 mg/kg naponta kétszer], ciklosporin [2 mg/kg naponta kétszer]), és mTOR- (mammalian target of rapamycin) gátló (everolimus [0,75-1,5 mg/nap]), ciklofoszfamid (1-1,5 mg/kg vagy 1 g intravénásan négyhetente) és metotrexát (heti 7,5-15 mg). Harmadvonalbeli terápia részeként a bifikonolát-mofetil (MMF) nem javasolt, mivel nem bizonyult hatékonynak. A harmadvonalbeli kezelésekre vonatkozó iránymutatások azonban kevésbé standardizáltak, és jelentõs különbségek észlelhetõk a klinikai gyakorlatban. Ennek az az oka, hogy az egyes gyógyszereket csak kis esetszámú tanulmányokban vizsgálták, vagy esetsorozatban számoltak be róluk. Az összehasonlító vizsgálatok hiánya miatt, és mivel az alkalmazott kezelésekből egyik sem engedélyezett még, nem lehet határozottan elõnyben részesíteni

egyik immunosuppresszív szert sem a másik szerrel szemben. Az a tapasztalat, hogy ha az elsõ- és másodvonalbeli terápia nem váltott ki megfelelõ immunosuppressziót, a remisszió kiváltásához gyakran szükség lehet kettõs vagy akár hármas immunosuppresszióra is, legalábbis a harmadvonalbeli gyógyszeradás megkezdésének idõszakában. Ugyanakkor a harmadvonalbeli kezelés megkezdésének célja mindig az, hogy a harmadvonalbeli gyógyszer önmagában fenntartsa a remissziót. A gyógyszerválasztás esetén a kezelési kockázat minimalizálása elengedhetetlenül fontos, amelyhez a beteg általános egészségi állapotának felmérése, a testsúly folyamatos kontrollja, a kardiovaszkuláris és a vesét érintõ kockázati tényezõk felismerése, valamint az infekciók megelőzése (oltottsági állapot felmérése és szükséges oltások megadása) szükséges.

A betegek egy másik csoportja a standard kezelésre intoleráns esetek. Az AZA-intolerancia a kezelés megkezdésétõl rendszerint <2 hét alatt alakul ki, idioszinkráziás folyamat, és az alábbiakat foglalja magában: akut gastroenteritisnek megfelelõ tünetegyüttes (hányinger, hányás, általános gyengeség, hasi fájdalom és/vagy láz, hasmenés), ízületi, illetve izomfájdalmak, szignifikáns csontvelõi depresszió (neutrophil <1000/µl), hepatotoxicitás és akut pancreatitis. Az AZA-intoleráns esetekben a 6-mercaptopurinra (6-MP) történõ váltás vagy az MMF adása jön szóba mint lehetséges másodvonalbeli terápiás alternatíva. Teratogén hatása miatt az MMF azonban kifejezetten kontraindikált terhesség vagy családtervezés esetén. Az ajánlott kezdõ dózis 1000 mg/nap (500 mg naponta kétszer), majd fenntartó dózisként 2000 mg/nap javasolt. Az MMF mellékhatásspektruma hasonló az AZA-éhoz, leginkább gasztrointesztinális tünetek (hányás, hányinger, hasmenés), ritkábban fekélyképzõdés, vérzés is elõfordulhat. Immunosuppresszív hatásánál fogva fokozott lehet a fertõzésekre való hajlam. Laboreltérések tekintetében hypogammaglobulinaemiát és neutropeniát okozhat, emiatt az immunoglobulinszintek mellett a vérkép rendszeres ellenõrzése is fontos. Ha neutropenia fejlõdik ki (abszolút neutrofilszám <1,3x10⁹ G/l), megfontolandó az MMF-kezelés teljes megszakítása vagy átmeneti abbahagyása. A másod- és harmadvonalbeli kezelésre szoruló AIH-beteg esetén mindenképpen a korai kapcsolatfelvétel és szakmai konzultáció javasolt szakértõi központtal. A Ritka Májbetegségek Európai Referenciahálózatának (ERN RARE-LIVER) keretein belül nemzetközi szakértõi panel

is bevonható távkonzultációs rendszer (CPMS) használatával. A másod- és harmadvonalbeli kezelés részletes ismertetése meghaladja jelen dolgozat kereteit, így ebben munkacsoportunk korábbi cikkére hivatkozunk (28). Az AIH terápiás algoritmusát a 3. ábra foglalja össze.

Fontos kiemelni, hogy az eddig felsorolt elsõ-, másod-, illetve harmadvonalbeli terápiák nem specifikus immunosuppressziót hoznak létre, azonban az új, innovatív immunterápiák már a szabályozó (regulátor) (adaptív T_{reg}-sejt-terápia; alacsony dózisú IL-2-kezelés) és végrehajtó (effektor) T-sejteket (anti-TNFα: infliximab; anti-IL-12/23: ustekinumab; anti-sIL-6: tocilizumab), valamint a B-sejteket (anti-CD20: rituximab; anti-B-sejt-aktiváló faktor receptor [BAFF-R]: ianalumab) célozzák meg (29).

Speciális betegcsoportok

Súlyos akut hepatitis képében jelentkező AIH (AS-AIH)

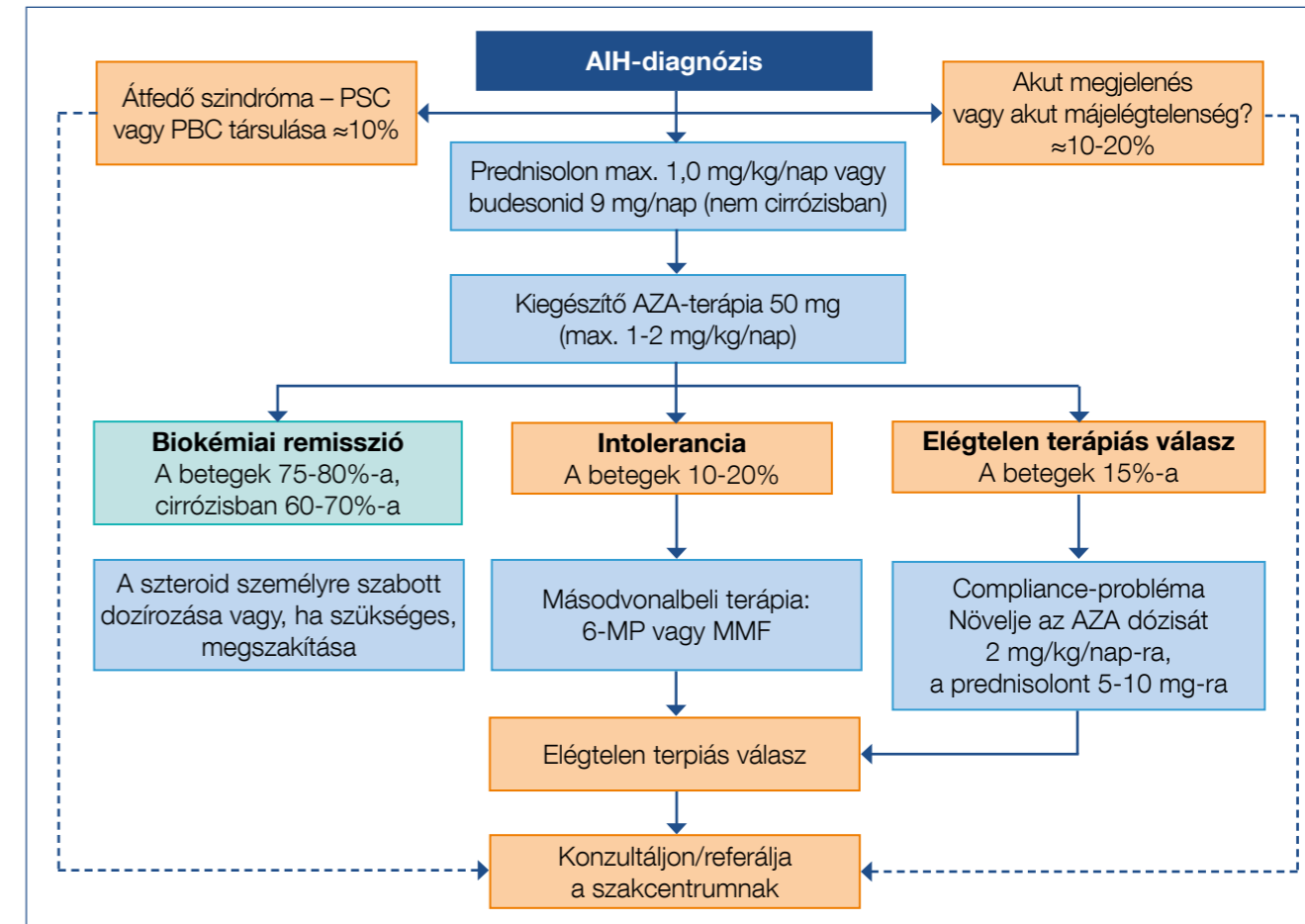
A betegség viszonylag ritka klinikai megjelenési formája a súlyos akut hepatitis képében jelentkező AIH (AS-AIH), amelynek valódi incidenciája és prevalenciája egyelőre

pontos epidemiológiai adatok hiányában nem ismert. A kórkép nehezen felismerhetõ, diagnosztikája kihívást jelenthet még a tapasztaltabb klinikusok számára is. Ezt nehezíti, hogy a kórképnek nincs standardizált, egységesen elfogadott definíciója. *Rahim és munkatársai* nyomán, ha hosszabb ideje fennálló májbetegség kizárható (legyen ez akár krónikus AIH akut fellángolása vagy más etiológiájú májbetegség), az alábbi paraméterek együttes fennállása esetén mondható ki az AS-AIH diagnózis: 1. icterus, 2. coagulopathia (≥1,5) és 3. encephalopathia hiánya. Fontos kiemelni, hogy az idõbeliséget tekintve a véralvadás zavara ebben az esetben 2-6 héten belül követi a sárgaság megjelenését. Az AS-AIH-eseteknek becslések szerint mintegy 50-60%-a progrediál akut májelégtelenségbe (ALF), amelynek az encephalopathia megjelenése az ismertetőjegye (6). Az AIH különbözõ heveny és krónikus megjelenési formáit és összefüggéseit a 2. ábra ismerteti.

A diagnosztika nehézségei a fõként váratlan, akut megjelenésbõl adódnak, amely az atípusos laboratóriumi és szövettani leletekkel együtt nehezítik egy egységesített diagnosztikus kritériumrendszer megalkotását. A pa-

3. ábra: Az autoimmun hepatitis kezelési algoritmus (53)

A remisszióindukcióra alkalmazott szteroidkezelés fokozatos leépítése és a szteroidspóroló szer (általában azatioprin [AZA]) lépcsõzetes emelése régóta alkalmazott klinikai gyakorlat. Az elsõvonalbeli terápia során kulcsfontosságú az immunosuppresszív kezelésre adott válaszreakció felmérése. Ha a beteg megfelelõen reagál (vagyis biokémiai remisszió alakul ki), a szteroid elhagyható. Elégtelen terápiás válasz vagy intolerancia esetén másod-, illetve harmadvonalbeli szerek adása jön szóba.

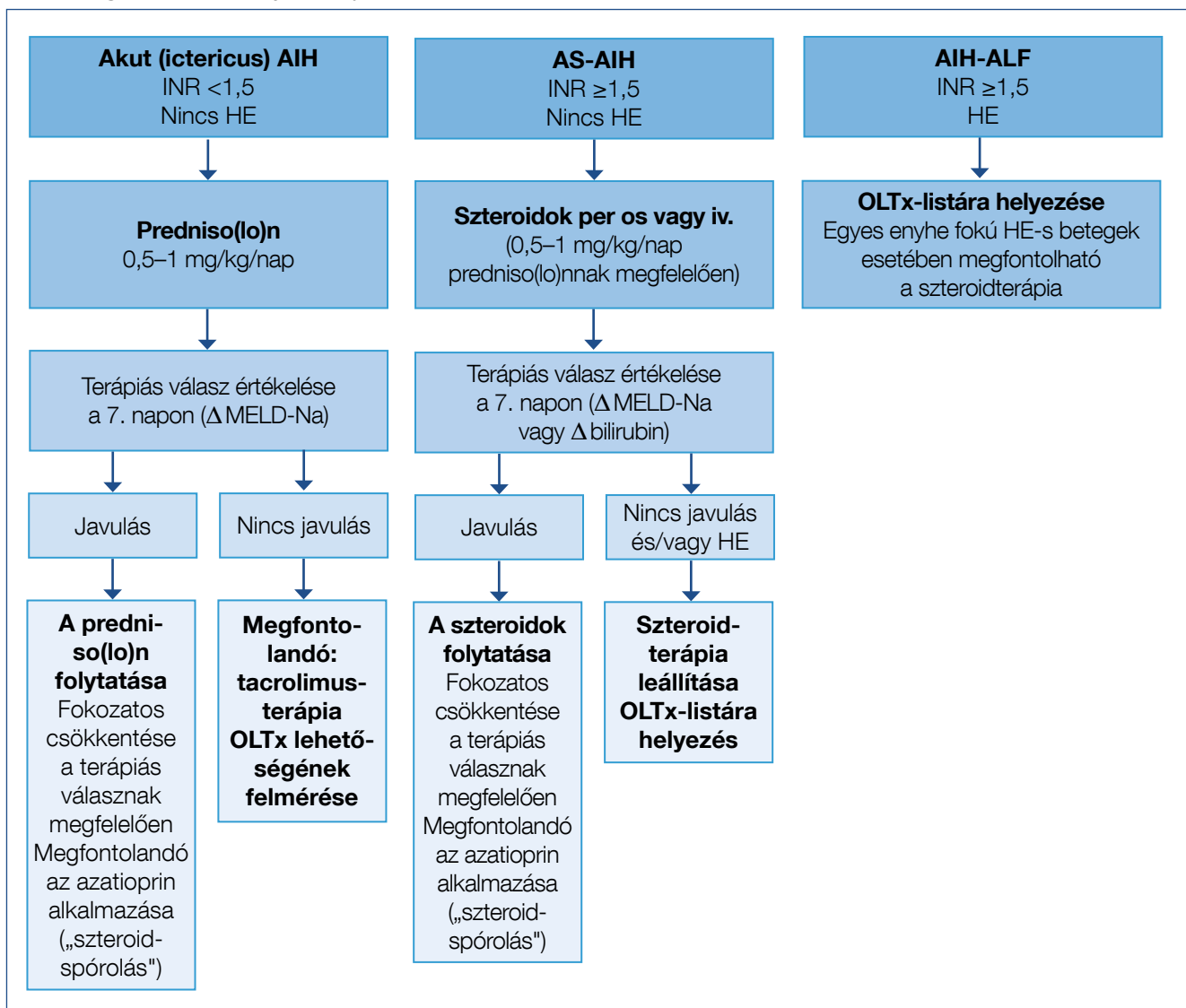


tognomikus jellemzők hiánya miatt az AS-AIH diagnózi-
sa a legtöbb esetben az akut hepatitis egyéb, alternatív
okainak (mint például a DILI és akut vírushepatitisek)
kizárásán alapul (30). A fokozott szakmai figyelemnek
és országokon átívelő szakmai együttműködéseknek
– mint az ERN R-LIVER Program – köszönhetően egyre
gyakrabban (akár az esetek 62%-ában) ismerik fel ismer-
etlen eredetű ALF hátterében az AIH-t (6). A krónikus
lefolyású AIH-t jól tükröző klasszikus diagnosztikus
kritériumok a legtöbb esetben nem alkalmazhatóak
az AS-AIH esetén. Az autoantitest-pozitivitás az esetek
10-40%-ában, míg a hypergammaglobulinaemia 25-
47%-ában hiányozhat (31, 32). A diagnózis felállításának
elengedhetetlen feltétele a máj szövettani vizsgálata,
amely történhet perkután vagy transjugularis májbiop-
szia során nyert mintából vagy *ex vivo*, a transzplantá-

ció során eltávolított májból (30). A hisztológiai minta
értékelését mindenképpen a hepatológia ezen terüle-
tén jártas patológusra érdemes bízni, ugyanis a hisz-
tológiai kép a szerológiához hasonlóan szintén aspeci-
fikus képet mutathat, és vírushepatitisekben, illetve a
DILI-ben talált elváltozásoktól nehezen elkülöníthető.
Az akut AIH-ra jellemző szövettani eltérések elsősorban
a centrilobuláris zónában észlelhetők. Az akut és króni-
kus AIH elkülönítésében fontos szerepe van a fibrózis
kimutatásának, amelyhez speciális festéseket alkalmaz-
nak, ugyanis a posztnekrotikus szövettani elváltozá-
sok is igen hasonló képet adnak (30). Fontos a leletek
értékelése során szem előtt tartani, hogy mind a szer-
ológia, mind pedig a szövettani vizsgálat a betegség
lefolysa során csupán egy pillanatképet mutat, idő és
gyógyszeres kezelés függvényében változhat. Kérdéses

4. ábra: Az akut formában jelentkező autoimmun hepatitis kezelési lehetőségei (6)

A terápia során kulcsfontosságú az első vonalban alkalmazott szteroidokra adott válasz felmérése a kezelés megkezdését követő 7. napon. Ha a terápiás válasz kielégítő, javasolt a szteroidterápia folytatása, ellenkező esetben megfontolandó egyéb immunosuppresszív szerek (pl. tacrolimus) adása, vagy adott esetben a májtranszplantáció mérlegelése. Akut májelégtelenség esetén a transzplantációs centrummal való konzultáció és a beteg várólistára helyezése javasolt.



esetekben a vizsgálatok megismétlése megfontolandó. Szeronegativitás esetén az immunszerológiát 3-6 hónap múlva érdemes megismételni (30). Képzelt vizsgálatok is elősegíthetik a diagnózis felállítását. Hasi ultrahang révén a vaszkuláris etiológia kizárható. Míg a máj CT-vizsgálattal kimutatott volumencsökkenése a szubakut/akut megjelenési forma mellett szólhat. A betegek 65%-ában pedig heterogén hipoattenuált régiókat is igazolhat (30). Összességében elmondható, hogy a jelenleg használatban lévő klinikai pontrendszerek közül egyelőre az IAIHG által kifejlesztett átfogó pontrendszer jobban alkalmazható az akut megjelenésű AIH diagnosztikájában, mint az egyszerűsített forma (33). Kezelés nélkül az esetek mindössze 7-15%-ban várható spontán remisszió. Az elsővonalbeli terápia a krónikus AIH-hoz hasonlóan akut, sárgasággal járó, és AS-AIH-esetekben is kortikoszteroidok adását jelenti, azonban itt kisebb a kezelésre jól reagálók aránya. ALF kialakulása esetén a beteg májtranszplantáció (LT) irányába történő sürgős referálása az első lépés. Kortikoszteroid indítása csak válogatott ALF-betegekben, a haszon és a kockázat mérlegelése mellett, alacsony grádusú HE és szövettani vizsgálat során masszív májnekrózis kizárása esetén jön szóba. Bár az optimális kezdő kortikoszteroid-terápia paramétereinek kidolgozása még várat magára, a jelenlegi ajánlások alapján a 0,5-1 mg/kg/nap dózis az irányadó. Magasabb dózisok, illetve intravénás alkalmazás a per-

os bevittel szemben az eddigi vizsgálatok alapján nem jártak terápiás előnnyel. Tekintettel arra, hogy a folyamat progressziója, ALF kialakulása önmagában fokozza az infektiiv szövödmények kialakulásának valószínűségét, szteroidkezelés indítása után ezek monitorizálására fokozott figyelmet kell fordítani. A kezelés hatékonyságának korai felmérése kulcsfontosságú, amelynek követésére ebben a konstellációban a transzaminázértékek nem alkalmasak. Erre a célra ehelyett a szérumbilirubin-, az INR-, a MELD-Na- (nátriummal korrigált végstádiumú májbetegségek matematikai modellje), az UKELD- (United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease) pontértékek alkalmazhatók (30-33).

Azon betegek esetén, akiknél 7 napos kortikoszteroidkezelés után nem látható állapotjavulás, vagy már felvételkor magas grádusú HE áll fenn – vagyis a folyamat már ALF-be progrediált –, azonnali kapcsolatfelvétel a transzplantációs centrummal, és a beteg mielőbbi várorlistára helyezése javasolt (6). Gyakorlati szempontból a vizsgálatok időigényessége miatt a transzplantációs kivizsgálást már a szteroidkezelés indításával párhuzamosan érdemes elkezdni. Ebben az indikációban végzett LT esetén a túlélési mutatók az eltérő etiológiájú májbetegségekével összevetethetők: az egyéves túlélés 80-94%, ellenben a transzplantációt követő akut és késői kilökődés valószínűsége magasabb. A betegség az LT-t követő évben 8-12%-os, míg 5 év múlva 36-68%-os valószínűséggel

Osmobiotic FLORA

Lehetne a bélflóránk a jóllétünk kulcsa?

Újdonság!



ALLERGÉNMENTES*



Élőflórát tartalmazó étrend-kiegészítő termékcsalád csecsemőknek, gyermekeknek és felnőtteknek.

www.boiron.hu

Osmobiotic Flora Baby
1 hónapos kortól adható cseppek

- 250 millió Bifidobacterium breve BR03 (DSM 16604)
- 250 millió Lactobacillus casei LC03 (DSM 27537)

Osmobiotic Flora Kids
3 éves kortól adható, szájban oldódó málnaízű por

- 1 milliárd Bifidobacterium breve BR03 (DSM 16604)
- 1 milliárd Lactobacillus casei LC03 (DSM 27537)

Osmobiotic Flora
Felnőtteknek adható vízben oldódó por

- 2 milliárd Bifidobacterium animalis subsp. lactis BS01 (LMG P-21384)
- 1 milliárd Lactobacillus casei LC03 (DSM 27537)

Speciális mikrokapszulázási technológia
Megvédi a törzseket a gyomorsavtól

LACTOBACILLUS CASEI LC03^{1,2}

- Helyreállítja a bélrendszer védőrétegének épségét
- Immunmoduláns hatás, immunválasz aktiválása
- Gyulladáscsökkentő hatás

BIFIDOBACTERIUM BREVE BR03^{1,2,4,5}

- A bélflóra egyensúlyának helyreállítása
- A gyulladással immunválasz szabályozása
- A bélnyálkahártya védelme, egyes kórokozók, pl. E. coli gátlása

BIFIDOBACTERIUM animalis subsp. LACTIS BS01⁶

- A béltranszit szabályozása
- Székrekedés okozta panaszok pl. puffadás enyhítése
- A gyomor-bélrendszer komfortérzetének javítása

¹ Bio Lab Research. Immunomodulatory properties of Lactobacillus casei LC03 strain. In-vitro Study- Confidential report² Fanny Lorot. La place des probiotiques dans l'arsenal thérapeutique. Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01410423

² Nicola S. et al. Interaction between probiotics and human immune cells: the prospective anti-inflammatory activity of Bifidobacterium breve BR03. AgroFOOD, 2010; 21 (2): 544-47⁴ Mogna L, Del Piano M, Deidda F, et al. Assessment of the in vitro inhibitory activity of specific probiotic bacteria against different Escherichia coli strains. J Clin Gastroenterol 2012, 46(suppl.1):S29-S32⁵ Mogna L et al. Capability of the Two Microorganisms Bifidobacterium breve B632 and Bifidobacterium breve BR03 to Colonize the Intestinal Microbiota of Children. J Clin Gastroenterol, 2014. Suppl. 1, November/December, Vol. 48, J Clin Gastroenterol, Nov-Dec 2014;48 Suppl 1:S30-4⁶ Del Piano M et al. - The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools. J Clin Gastroenterol, 2010 Sep;44 Suppl 1:S30-4 (Kettősvek, randomizált, placebo-kontrollis megfigyeléses vizsgálat)

⁴ A Probiotikum kifejlesztett egy innovatív, nemzetközi szinten szabadalmaztatott gyártási eljárását (EP 1 869 161 B1 - WO/2007/054989) az allergénmentes probiotikumok gyártására (az 1169/2011/EU rendelet II. melléklete szerinti potenciális allergének mindegyikének kizárásával), melynek során az összes potenciális allergén használatát mellőzik mind a mikrobiotikus törzsekben, mind a késztermék összetételében.



Mert egészsége a legnagyobb tiszteletet érdemi

ÉTREND-KIEGÉSZÍTŐ. NEM HELYETTESÍTI A KIEGYENSÚLYOZOTT, VEGYES ÉTRENDET ÉS AZ EGÉSZSÉGES ÉLETMÓDOT.

visszatérhet, aminek előjelei lehetnek az LT-t megelőző időszakban észlelt magas májenzim- és immunglobulin-szintek, valamint az eltávolított máj szövettani vizsgálata során észlelt, mérsékelt vagy magas gyulladásos aktivitással járó lymphoplasmocytás infiltrátum. A krónikus AIH-val szemben az akut megjelenési forma esetén azonban kisebb az esélye a betegség ismételt kialakulásának. Az akut hepatitis képében jelentkező AIH kezelési lehetőségeit a 4. ábra foglalja össze (30–33).

Az AIH és a terhesség

Az AIH kezelése a terhesség alatt nehéz hepatológiai feladat, egyrészt maga a betegség és az alkalmazott gyógyszerek egyaránt veszélyt jelenthetnek mind az anyára, mind pedig a magzatra. A betegség fellángolása a terhesség alatt ritkább, aminek az áll a hátterében, hogy a terhesség immuntoleranciát indukál a magas ösztrogénszint következtében kialakuló citokinprofil-eltolódás miatt. Ugyanakkor a posztpartum időszakban gyakrabban lehet számítani erre, ami az anyai immunrendszer rekonstitúciójával magyarázható. A posztpartum időszakban ezért a májenzimek szoros monitorozása szükséges, főként az első 3 hónapban. Ismert a terhesség alatt újonnan manifesztálódó AIH is. Az intrapartum időszakban a betegség fellángolása >20%, míg a posztpartum időszakban akár 30-50% is lehet (34). A terhesség kedvező kimenetelének (mind az anyai, mind a magzati szempontokat tekintve) legfontosabb meghatározója a betegség megfelelő gyógyszeres kontrollja a prekoncepcionális időszakban. A legkedvezőbb az, ha már a tervezett terhesség előtt a betegség remiszióba kerül, és még nem alakult ki májcirrózis és portális hipertenzió (35). Ha azonban a terhességet megelőző időszakban a betegség remissziója nem érhető el, számítani kell annak kedvezőtlen kimenetelére (magzat elvesztése vagy koraszülés) (36, 37). Egy tanulmány szerint továbbá az anti-SLA/LP és anti-Ro antitestek jelenléte (SSA) is a terhesség kedvezőtlen kimenetelének kockázati tényezői (38).

A legfontosabb feladat tehát, hogy már a fogantatás előtt elérjük a betegség megfelelő kontrollját. Fontos, hogy a beteg kellő tájékoztatást kapjon arról is, hogy a gyógyszeres kezelés elhagyása a terhesség során az AIH fellángolásának fontos kockázati tényezője. A terhesség alatti betegségaktiválódás egyik fontos oka a gyógyszeres kezelés önkéntes felfüggesztése. Az AIH terhesség alatti kezelésével kapcsolatosan nagyszámú, átfogó tanulmányok nem állnak rendelkezésre, ugyanakkor a gyulladásos bélbetegségekben az AZA terhesség alatti használata során (3000 terhesség alatti AZA-expozíció) koraszülésről, alacsony születési súlyról vagy kongenitális malformációkról nem számoltak be, ami alapján az AZA biztonságosnak tartható (39). A terhesség során a korábbi kezelés folytatása (prednison és/vagy azatioprin) javasolt elsősorban (stabil immunosuppresszív kezelés) (40). Az AIH megfelelő gyógyszeres kontrollja jóval több előnnyel jár, és ellensúlyozza azt a minimális kockázatot, amivel a prednison vagy az AZA szedése jár terhesség alatt. Az MMF

alkalmazása azonban tilos, mert kongenitális malformációk kialakulásához vezet (16). Ha az AIH fellángol, annak konvencionális kezelése javasolt, prednisonkezelés újraindítása vagy a dózis emelése (29, 34).

A nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) és a nem alkoholos steatohepatitis (NASH)

Ismert, hogy a máj-autoantitestek előfordulási gyakorisága NAFLD/NASH betegek esetén 12-48%. Ugyanakkor a NAFLD/NASH betegekkel foglalkozó klinikai tanulmányok nem feltétlenül vizsgálták az összes AIH-asszociált szerológiai antitestet, vagy alkalmazták az egyszerűsített IAIGH pontrendszert a diagnosztika során. Nem értékeltek minden esetben azt sem, mennyi azoknak a betegeknek az aránya, akikben az AIH lehetséges hisztopatológiai jellegzetességei is jelen vannak (41).

Nem ismert a diagnosztizált AIH-betegek körében a NAFLD/NASH előfordulási gyakorisága, valamint a betegség lefolyására és a gyógyszeres kezelés hatékonyságára gyakorolt hatásuk sem. Egyéb autoimmun betegségekben ismert, hogy az obesitas rontja a betegség lefolyását és a gyógyszeres kezelésre adott választ (42). Citokróm P450 2D6 egérmódelben az AIH súlyosságát a NAFLD együttes jelenléte fokozta (43). Autoimmun hepatitises betegekben ez idáig mindössze egyetlen, kis esetszámú, retrospektív tanulmány vizsgálta az egyidejűleg fennálló NASH/NAFLD hatását, és azt találták, hogy a NASH jelenlétekor gyakoribb az előrehaladott betegség (de a NAFLD esetén nem), a kedvezőtlen kimenetel, és rosszabb a túlélés (44).

Májcirrózis

Az újonnan felfedezett AIH-esetek mintegy 30%-a már cirrózisba progrediált, és rossz prognózissal társul. Ezen esetekben a szubklinikus betegség már hónapokkal, akár évekkel korábban fennáll. Kompenzált májcirrózis esetén (ascites és nyelőcsővarix-vérzés hiánya) alkalmazható a standard kezelés, azonban az AZA dózisát redukálni kell, különösen, ha leukopenia is jelen van (fehérvérsejtszám <4 G/l). Az AZA indítása előtt fontos tesztelni a TPMT enzim működését. Dekompenzált májcirrózis esetén a kockázat/előny megfontolás alapján a beteg szteroidot vagy egyéb immunosuppresszív szert ne kapjon. Ez alól csak az képez kivételt, ha a szövettani vizsgálat során a májban aktív gyulladás látható. A szteroidkezelés mellett a szepszis kialakulásának kockázata fokozott, ugyanakkor nem kizárható a májtranszplantáció szükségességének idejét (45). A fertőzések kialakulása pedig májcirrózisban jelentősen növeli a halálozást (46). Dekompenzált májcirrózisban, mint ahogyan egyéb etiológia esetén is, a portális hipertóniához kapcsolódó szövődmények szűrése és kezelése és kontraindikáció hiányában májtranszplantációra való mihamarabbi felkészítés az elsődleges feladat. Fontos a hepatocelluláris karcinóma (HCC) rendszeres szűrése is 6 havonta elvégzett hasi ultrahanggal, amely kiegészíthető szérumszulfoprotein- (AFP-) vizsgálattal is. Ha a HCC kialakul, szintén elsődlegesen májtranszplantáció javasolt (47).

Az AIH-betegek 10-20%-ában válik szükségessé májtranszplantáció az élet folyamán. Az AIH miatt végzett májtranszplantáció esetén az 5 éves túlélés jó, mintegy 73% (48). Az AIH visszatérése nagyjából 20% (49). A szérumantitestek májtranszplantáció után nem megbízhatóak a diagnózis felállításában, a májszöveten azonban mutatja az AIH jellegzetességeit. A transzplantációt követően visszatérő AIH kezelése túlmutat a jelen összefoglalón.

Hangulatzavar

A fáradtság és a depresszió gyakoribb társulása az AIH-hoz jól ismert jelenség, és a betegség egyik extraintesztinális manifesztációjának tartják. Kialakulásában egyrészt szerepük lehet a különféle citokineknek, másrészt pedig a betegség szisztémás gyógyszeres kezelésének következményei (különösképpen a szteroidok alkalmazása esetén) (50). Egyelőre nem tisztázott, hogy más, krónikus májbe-

tegségekhez hasonlóan (mint pl. HCV-fertőzés vagy PBC) a májbetegség által indukált központi idegrendszeri eltérések szerepet játszanak-e (41).

Összefoglalás

Az AIH egy ritka, főleg középkorú nőket érintő, ismeretlen eredetű megbetegedés. A kialakulás oka és mechanizmusa a mai napig nem pontosan ismert, a tudomány jelenlegi állása szerint a genetikailag hajlamos egyéneknél egy ismeretlen trigger hatására toleranciavesztés alakul ki bizonyos májantigénnel szemben, ami immunválaszt generálva vezet a betegség kialakulásához. A kórkép diagnosztikája és kezelése is kihívásokkal teli feladat, amely sokszor a tapasztaltabb hepatológusok számára is nehézséget okozhat. A pontos diagnózis felállítása nagy körültekintést igényel, mert kezelés nélkül a folyamat rövid időn belül cirrózisba progrediálhat, és

Rövidítések

- › 6-MP = 6-merkaptopurin
- › 6-MMP = 6-metil-merkaptopurin
- › 6-TGN = 6-tioguanin-nukleotidok
- › AASLD = Amerikai Májkutató Társaság/ American Association for the Study of Liver Diseases
- › ACLF = krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség
- › AFP = alfa-fetoprotein
- › AIH = autoimmun hepatitis
- › ALF = akut májelégtelenség
- › ALP = alkalikus foszfatáz
- › ALT = alanin-aminotranszferáz
- › AMA = antimitokondriális antitest
- › ANA = antinukleáris antitest
- › Anti-gp210 = gp210 elleni antitest
- › anti-LC = májcitoszol elleni antitest
- › anti-LKM = máj-vese mikroszóma elleni antitest
- › Anti-SLA/LP = szolubilis májantigén/ máj-pancreas antigénellenes antitest
- › Anti-sp100 = sp100 elleni antitest
- › ARLD = ritka autoimmun májbetegségek
- › AS-AIH = akut súlyos autoimmun hepatitis
- › AST = aszpartát-aminotranszferáz
- › AZA = azatioprin
- › BAFF-R = B-sejt-aktiváló faktor receptorn
- › CD = cluster of differentiation
- › CT = computer tomográfia
- › CPMS = Clinical Patient Management System
- › DILI = gyógyszer indukálta májkárosodás
- › EASL = Európai Májkutató Társaság/ European Association for the Study of the Liver
- › ELISA = enzimhez kapcsolt immunoszorbens vizsgálat
- › F-aktin = filamentózus aktin
- › GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz
- › GPT = glutamát-piruvát-transzamináz
- › HAI = szövettani aktivitási index
- › HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}
- › HCC = hepatocelluláris karcinóma
- › HCV= hepatitis C vírus
- › HE = hepatikus encephalopathia
- › HEp-2 = humán epitheliomasejt
- › HLA = humán leukocita antigén
- › IAIHG = Nemzetközi Autoimmun Hepatitis Társaság/ International Autoimmun Hepatitis Group
- › IFT = immunfluoreszcens teszt
- › Ig = immunglobulin
- › INR = International Normalized Ratio/Nemzetközi Normalizált Ráta
- › iv. = intravénás
- › LT = májtranszplantáció
- › MCV = átlagos korpuszkuláris erythrocyta-térfogat
- › MELD-Na = nátriummal korrigált végstádiumú májbetegségek matematikai modellje
- › MF = mikrofilamentum
- › MMF = mikofenolát-mofetil
- › mTOR = emlős rapamicin célpont/ mammalian target of rapamycin
- › NAFLD = nem alkoholos zsírmáj
- › NASH = nem alko-holos steatohepatitis
- › OLTx = ortotopikus májtranszplantáció
- › p-ANCA = perinukleáris mintázatot mutató antineutrofil citoplazmatikus antitest
- › PBC = primer biliáris cholangitis
- › PSC = primer szklerotizáló cholangitis
- › SMA = simaizom elleni antitest
- › TPMT = tiopurin-S-metiltranszferáz
- › TNF-α = tumor nekrosis faktor alfa
- › UKELD = United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease
- › ULN = felső határérték
- › UV = ultraviola
- › VGT = vaszkuláris/glomeruláris és tubuláris mintázat
- › VVT = vörösvértest
- › WB = Western blot

ennek talaján akár életet veszélyeztető májelégtelenség alakulhat ki. A diagnózis részét képezi a laborleletek (amelyek a legtöbb esetben főként a GPT és a GOT emelkedése) és az autoimmun szerológia áttekintése. Itt külön figyelmet érdemel az autoantitestek meghatározására alkalmazott eszközök (IFT, ELISA), illetve az autoantitestek titerének és mintázatának értékelése, amelyek adott esetben segíthetik a pontos diagnózis felállítását. A májbiopszia kötelező a diagnózis kimondásához, az autoimmun hepatitisre jellemző hisztológiai kép értékelése tapasztalt, a hepatológia területén jártas patológus szakértelmét igényli. A speciális betegcsoportok (úgy mint az AS-AIH, a terhesség, az NAFLD, a NASH és a máj-

cirrózis) külön figyelmet érdemelnek mind a diagnosztika, mind a terápia szempontjából. A diagnózis megállapítása után a kezelést mihamarabb meg kell kezdeni. A standard terápiára (a szteroidra és az AZA-ra) a betegek 80%-a jól reagál. Mivel a betegség lefolyás során gyakori a relapszus, adott esetben a terápiát élethosszig kell alkalmazni, amire fontos felhívni a betegek figyelmét a jobb adherencia érdekében. A másod- vagy harmadvonalbeli terápiát igénylő betegek speciális centrumba irányítandók. Bár ma még a kórkép kezelése kihívásokkal teli, remény van arra, hogy a jövőben az AIH-ban szenvedő betegek esetén májtranszplantációra már nem lesz szükség.

Irodalom

1. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 18017. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.17>
2. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993; 18(4): 998–1005. <https://doi.org/10.1002/hep.1840180435>
3. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31(5): 929–38. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(99\)80297-9](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80297-9)
4. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48(1): 169–76. <https://doi.org/10.1002/hep.22322>
5. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48(5): 1540–8. <https://doi.org/10.1002/hep.22513>
6. Rahim MN, Liberal R, Miquel R, Heaton ND, Heneghan MA. Acute Se-

vere Autoimmune Hepatitis: Corticosteroids or Liver Transplantation? Liver Transpl 2019; 25(6): 946–59. <https://doi.org/10.1002/lt.25451>

7. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cançado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol 2004; 41(4): 677–83. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.08.002>
8. Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, Schramm C. Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease-Clinical and Diagnostic Relevance. Front Immunol 2018; 9: 609. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00609>
9. Galaski J, Weiler-Normann C, Schakat M, Zachou K, Muratori P, Lampalzer S, et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing. J Hepatol 2021; 74(2): 312–20. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.032>

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



EREDMÉNYES BÉLTISZTÍTÁS, SIKERES VIZSGÁLAT¹

- Diagnosztikai beavatkozások előtti béltisztításra²
- Beavatkozás idejéhez időzített egyszerű adagolási módok²
- Kombinált, potens kimosó hatást fejt ki²
- Jól tolerálható^{3,4}
- Idősebb korban is biztonságosan alkalmazható⁴
- Kellemes, citromos ízesítésű⁵

KIZÁRÓLAG
ORVOSI RENDELVÉNYHEZ
KÖTÖTT GYÓGYSZER (V).



150 ml

150 ml

CitraFleet por belsőleges oldathoz 2x tasak (OGYI-T-22498/01) Hatóanyagok tasakonként (15,08 g): nátrium-pikosulfát 10,0 mg, könnyű magnézium-oxid 3,5 g, vízmentes citromsav 10,97 g, ATC kód: A04AB58. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Casen Recordati S.L., Spanyolország. Magyarországi kizárólagos forgalmazó: Goodwill Pharma Nyrt. 6724, Szeged, Cserny M. u. 32. Tel.: +36 62 643 571. A CitraFleet por belsőleges oldathoz 2x tasak

kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Amennyiben termékünk alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@goodwill-pharma.com e-mail címen vagy a +36 30 222 2763 telefonszámon. Referenciák: 1. Froehlich F, Wietlisbach V, Govers J-J, Burnand B, Vaider J-P. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study.

Gastrointestinal Endoscopy 2015; 61: 378–384.
2. CitraFleet por belsőleges oldathoz alkalmazási előírata (OGYI/39151/2014) 3. Prados R, D Vara, JM Gonzalez, O Perez, MDC Martinez, PF Joya, H Marcos, R Acosta, A Alvarez, J Molina. Alteraciones hidroelectrolíticas tras la preparación para la colonoscopia con picosulfato sódico/citrato de magnesio y polietilenglicol en pacientes mayores de 60 años. Endoscopy 2014; 46 - P. 030. 4. Bor R et al. Efficacy, tolerability and safety of a split-dose bowel cleansing regimen of magnesium citrate with

sodium picosulfate - a phase IV clinical observational study. Rev Esp Enferm Dig. 2021; 113(9):635-642
5. Von R. Schrin-Sokhan, C. Trautwein. Koloskopie-vorbereitung. Gut Vertragliches Kombinationspräparat in Deutschland Neu Zugelassen. MMW-Fortschritte der Medizin Originalien Nr. 1/2009 (151. Jg). S.34–38 Dokumentum lezárva: 2023.01.31. <https://doi.org/10.1007/s00123-010-0263-1>



Részletes információk:
https://oggyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=67646

Regiszterek a gasztroenterológiában

Buzás György Miklós dr.^{1,2}

¹Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KKNP Kft., Gasztroenterológia, Budapest; ²MEDOC Egészségközpont, Budapest
Correspondence: drbgym@gmail.com

Az utóbbi időben a regiszterek értékes adatbázisai lettek a diagnosztikai és terápiás módszerek kiértékelésének. Az első orvosi regisztereket a 20. század elején hozták létre, ezek az onkológiában terjedtek el. A regiszterek létrehozásának módszertanát mind nemzetközileg, mind magyarul kidolgozták. A Transzlációs Medicina Központ honlapján 23 regiszter adatai olvashatók. Egyes regiszterek igen aktívak (akut és krónikus pancreatitis, ERCP, hepatitis), eredményeiket hazai és nemzetközi folyóiratokban közzé tették, számos regiszter azonban inaktív. A szerző a 10 éves tapasztalata alapján beszámol a *Helicobacter pylori* kezelésének európai regisztere feltöltésében való részvételéről. A regiszter nemzetközi közleményekben kimutatta az európai eradikációs módszerek heterogén jellegét, a gyógyszerfelírások időbeli tendenciáit és a leggyakoribb hibákat: mindezek beillesztése a gyakorlatba a betegek jobb ellátásához vezethet. Ez azonban egy igen lassú folyamat.

KULCSSZAVAK: gasztroenterológia, *Helicobacter pylori*, regiszter

Registries in gastroenterology

Registries have recently emerged as valuable databases reflecting the actual results and time-trends of diagnostic and therapeutic methods. The first medical registries were constructed at the beginning of the 20th century, mainly in oncology. The requirements of a successful medical registry were worked out both on a national and international level. The Centre of Translational Medicine has 23 listed registries running. Some of them are very active (hepatitis, pancreatic diseases, ERCP), publishing their results in the national and international journals, while the activity of others is rather weak. The author presents his 10 years experience as a national coordinator of the European Registry on *Helicobacter pylori* management, resulting in many publications showing heterogeneous nature of the continental eradication results, time trends of prescriptions practices and common mistakes in treating the infection, which, if implemented in practice, will lead to improved patient care. This is, however, a very slow process.

KEYWORDS: gastroenterology, *Helicobacter pylori*, registry

A bizonyítékokon alapuló orvoslásban a diagnosztikai és terápiás módszereket konszenzusok szabályozzák: ezeket az RKT-k, minőségi metaanalízisek és rendszeres áttekintések alapján fogalmazzák meg. A konszenzusok beágyazódása a gyakorlatba többéves folyamat, és mire sikerül, az ismeretek gyarapodása révén jön az új irányelv. Ezekben előtérbe került a kollektív tapasztalat, és háttérbe szorult az egyéni szakértelem, így az lett az evidencia utolsó, leggyengébb fokozata (1). Sem az RKT-k, sem a metaanalízisek nem fedik le a vizsgálatok és kezelések teljes spektrumát,

ezért olyan módszereket kerestek, amelyek ezt áthidalják, így az orvostudományban is elterjedtek a regiszterek.

A *regiszter* szó a latin *regestrum* kifejezésből származik, és többértelmű: mai jelentéseit az 1. ábrán tüntetjük fel (2). A szótári jelentés mellett van számítástechnikai jelentése is, ahol általános és feladatokra dedikált regisztereket tartalmaznak. A magyar nyelvben a *regiszter* szó 1602-ben jelent meg, a német *Register* átvételével, ennek forrása a latin *registrum/regestrum* (3). Az angol nyelvben a *register* szó 1390-ben jelent meg (4).

1. ábra: A regiszter kifejezés jelentése (2)

regiszter [ë-ë v. e-e] főnév -t, -ek, -e [ë, e]

1. Vmilyen könnyen áttekinthető elv szerint rendezett, leggyakrabban betűrendes jegyzék, (név-, tartalom- v. tárgymutató; lajstrom. **Megnézi, összeállítja** a regisztert. || a. <jegyzék-szerű könyv, füzet (szótár, telefonkönyv, címjegyzék stb.) v. kartoték lapjainak szélén> a csoportosítás szempontjait, alapját feltüntető szók v. ábécé-rendben levő betűk a keresés megkönnyítésére. **Betűrendes** regiszter.
2. (**nyomdászat**) <Nyomtatványban, könyvben> a sorok, ill. a tükör egymást fedő, pontos elhelyezése a lapokon, ill. oldalakon.
3. (**zene**) <Orgonán, harmóniumon> azonos hangszínű sípok sora; játék. **Bekapcsolja az összes** regisztert; **halk** regiszterekkel **játszik**. || a. Ezeknek bekapcsolására, megszólaltatására való fogantyú, gomb v. billenő lapocsk. **Benyomja, kihúzza** a regisztert.
4. (**zene**) Az énekhang különféle fekvése: magassága v. mélysége és ebből eredő hangszínbeli jellege. **Szopránja a mélyebb** regiszterben **is csengő**. **Halkan dúdolgatta az ismerős melódiákat, különösen midőn a kar a mélyebb regiszterekben működött.** (Krúdy Gyula)

Szösszetétel(ek): regiszterfogantyú, regisztergomb. regiszteres.

Az első regisztereket egyházi nyilvántartás céljából alkották meg (születés és halál, családi adatok, birtokviszonyok feljegyzése). Mivel a korabeli írásbeliség igen korlátozott volt, a regisztereket egyházi személyek vezették. Az egyik legrégebbi nyelvemlék az ún. Várad regestrum (Regestrum Varadiense), amelyet *Ányos mester* (Anianus) latin és magyar nyelven vezetett 1217–1235 között, és 43 vármegye, 711 helység és 2500 személy nevét tartalmazza (http://hu.wikipedia.org/wiki/V%C3%A1radi_regestrum; csatlakozva: 2022. 12. 08.).

A regisztereknek jelentős irodalmuk van: a *registry* keresőszóra a Pubmedben 230 317, a „registry AND gastroenterology” keresésre 5316 találatot eredményezett. Az Embase adatbázisban ugyanezekre 288 739, illetve 11 457 közlemény található. A „registry AND Hungary” 1233, a „registry AND Hungary AND gastroenterology” keresésre 73 dolgozatot azonosítottam (<http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>, csatlakozva: 2022. 11. 23.). A regiszterek a gasztroenterológia minden területét átfedik: csak az ún. ritka betegségekről (prevalencia < 5/10 000 lakos) Európában 750 regiszter létezik (5).

A betegségek rendszeres regisztrálása az onkológiában kezdődött, miután a 19. század második felében sikerült a daganatok szövettani osztályozása. Az angolszász regiszterek után 1903-ban *Dollinger Gyula* (1849–1937) vezetésével a Budapesti Királyi Orvosegyesület Rákellenes Bizottsága az adatgyűjtést a Központi Statisztikai Hivatalra bízta, ahol 5122 orvost kértek fel részvételre, de az adatszolgáltatás csak 30%-os volt: ez mindmáig a regiszterek gyenge pontja. A statisztikai adatok sokáig boncolási eredményeken alapultak, így az igazolt daganatok száma magasabb volt, mint a klinikailag jelentett esetek aránya (6).

Az Egyesült Államokban 1926-ban a Yale Egyetem kórházában hozták létre az első rákregisztert, 1956-ban

dolgoztak ki kórházi alapú országos regisztert. 1973-tól létezik a SEER program, amely az amerikai nemzeti rákregiszternek tekinthető (https://en.wikipedia.org/wiki/Cancer_Registry, csatlakozva: 2022. 11. 08.). Magyarországon a Nemzeti Rákregiszter 1999-től működik.

A gasztroenterológiában az első regisztert 1924-ben hozta létre *Cuthbert Esquire Dukes patológus* (1890–1977) és *John Percy Lockhart-Mummery sebész* (1875–1957) az 1835-ben alapított londoni St. Marks kórházban, amely a vastagbél-polipokat tartotta nyilván, és azóta is folyamatosan vezetik. A regisztert kezdetben adományokból, ma már az NHS és az angol Rákkutató Intézet révén tartják fenn. *Cuthbert* 1932-ben dolgozta ki a colorectalis rák első patológiai osztályozását és olyannyira behatóan foglalkozott a sztómát viselő betegek életminőségével, hogy otthonukban látogatta őket: ez ma már nem szokás (7). Magyarországon a polyposisregiszter létrehozását 1987-ben kezdeményezte *Czeizel Endre genetikus* (1935–2015) és *Ritter László sebész-proktológus* (8), hivatkozva a géndiagnosztika fejlődésére: javaslatukat tett nem követte.

A regiszterek létrehozásának, kitöltésének és gondozásának módszertanáról több dolgozat és egy metaanalízis született. A regiszterek létrehozásának alapvető feltételeit az alábbiakban határozták meg (9, 10):

- A regiszter tervezése az ún. intézőbizottság feladata: ebben a szakmát képviselők mellett a betegek képviselője is részt vesz. A bizottság felelős a regiszter tervezéséért, adatfeltöltéséért, ellenőrzéséért és az anyagi források biztosításáért.
- A regiszter célkitűzéseinek világos meghatározása (a betegség ellátásának monitorozása és javítása, irányelvek kidolgozása, epidemiológiai adatok rögzítése, a változások kiértékelése, a beavatkozások eredményességének elemzése).

- A finanszírozás egy regiszter működésének sarkalatos pontja: származhat a helyi egészségügyi hatóságoktól, a gyógyszeripartól, szakmai szervezetektől, adományokból, alapítványokból, adatrögzítési és fejlődésközpontoktól. A regiszterek általában több forrásból működnek.
- Országos és nemzetközi kapcsolatok (szervezeti, egyetemi, gazdasági) létesítése, kapcsolattartás más regiszterek vezetőivel/szervezőivel: ez utóbbi lehetővé teszi a nemzetközi állásfoglalások, irányelvek, konszenzusok kidolgozását.
- Az adatfeltöltés történhet retrospektíven, több előző kisebb regiszter adatainak átvételével, az utóbbi időben az internetalapú, elektronikusan feltölthető, prospektív regisztereket tekintik mértékadónak. A feltöltés biztosítására felhasználóbarát programokat kell készíteni. Javasolják az országos (nemzeti) regiszterek létrehozását: ez ritkán valósul meg, kivéve a híresen pontos skandináv regisztereket (10).
- Az adatfeldolgozást központilag javasolt végezni. Az adatszolgáltató centrumoknak törekedniük kell az adatok pontosságára, a központnak időszakos visszajelzést kell adnia az adatokról, a hiányzó adatok pótlásáról.
- A központi adatokról éves jelentésben kell beszámolni, és törekedni kell az eredmények közzétételére: ez hozzájárulhat a betegellátás minőségének javulásához és a mortalitás csökkentéséhez, és szervesen kiegészítheti az RKT-k adatait.
- Az adatfeltöltés számos nehézségbe ütközhet. Az adatszolgáltatás önkéntes jellege nem teljes adatokhoz és a szövegműveletek, mellékhatások jelentésének elmulasztásához vezethet. Ez utóbbi származhat abból is, hogy a beteg nem jelzi a történést. Hosszú időtartamú követés a többszörös orvos és/vagy intézetváltás révén okozhat nehézséget. A finanszírozás elégtelensége jelenti a legfajszínűbb problémát.
- A fentiek mellett a regisztereknek számos szakmai, betegjogi, adatvédelmi és publikációs etikai követelményeknek kell megfelelniük: ezek részletes leírása meghaladja e közlemény céljait.

Hazánkban *Hegyi Péter professzor úr és munkacsoportja* dolgozta ki a regiszterek létrehozásának módszereit: ez megtalálható a Transzlációs Medicina Központ honlapján (<https://tm-centre.org>, csatlakozva: 2022. 12. 02.). A Transzlációs Medicina Központ honlapján felsorolt gasztroenterológiai regiszterek adatait az 1. táblázatban foglaltam össze. A regiszterekből a pancreas be-

1. táblázat: A magyarországi gasztroenterológiai regiszterek adatai*

Engedély éve	Regiszter neve	Adatszolgáltató centrumok száma	Regisztrált betegszám
2011	Hepatitisregiszter ¹	43	21 052 (teljes esetszám), 13 836 eset (elektronikus)
2012	Magyar CF Regiszter ²	21	588
2018	Cisztás fibrózis	1	112
2016	Cöliákia	6	309
2012	Akut pancreatitis	25	3843
2016	Autoimmun pancreatitis	5	15
2012	Krónikus pancreatitis	18	1091
2012	Pancreasrák	16	991
2012	Pancreas szolid tumor	1	144
2018	Nyelőcsőrák	1	28
2016	ERCP	8	4528
2016	NASH/NAFLD	3	14
2021	Achalasia	1	7
2018	Wilson-kór ³	2	Nincs adat
2018	IBS	1	3
2017	IBD	7	274
2020	Pancreas cisztás elváltozások	1	5
2019	Walled-off pancreas necrosis regiszter	2	19
2019	Autoimmun májbetegségek	Nincs adat	Nincs adat
2019	Gasztrointesztinális vérzések	2	1083
2018	Dekompenzált májcirrózis	Nincs adat	Nincs adat

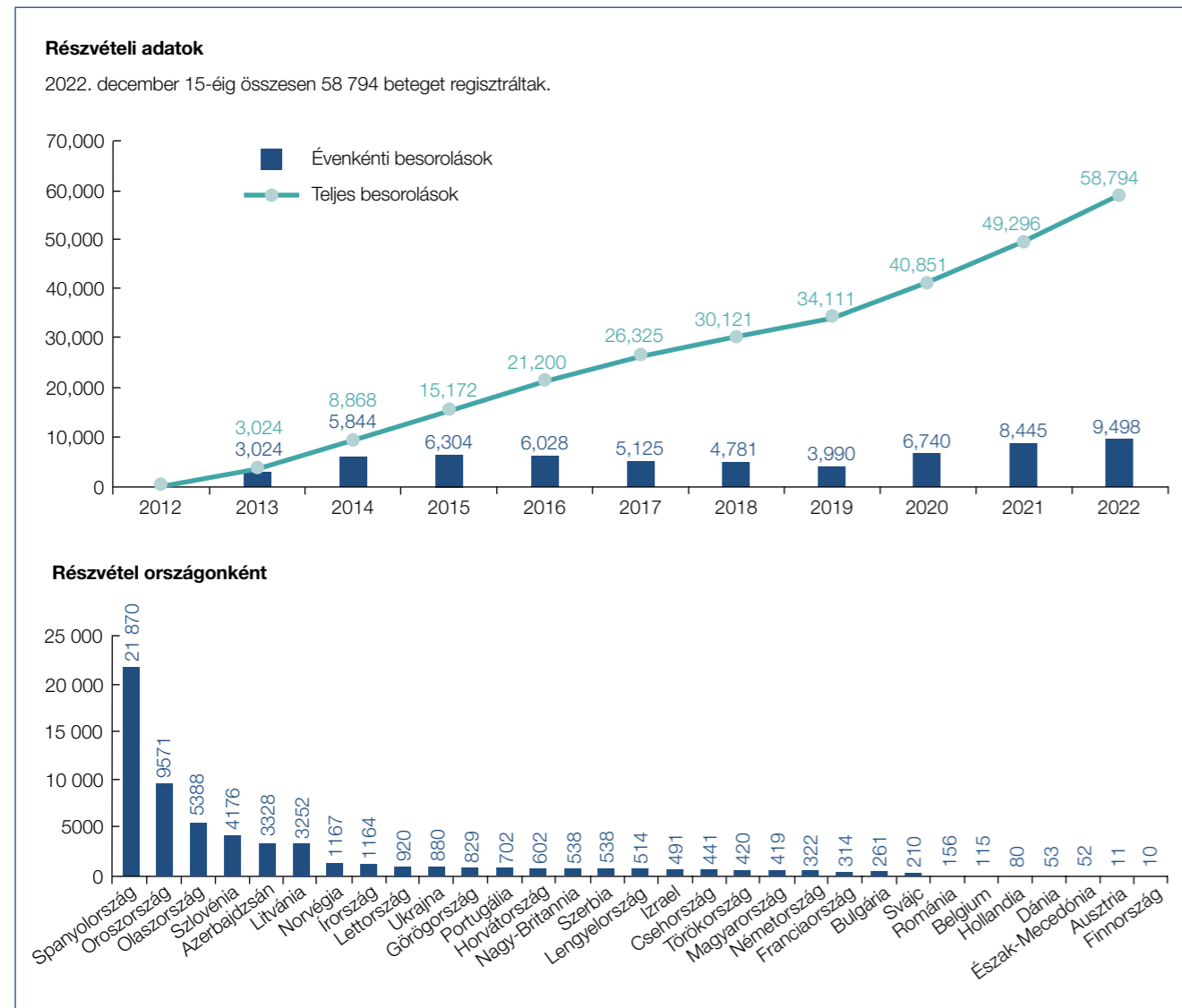
* Egyes adatokat a TMK Betegregiszter Koordinációs Csoportja szolgáltatott.

¹ A hepatitisregiszter nem szerepel a honlapon. Az adatokat *dr. Szalay Ferenc* és *dr. Mézes István* szolgáltatotta.

² Nem szerepel a TMK honlapján.

³ A Wilson-regiszter nem működik, az I. Belyógyászati Klinika hepatológiai rendelésén nem regiszter jelleggel 220 beteget tartanak nyilván (*dr. Szalay Ferenc* közlése).

2. ábra: A *Helicobacter pylori* kezelésének európai regiszterének adatai 2012–2022 között (Newsletter HpEuReg, 2022. december)



tegségeiben hazai (11–14) és nemzetközi tanulmányok születtek, hozzájárulva a hasnyálmirigy betegségeinek bizonyítékokon alapuló diagnózisához és kezeléséhez (15–17). Az ERCP adatai alapján az endoszkópos regiszterek hasznosak a beavatkozás minőségi mutatóinak kiértékelésében – amelyre a nyers kórházi adatok nem alkalmasak (18). A regiszter adatai szerint akut biliaris pancreatitisben az ERCP végzése nehezebb, és nagyobb jártasságot követel, mint az akut cholangitisben végzett vizsgálat (19).

Több regiszterben azonban az esetszám – ismerve az egyes betegségek hazai incidenciáját – olyan alacsony, hogy abból sem következtetés nem vonható le, sem közlemény nem írható, így az eredményeket csak a közvetlen résztvevők ismerhetik. A jövőben tenni kellene a regiszterek naprakész feltöltéséért és az adatok közzétételéért a mindennapi gyakorlat számára, egyébként a tetemes munka nem válik ismertté. Az inaktív regiszterek megszüntetése ajánlatos, mert internetes jelenlétük félrevezető.

A *Helicobacter pylori* kezelésének európai regisztere

2012-ben az EHSZG vezetőségének kezdeményezésére (Javier P. Gisbert, Francis Mégraud, Bordeaux, Colm O'Morain, Dublin) létrehozták a *Helicobacter pylori* kezelésének európai regiszterét (Hp-EuReg). A regiszter vezetési központja a madridi La Princesa egyetemi klinika gasztroenterológiai osztálya, vezető kutatója Javier P. Gisbert professzor, mellette projektmenedzser, koordinátor, informatikus-biostatistikusok működnek. A regiszter protokollja megfelelt a Helsinki nyilatkozat előírásainak, és megkapta az egyetem és a lokális tudományos bizottság engedélyét a prospektív, beavatkozással nem járó kezelésekre rögzítésére és feldolgozására (20): Az adatbázist angol nyelven a RedCap, a Spanyol Gasztroenterológiai Társaság és a Richen Europe Company (<https://www.redcap.aegastro.es>) vezeti, amely a kutatási adatok elektronikus rögzítésére szakosodott, és az adatok minőség-ellenőrzését végzi. Az adatbázis tartalmazza az anonimizált személyi kódot,

2. táblázat: A *Helicobacter pylori* kezelésének európai regisztere főbb eredményei

Irodalom/év	Folyóirat	Utolsó impakt faktor	Téma	Esetszám	Következtetések
23/2020	Gut	23,059	Első kezelés	21 533	A standard hármas kezelés (PPI + A + C) a leggyakrabban (39%) adott kezelés, 81,5%-os eradikációt ér el. >90% arányt csak 10 napos bizmut- vagy 14 napos egyidejű négyes kezelés ér el. Az országonkénti eredmények heterogének, az ajánlások igen lassan érnek el a gyakorlatba.
24/2020	Helicobacter	3,345	Eradikáció penicillinallergiában	1084	PPI + C + M hármas kezelés nem ajánlott, a B + T + M + PPI négyes kezelés 91%-os arányt ért el. Második vonalban a négyes és a levofloxacin alapú hármas kezeléseket 71–78%-ban eredményezték.
25/2021	Am J Gastroent	10,864	Mellékhatások	22 492	Mellékhatás a kezelés 23%-ában jelentkezett, a leggyakoribb a bizmut alapú kezelésben volt (37%). Az esetek 57%-ában enyhe, 6%-ában súlyos volt, 1,3%-ában a kezelést meg kellett szakítani. Átlagos időtartamuk 7 nap volt. Hosszabb (10–14 napos) kezeléseket gyakoribbak a mellékhatások.
26/2021	Antibiotics	4,94	Rezisztencia	41 562	Tenyésztes csak 3974 esetben történt (9,5%). Rezisztencia: M: 30%, C: 25%, L: 20%, T: A: <1%. Primer C rez. >15% maradt 2013–2020 között. Az M rez. csökkent.
27/2021	C Gastroenterol Hepatol	11,382	Második kezelés	5055	Moxifloxacin alapú hármas, 14 napos levofloxacin-bizmut- és tetraciklin-bizmut alapú négyes kezeléseket 90% feletti eredményt érnek el. Az A- és L-alapú hármas kezeléseket eredményei gyengébbek. Mellékhatás 28%-ban lépett fel, 85%-ban enyhe volt.
28/2021	Antibiotics	4,94	Statin hatása (mITT szerint)	9988	Statin adása nem növeli az eradikációs kezeléseket hatásosságát, ezért adásuk e célból nem indokolt.
29/2021	UEGJ	4,623	Kapszulás kezelés (mITT)	2100	Első kezelésben 95%-os, másodikban 89%-ban, a harmadikban 92%-ban hatásos. Mellékhatás 28%-ban, súlyos mellékhatás 3%-ban volt, a kezelést 1,7%-ban volt szükséges megszakítani. A compliance 96,8%-os volt.
30/2022	J Clin Med	4,964	Rifabutin (mITT szerint) ^{xxx}	500	A második kezelésben 78%-ban, a harmadikban 80%-ban, a negyedikben 66%-ban sikeres, mellékhatás 26%-ban, leukopenia 1 esetben lépett fel.
31/2022	J Clin Med	4,964	Magas adagú PPI + amoxicillin kettős kezelés	60	Az első és a második kezelésben csupán 51% (mITT) és 52%-os volt az eredmény, ami elégtelen.
32/2022	J Clin Gastroenterol	3,062	Hibák az eradikációs kezelésben ^{xxx}	26 340	1. A standard hármas kezeléseket adása. 2. Hétnapos sémaak adása. 3. Alacsony adagú PPI adása. 4. Sikertelen kezelés után azonos antibiotikum adása (különösen C és L). 5. A compliance ellenőrzése és kontrollvizsgálat elmaradása.
33/2022	Gut	23,059	Harmadik, negyedik, ötödik és hatodik kezelése eredményei	2144	Csak a kapszulás és 14 napos, bizmut alapú négyes kezelés ér el >90% eredményt. Jelentős földrajzi ingadozások vannak. A compliance az eradikációs kísérletek számával csökken.

x Jelenleg nincs forgalomban;

xx A kapszula tartalma: 145 mg bizmut-szubicitrát, 125 mg tetraciklin, 125 mg metronidazol, az OGYÉI engedélyezte, de nincs forgalomban;

xxx Magyarországon nincs forgalomban;

xxxx Hasonló hibák a hazai gyakorlatban is előfordulnak.

Rövidítések: A = amoxicillin; B = bizmutkészítmény; C = klaritromicin; L = levofloxacin; M = metronidazol; mITT = módosított kezelési szándék szerinti feldolgozás; PPI = protonpumpagátló; rez. = rezisztencia; T = tetraciklin

a születési adatokat, a nemet, a diagnózist, a *H. pylori* fertőzés diagnosztikai módszerét, az eradikációs kezelés összetételét, a gyógyszeradagokat, a kezelés időtartamát, a kezelés jellegét (első, második, harmadik vonalbeli vagy többszörös), a kontrollvizsgálat időpontját és eredményét, az egyéb kezeléseket (aszpirin, NSAID, statin), a gyógyszerallergia jelölését, valamint a mellékhatások jellegét, súlyosságát és időtartamát. A regiszter vizsgálati protokollját publikálták (21).

A regiszter létrehozásának kezdetén a szervezők minden európai országból szakértőket kértek fel: az alkalmasság feltétele 10, a PubMedben közölt dolgozat volt: ők lettek az országos koordinátorok. Az adatgyűjtés mellett fő feladatuk az volt, hogy a helyi gasztroenterológusok köréből adatgyűjtésre hajlandó kollégákat szervezzenek be. Az elfogadott jelentkezők felhasználónevet és jelszót kaptak, így megnyithatták saját adatbázisukat. Más résztvevők adatainak megtekintésére nem volt lehetőség. A beküldött adatok pontosságát 3 havonta ellenőrizték, a pontatlan vagy hiányzó adatokról értesítést küldtek, amelyeket pótolni kellett, ellenkező esetben az adatokat törölték. Az adatgyűjtésről 3-6 havonként hírlevelet küldtek, feltüntetve a beérkezett esetek számát. A regiszter 2022. decemberi hírlevele szerint 33 országból 300 orvos részvételével 58 794 eset adatai állnak rendelkezésre. Az esetszám jelentős aszimmetriát mutat (2. ábra) egyes országok magas, mások csekély aktivitása miatt. A regiszter a témájában a legnagyobb esetszámot tartalmazó adatbázis, messze meghaladva a metaanalízisét: ez a *H. pylori* magas prevalenciájának is betudható, amely lehetővé tette a bőséges beteganyagot.

A betegek részvétele önkéntes, beválogatás előtt nemzetközileg és a TUKEB által hitelesített betegtájékoztatót és beleegyező nyilatkozatot kell aláírni. Az eradikációs kezelés időtartama és az azt követő időszak alatt a telefonos vagy e-mail-kapcsolattartás lehetséges volt a beválogató orvossal, ennek célja a jelentős mellékhatások, kezelés megszakításának, egyéb betegségeknek vagy a regiszterből való kilépésnek a bejelentése.

A központi regiszter vezetésének és a statisztikai feldolgozásnak a költségeit a spanyol szakmai társaság fedezte, az országos koordinátorok és adatszolgáltatók támogatásában nem részesültek.

2013-ban egy nemzetközi kutatócsoport – magyar részvétellel – létrehozta a gyermekkori *H. pylori* fertőzés regiszterét is, de 2016-ig csupán 17 ország 1333 beteg adatát sikerült rögzíteni, azóta újabb tanulmány nem született (21).

A hazai adatgyűjtést 2013-ban kezdtem az ETT-TUKEB 40784/485/2013. számú engedélyével, amelyet 2020-ban megújítottak (IV/2990-2/2020/EKU). Eredetileg 10, a *H. pylori* fertőzés kezelésében jártas szakértőt kértem fel adatszolgáltatásra, ezek közül a kezdeti időszakban csak 2 centrum (Győről 4 eset, Szegedről 37 eset) szolgáltatott átmenetileg adatot. Inaktivitás miatt a rendezők törölték a többi résztvevőt. 2018-ban az MGT-hírlévlében próbálkoztam újabb résztvevők bevonásával: 6 kolléga jelentkezett, közülük egynek sikerült etikai engedélyt szereznie, de féléves inaktivitás után megszüntették a részvételét. Így a teljes időszakban csupán a Ferencvárosi Egészségügyi

Rövidítések

- ▶ DDW = Digestive Disease Week
- ▶ EHSO = European Helicobacter Study Group
- ▶ MGT = Magyar Gasztroenterológiai Társaság
- ▶ NCI = National Cancer Institute
- ▶ NHS = National Health Service Szolgálat
- ▶ OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmiszer-egészségügyi Intézet
- ▶ SEER = Surveillance, Epidemiology and End Results
- ▶ TMK = Transzlációs Medicina Központ
- ▶ TUKEB = Tudományos és Kutatási Etikai Bizottság
- ▶ UEGW = United European Gastroenterology Week

Szolgáltató Kft. gasztroenterológiai szakrendeléséről szolgáltatott adatot: e sorok írásáig 419 hazai beteg szerepel a regiszterben: ezzel az európai középmezőnyben helyezkedünk el (2. ábra).

A regiszter első 3 éve adatgyűjtéssel telt el, ezután a vezetősége intenzív publikációs tevékenységbe kezdett. Az eredményeket szakmai fórumokon (UEGW, DDW, EHSO) mutatták be számos szempont szerint csoportosítva, sikerült Q1 színvonalú folyóiratokban publikálni: összefoglalásuk a 2. táblázatban olvasható (22–32). Az adatokból összesen 33 közlemény született, és a regiszter 8 nemzetközi díjban részesült. Szerzőként a regiszter vezetősége mellett az országos koordinátorok vettek részt, ezzel honorálva a szponzorálás hiányát. A hazai eredményeket 2019-ben közöltem (34), az összeurópai eredményeket egy 2021-es közleményben foglaltam össze (35).

Szubjektív következtetés

A *Helicobacter pylori* kezelésének európai regisztere feltöltésében szerzett 10 éves tapasztalatom alapján az a véleményem, hogy az szervesen kiegészíti az RKT-k, metaanalízisek és rendszeres áttekintések adatait. A regiszter eredményei beépültek a 2022-es Maastricht VI/Firenzei konszenzus anyagába (36). Két évtizede, amikor vért izadtam, hogy a doktori értekezéshez szükséges impakt faktorokat megszerezem, álmodni sem mertem volna, hogy mint egy fővárosi kerületi szakrendelő orvosa a Gut és más, Q1 folyóiratokban társszerzőként szerepelhetek, és ezt a regiszter feltöltésében végzett munkámnak köszönhetem. Fialat kollégaimat arra biztatom, hogy bátran vegyenek részt a gasztroenterológiai regiszterek létrehozásában és működtetésében: csak tanulhatnak és publikálhatnak belőle.

Köszönetnyilvánítás

Az adatbázisadatok szolgáltatásáért köszönet illeti Vincze János urat (*Semmelweis Egyetem, Központi Könyvtár*). A regiszterek adatait a Transzlációs Medicina Központ koordinációs csapatának köszönöm. A szövegszerkesztés Józsan Jolán munkája. Douglas Arnott úrnak (*EDMF Translations, Budapest*) köszönöm az angol absztrakt lektorálását.

Irodalom

- Guyatt GH, Oxman AD, Gunn E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926.
- Bárczi G, Ország L (szerk). A magyar nyelv értelmező szótára. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1959–1962 (<http://www.arcanum.com/hu/online-kiadvanyok/Lexikonok-a-magyar>). Csatlakozva: 2022. 08. 26.
- Zaicz G (szerk). Etimológiai szótár. Magyar szavak és toldalékok eredete. Tinta Kiadó, Budapest, 2021. 792.
- Simpson JA, Weiner ESC. The Oxford English Dictionary, Clarendon Press, Oxford, 1989, 2. kiadás, 13. kötet, 514.
- Rashid A, Bryce J, Kodra Y, et al. The quality evaluation of rare disease registries – an assessment of the essential features of a disease registry. *Intern J Environ Res Public Health* 2012; 18: 11968. <https://doi.org/10.3390/ijerph182211968>.
- Melly J. A rákstatistika forrásai, I–II. *Orv Hetil* 1928; 68: 670–677, 697–700.
- Nordenstom JF, Bulande RE, Mellgren AF, Rothenberger DA. Evolution of surgery for colorectal cancer. In: *Pioneers in surgical gastroenterology*. Gillison W, Buchwald H. eds. tmf Publishing Ltd, Harley, TMF 2007; 309.
- Czeizel E, Ritter L. A colon polyposisban szenvedő betegek magyarországi regisztere. *Orv Hetil*. 1987; 128: 913.
- McIntyre K, Bertrand DP, Rault G. Using registry data to improve quality of care. *J Cystic Fibrosis* 2018; 17: 566–572.
- Mandavia R, Knight A, Phillips J, et al. What are the essential features of a successful surgical registry? A systematic review. *BMJ Open* 2017; 7:e017373. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017373>.
- Osterman E, Hammarström K, Imam I, et al. Completeness and accuracy of the registration of recurrences in the Swedish Colorectal Cancer Registry (SCRCR) and an update of recurrence risk in colon cancer. *Acta Oncologica* 2021; 60: 842–849.
- Hritz I, Czákó L, Dubravcsik Zs et al. Akut pancreatitis. *Orv Hetil* 2015; 156: 244–261.
- Ocskay K, Vinkó Zs, Németh D, et al. Hypoalbuminemia affects one third of acute pancreatitis patients and is independently associated with severity and mortality. *Scientific Reports* 2021; 11: 24158. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03449-8>.

- Takács T, Czákó L, Dubravcsik Zs et al. Krónikus pancreatitis. *Orv Hetil* 2015; 156: 262–288.
 - Dubravcsik Zs, Farkas Gy, Hegyi P et al. Autoimmun pancreatitis. *Orv Hetil* 2015; 156: 292–307.
 - Hegyi P, Párniczky A, Lerch MM, et al. International consensus guidelines for risk factors in chronic pancreatitis. Recommendations of the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatol* 2020; 20: 579–585.
 - Párniczky A, Lantos T, Tóth M, et al. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: from global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatol* 2019; 19: 488–499.
 - Juhász MF, Farkas N, Szentesi A, et al. Pancreatic family history does not predict disease progression but connotes alcohol consumption in adolescents and young adults with acute pancreatitis: analysis of an international cohort of 2,335 patients. *Frontiers in Medicine* 2012. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.801592>.
 - Pécsi D, Hegyi P, Szentesi A et al. Az endoszkópos regiszterek szerepe a minőségi betegellátásban. A Magyar Endoszkópos Retrográd Cholangiopancreatographia regiszter első adatai. *Orv Hetil* 2018; 159: 1506–1515.
 - Pécsi D, Gódi Sz, Hegyi P, et al. ERCP is more challenging in cases of acute biliary pancreatitis than in acute cholangitis – analysis of the Hungarian ERCP registry data. *Pancreatol* 2021; 21: 59–63.
 - McNicholl AG, O'Morain CA, Mégraud F, Gisbert JP. Protocol of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2019; 245: e12630. <https://doi.org/10.1111/hel.12630>.
 - Kori M, Thi LGL, Werkstetter K, et al. *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients living in Europe: results of the EuroPedHp registry from 2013 to 2016. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 712: 476–483.
 - Nyssen OP, Bordin DF, Tepes B, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut* 2020; 70: 40–54.
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.

Casinema

180,8 mg/ml nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
79,9 mg/ml dinátrium-dihidrogén-foszfát-dodekahidrát

VÉGBÉLOLDAT

A végbél, a szigmabél és a vastagbél
leszálló szakaszának kitisztítására



- diagnosztikai eljárások előkészítésére
- székletürítés alkalmankénti elősegítésére

Orvosi rendelvény nélkül
is kiadható gyógyszer



Részletes információ:
https://ogyel.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=198146

Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN). Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási elírásait! A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Casen Recordati, S.L. Autovia de Logrono, Km. 13.300 50180 Utebo – Zaragoza Spanyolország. Magyarországi kizárólagos forgalmazó: Goodwill Pharma Nyrt. 6724 Szeged, Cserny M. utca 32. Tel.: +36 62 443 571. Amennyiben termékünk alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük 24 órán belül jelentsse a pharmacovigilance@goodwillpharma.com e-mail címen vagy a +36 30 222 2763 telefonszámon! Dokumentum lezárásának dátuma: 2023.01.31. CAS/UH/23/01 GW02632

GYORS BÉLTISZTÍTÁS
EREDMÉNYES VIZSGÁLAT

2-5 perc alatt



Autoimmun pancreatitis: diagnózis és kezelés a gyakorlatban

Czakó László dr.

Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Osztály, Szeged
Correspondence: czako.laszlo@med.u-szeged.hu

Az autoimmun pancreatitis (AIP) a krónikus pancreatitis ritka formája, amely gyakran elzáródásos sárgaság formájában jelentkezik a pancreasban térfoglaló terimével vagy anélkül; szövettanilag lymphocytás-plazmasejtes beszűrődés és fibrózis mutatható ki; valamint a szteroidra adott gyors terápiás válasz jellemzi. Az International Consensus Diagnostic Criteria az AIP-t 1-es és 2-es típusra osztotta. Az 1-es típus (más néven lymphocytás-plasmocytás szklerotizáló pancreatitis [LPSP]) az immunglobulin G4-gyel (IgG4) társult szisztémás szklerotizáló betegség hasnyálmirigy-megjelenési formája, amelyet több szervet (nyálmirigy, pajzsmirigy, retroperitoneum) érintő, szteroidra érzékeny gyulladás és fibrózis jellemez. A 2-es típus (más néven idiopátiás ductuscentrikus pancreatitis [IDCP] vagy granulocytás epithelsejt-károsodással [GEL] járó AIP) hasnyálmirigyre specifikus kórkép, de gyakran társulhat colitis ulcerosával. Hiányzik az IgG4-szint-emelkedés, és szövettanilag a GEL jellemzi. Jelen összefoglaló célja az elmúlt időszakban megjelent irodalmak áttekintése segítségével az AIP korszerű diagnosztikájának és kezelésének a bemutatása.

KULCSSZAVAK: autoimmun pancreatitis, IgG4-társult, egyéb szeri érintettség, cholangitis, glükokortikoid

Autoimmune pancreatitis: diagnosis and therapy in real life

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a rare form of chronic pancreatitis characterized clinically by frequent presentation with obstructive jaundice, with or without a pancreatic mass; histologically by a lymphoplasmacytic infiltrate and fibrosis; and therapeutically by a dramatic response to glucocorticoids. International Consensus Diagnostic Criteria divided AIP into type 1 and type 2. Type 1 AIP, also called lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP), is part of IgG4-related disease called IgG4-related pancreatitis and other organs such as salivary glands and thyroid along with retroperitoneal fibrosis are usually involved. Type 2 AIP, also called idiopathic duct-centric pancreatitis (IDCP), is more localized to pancreas and is characterized by absence of elevated IgG4 levels and presence of granulocytic epithelial lesions although it can also be associated with ulcerative colitis. In this review, we discuss the current knowledge and recent advances relating to the diagnosis and therapy of AIP.

KEYWORDS: autoimmune pancreatitis, IgG4-related, other organ involvement, cholangitis, glucocorticoids

Kórforma

Az AIP az idült hasnyálmirigy-gyulladás egy különleges formája, amelyet klinikailag leggyakrabban elzáródásos sárgaság, a hasnyálmirigyben tumorszerű massa, szövettanilag lymphoplasmocytás beszűrődés és fibrózis, szteroidokra adott gyors javulás jellemez. Az AIP-nek a két fő

típusa a szövettani jellegzetességeik alapján különíthető el (1. táblázat). Az 1-es típus, lymphocytás-plasmocytás szklerotizáló pancreatitis (LPSP) az immunglobulin G4-gyel (IgG4) társult szisztémás szklerotizáló betegség hasnyálmirigy-megjelenési formája, amelyet több szervet érintő, szteroidra érzékeny gyulladás és fibrózis jellemez. A 2-es típus (más néven idiopátiás ductuscentrikus panc-

1. táblázat: Az autoimmun pancreatitis két fő típusa

AIP típusa	1-es típus	2-es típus
Nevezéktan	LPSP	IDCP
Prevalencia	Ázsia > USA, Európa	Európa, USA > Ázsia
Gyakoriság	>90%	<10%
Életkor	60-70	30-50
Nem	Férfi > nő	Férfi = nő
Tünetek	Elzáródásos sárgaság, fájdalom, fogyás	Elzáródásos sárgaság, fájdalom, akut pancreatitis
Hasnyálmirigy-morfológia	Diffúz/gócós kiszélesedés	Diffúz/gócós kiszélesedés
Emelkedett szérumszint IgG4	Gyakori (>70%)	Ritka (<10%)
Egyéb szervi érintettség	Gyakori (50%) – epeúti, nyálmirigyek, vese, retroperitoneum	Colitis ulcerosa (15-30%)
Szteroidkezelés	Igen hatékony	Igen hatékony
Relapszus	Gyakori (>40%)	Ritka (<10%)

LPSP = lymphocytás-plasmocytás szklerotizáló pancreatitis; IDCP = idiopátiás ductuscentrikus pancreatitis

reatitis [IDCP] vagy granulocytás epithelsejt-károsodással [GEL] járó AIP) hasnyálmirigyre specifikus kórkép. Szövettani jellemzője: a közepes és a kisméretű vezeték epithelsejtjeit neutrophil granulocyták árasztják el, károsítják a hámsejteket, és eltömeszelik a vezeték lumenét. Az utóbbi években írták le a 3-as típusú AIP-t, amely a tumorok kezelésében alkalmazott immunellenőrzőpont-gátlók (immune checkpoint inhibitorok) mellékhatásaként kialakuló kórkép.

A kórkép ritka, prevalenciája 100 000 lakosból 1 (Európa), illetve 4 (Japán). Az 1-es típus lényegesen gyakrabban fordul elő, és elsősorban az idősebbeket érinti (1. táblázat).

Klinikai tünetek

Az 1-es típusú AIP aktív fázisában a leggyakoribb klinikai tünet a fájdalomtalanul kialakult elzáródásos sárgaság, hasi fájdalom, mérsékelt fogyás. Máskor a pancreas kiszélesedését véletlenül fedezik fel. A késői fázisban – többszörös recidíva után, vagy ha az akut fázisban a betegséget nem ismerik fel – a hasnyálmirigy állománya már atrofizál, és az előrehaladott, fájdalommal már nem járó idült pancreatitishez hasonlóan meszesedés, kőképződés, tágtult vezeték figyelhető meg, valamint az exokrin és endokrin elégtelenség következtében malabszorpció és cukorbetegség alakul ki. 1-es típusú AIP-re jellegzetesek a hasnyálmirigyen kívüli tünetek: szklerotizáló cholangitis (előfordulás 88%), szklerotizáló sialoadenitis (Mikulicz-betegség, Küttner-tumor) (70%), szklerotizáló dacryoadenitis (70%), tubulointerstitialis nephritis (14%), retroperitonealis fibrózis (20%), thyreoiditis, prostatitis (10%), hilusi lymphadenopathia (30%), interstitialis pneumonitis (10%), hypophysitis, hepatitis. Ezek az elváltozások hasonló mechanizmussal alakulnak ki, mint az intrapancreaticusak, szövettani vizsgálattal itt is megtalálhatók az IgG4-pozitív plazmasejtek.

2-es típusú AIP-ben a hasi fájdalom és az akut pancreatitis a leggyakoribb tünet. Elzáródásos sárgaság jelentkezése

előfordul, de nem olyan gyakori, mint az 1-es típusban. Extrapancraticus manifesztáció nem fordul elő, kivéve a gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegséget. Ezért colitis ulcerosás betegen kialakuló pancreatitis esetén mindig gondoljunk az AIP lehetőségére.

3-as típusú AIP-re a tünetmentes amiláz-, lipázemelkedés vagy klinikai akut pancreatitis kialakulása a jellemző.

Kórisme

Mivel nem áll rendelkezésre egyetlen ideális teszt, az AIP kórisméje 5 jellegzetes kritérium segítségével állítható fel. Ezek a jellegzetes pancreasmorfológia, a szerológiai eltérések, az egyéb szervi érintettség, a szövettani vizsgálat és a szteroidkezelés sikeressége.

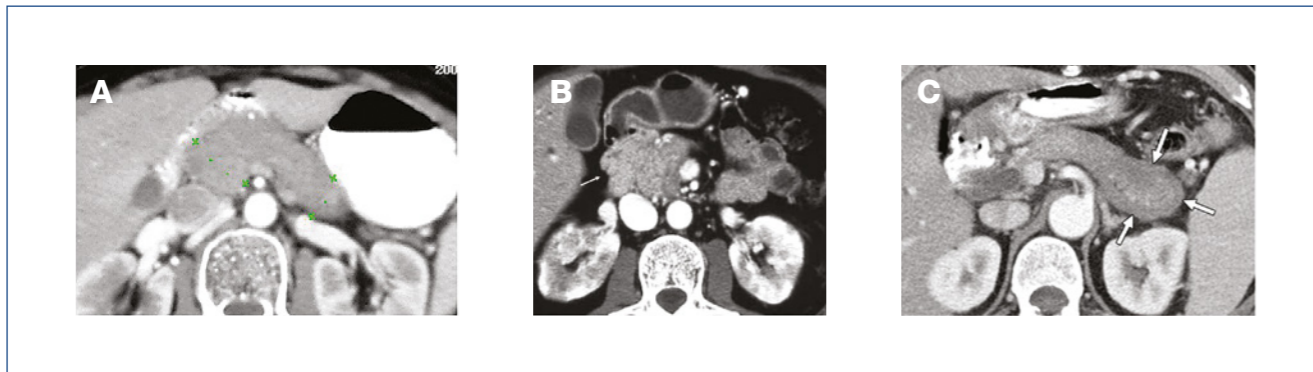
1-es típusú autoimmun pancreatitis

Hasnyálmirigy-morfológia

Képkötő vizsgálatokkal típusos esetben a hasnyálmirigy diffúz kiszélesedése, megnagyobbodása látható, a hasnyálmirigy kolbászszzerű (diffúz forma) (1A ábra). A peripancraticus zsírszövet fibrózisa miatt a hasnyálmirigyet kis denzitású, tokszerű szegély (1C ábra) veszi körül, amely az AIP-re specifikus. UH-on a hasnyálmirigy echoszegény, CT-vel és MRI-vel a kontraszthalmozás elhúzódó. A kórképben a hasnyálmirigy körülírtan megnagyobbodhat (fokális forma), amely térszűkítő folyamatot utánozhat (mass-forming pancreatitis) (1B ábra). A pancreasfejlés kialakult és az epevezetékét is szűkítő folyamat elkülöníthető a pancreasfejléshez. A betegség késői szakaszában a parenchyma atrophija és meszesedése is előfordulhat, ezért nehéz elkülöníteni az egyéb kórereditű idült pancreatitistól.

Az ERCP (endoszkópos retrograd cholangiopancreatographia) a Wirsung-vezeték hosszanti (a vezeték egyharmadát meghaladó) vagy többszörös, éles kontúrú, szegmentális szűkületét mutatja, jelentős praestenotikus

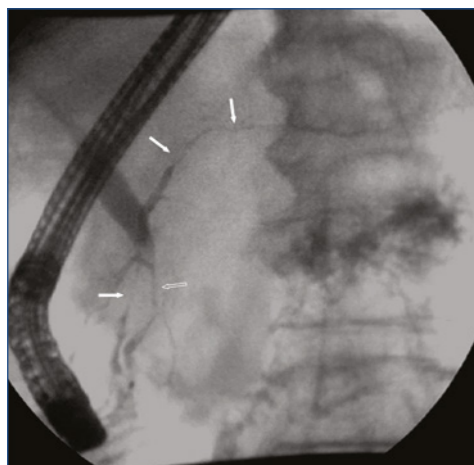
1. ábra: A hasnyálmirigy éles kontúrú, diffúz (A), illetve körülírt (B) megnagyobbodását okozó autoimmun pancreatitis CT-felvétele. A pancreast tokszerű szegély veszi körül az MRI-felvételen (C)



vezetéktagulat nélkül. Ezt a radiológiai eltérést a gyulladásos beszűrődés és a fibrózis heterogén megoszlása okozza, és élesen különbözik a hasnyálmirigyekkel összefüggő vezetékcsükkülettől, ahol az ép hasnyálmirigy-szövetben jelentős, szűkület előtti tágulat alakul ki (2. ábra). Gyakori az intrapancreaticus choledochus szakasz szűkülete (2. ábra), amelyet a pancreasvezeték distalis szakaszainak szűkülete kísér (kettős csatorna jel). Ez a morfológiai jel hasnyálmirigyra is kórjelző. Az invazív ERCP ugyan nem az elsődleges vizsgálómódszer AIP-ben, de a Wirsung-vezeték tágulat nélküli szűkületeit az MRCP nem tudja megbízhatóan igazolni.

Jellegzetes az intra- és az extrapancreaticus epeutak primer szklerotizáló cholangitishez (PSC) hasonló, szklerotizáló szűkülete (3. ábra). A PSC inkább a fiatalok betegsége, míg az IgG4-társult szklerotizáló cholangitis inkább idős korban jelentkezik. PSC-vel szemben az epeúti elváltozások szklerotizáló cholangitisben szteroidra javulnak, amely a kialakulás eltérő módjára utal. Duodenoszkópiával főleg a pancreasfejre lokalizálódó AIP-ben a Vater-papilla megnagyobbodott, és szövettani vizsgálatkor sok IgG4-pozitív plazmasejt látható.

2. ábra: A Wirsung-vezeték hosszanti szűkülete (telt nyílak) praestenotikus tágulat nélkül és a ductus choledochus intrapancreaticus szakaszának szűkülete (üres nyíl)



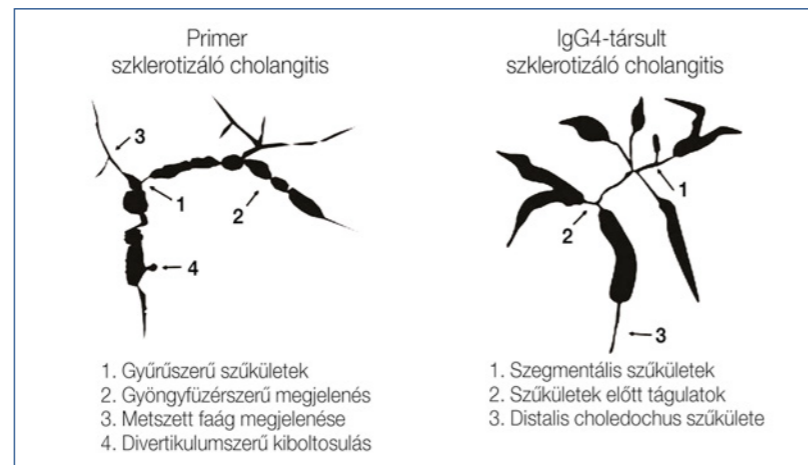
Az endoszkópos ultrahang (EUH) kiemelt vizsgálóeljárás az AIP és a hasnyálmirigyek elkülönítésében. A diffúzan vagy körülírtan kiszélesedett, echoszegény hasnyálmirigy echodús interlobuláris sötétyekkel, lebenyezettséggel, a pancreas körüli echoszegény sáv az AIP-re jellemző eltérések (4. ábra). Az EUH-vezérelt mintavétel lehetővé teszi az AIP szövettani kórisméjét és a pancreasrák kizárását. Az AIP diagnózisához szükséges immunhisztokémiai vizsgálathoz a szöveti szerkezetet megőrző henger (ún. core) mintára van szükség, amely EUH-vékonytű-biopsziával (EUH-FNB) biztosítható.

Az EUH elősegíti a szklerotizáló cholangitis diagnózisát is: az epevezeték és az epehólyag falának szimmetrikus, körkörös, hármás rétegű megvastagodása kórjelző értékű. Az elkülönítő kórismét nehezítő cholangiocarcinómában körülírt, egyenetlen kontúrú falmegvastagodás látható.

Szerológia

A szérumban az IgG4 szintje a betegek 70-90%-ában növekedett. A normális érték (<140 mg/dl) kétszeresét meghaladó emelkedés kórjelző értékű. Az IgG4 értéke szorosan összefügg a betegség aktivitásával, és a visszaesés valószínűségét is előre jelzi. Segítheti az AIP elkülönítését a hasnyálmirigyektől, azonban a betegségre nem specifikus, mivel más benignus (asthma bronchiale, atópiás dermatitis, pemphigus, krónikus pancreatitis, pri-

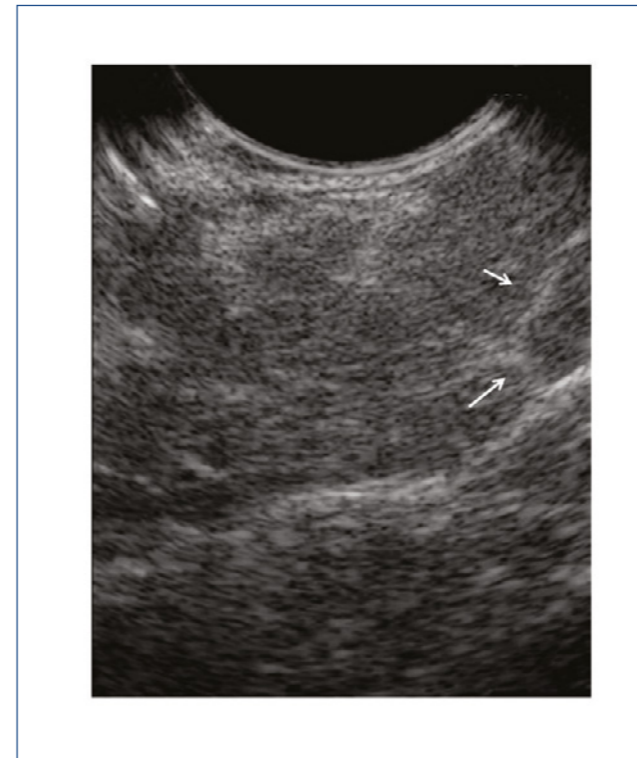
3. ábra: A primer szklerotizáló cholangitis és az IgG4-gyel társult szklerotizáló cholangitis cholangiogramjának vázlata



- 1. Gyűrűszerű szűkületek
- 2. Gyöngyfűszerű megjelenés
- 3. Metszett faág megjelenése
- 4. Divertikulumszerű kiboltosulás

- 1. Szegmentális szűkületek
- 2. Szűkületek előtt tágulatok
- 3. Distalis choledochus szűkülete

4. ábra: Autoimmun pancreatitis endoszkópos UH-képe. Kiszélesedett, echoszegény pancreas echodús sötétyekkel, lebenyezettséggel

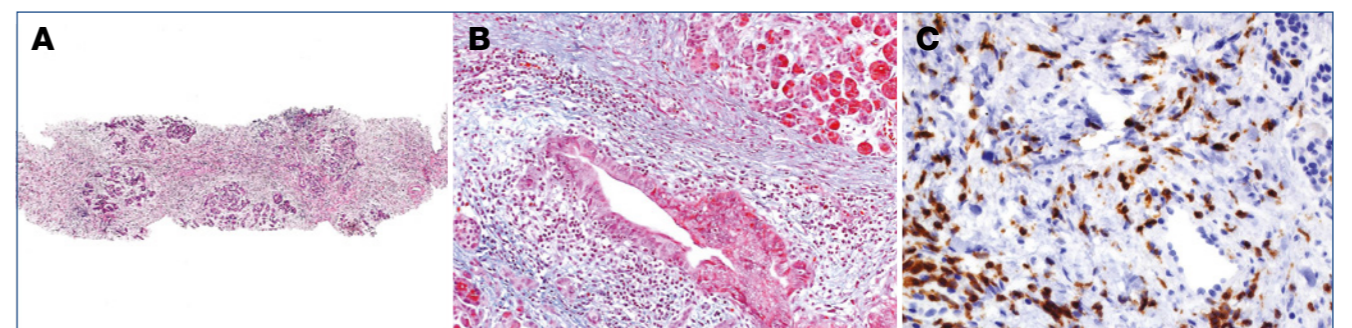


mer szklerotizáló cholangitis) és malignus (pancreascarcinoma, cholangiocarcinoma) betegségekben is előfordul szérumban IgG4-emelkedés. A betegek egy részében a szérumban lipáz, illetve a CA 19-9 mérsékelten emelkedett, amely nem specifikus eltérés.

Hasnyálmirigyen kívüli megjelenés

Az IgG4-társult betegség bármely szervben jelentkezhet, a kórisméhez használt feltételrendszerben csak a szklerotizáló cholangitis, szklerotizáló sialoadenitis, tubulointerstitialis nephritis és a retroperitonealis fibrózis kimutatása kórjelző értékű. Egyéb szervi érintettségben (hilusi lymphadenomegalia, interstitialis pneumonitis, autoimmun hepatitis, hypothyreosis) a képalkotó vizsgálat eredménye nem specifikus, és nem teszik lehetővé az AIP és a pancreasrák megbízható elkülönítését. A hasnyálmirigyen kívüli megjelenés

5. ábra: Az autoimmun pancreatitis szövettani jellegzetessége az örvénylő fibrózis (A) és a periductalis lymphocytás-plazmasejtes beszűrődés (HE-festés, 250-szeres nagyítás) (B). Kórjelző az IgG4-pozitív plazmasejtek immunhisztokémiai kimutatása (HE-festés, 400-szoros nagyítás) (C)



megelőzheti az AIP kialakulását, és ezért tévesen az érintett szerv elsődleges betegségeként értelmezzük. Az IgG4-társult betegség az érintett szervek körülírt vagy diffúz megnagyobbodását okozza a pancreasban megfigyelt jellegzetes szövettani elváltozásokkal, és itt is jellemző a szteroidra bekövetkező gyors javulás.

Hasnyálmirigy szövettani vizsgálata

A szövettani vizsgálat az arany standardja az AIP definitív diagnózisának. Jellegzetes szövettani eltérések az interstitialis örvénylő fibrózis, a periductalis elhelyezkedésű lymphocytás-plazmasejtes beszűrődés (LPSP) és az elzáródásos phlebitis (5A-5C ábra). A gyulladásos beszűrődés inhomogén, megkímélt területek váltakozhatnak éles határral a súlyos morfológiai eltérésű régiókkal (skipped laesio). A gyulladás körbefogja a vezetékét, és szűkíti a lument. Immunhisztokémiai vizsgálattal IgG4-pozitív plazmasejtek mutathatók ki nagy számban (>10 sejt/nagy látótér).

Szteroidkezelés sikeressége

A kórjelző szteroidteszt alkalmazása feltételekhez kötött: AIP gyanújakor, a hasnyálmirigyek kizárása után használható, és megkívánja a regresszió objektív kimutatását. A szteroidkezelés sikerét 2 héttel később állapíthatjuk meg a képalkotó vizsgálatok, a szérumban IgG4 és CA 19-9 szintje alapján. A szteroid csökkenti az emelkedett IgG4- és CA 19-9 szintet, a morfológiai eltérések visszafejlődnek. Az AIP kórisme helytelen, ha a CA 19-9 szintje emelkedik, és a morfológiai eltérések nem fejlődnek vissza. Szteroidterápia mellett gyakori a tüneti javulás még hasnyálmirigyek esetén is, így ezt nem szabad figyelmebe venni a terápiás válasz megítélésakor.

2-es típusú autoimmun pancreatitis

A 2-es típus morfológiája az 1-es típuséval egyező. A szérumban IgG4-emelkedés hiányzik, és az IBD kivételével nincs hasnyálmirigyen kívüli szervi megjelenése sem, azaz az IDCP nem szisztémás, hanem hasnyálmirigy-specifikus betegsége. A kórisméhez szövettani vizsgálat szükséges. 2-es típusú AIP-ben interstitialis örvénylő fibrózis és a periductalis lymphocytás-plazmasejtes beszűrődés látható. IgG4-pozitív plazmasejtek nem, vagy csak kis számban láthatók, és hiányzik az elzáródásos phlebitis is. Jellegzetes eltérés a GEL: a közepes és a kis vezeték epitel-

sejtjeit, valamint az acinusokat neutrophil granulocyták árasztják el, károsítják a sejteket, és eltömeszelik a vezetékét. A 2011-ben bevezetett diagnosztikus kritériumrendszer alapján (International Consensus Diagnostic Criteria) az AIP kórisméje a rendelkezésre álló eltérések alapján lehet egyértelmű vagy valószínű.

Kezelés

A kezelés javallata a tünetek (elzáródásos sárgaság, hasi fájdalom, extrapancreaticus szervek érintettsége) megléte vagy tünetmentes betegnél a tartósan kóros májfunkciós értékek. A kortikoszteroid-kezelés hosszú távon kivédheti a fibrózist, az epeúti szűkületeket, az endokrin és exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség kialakulását és a visszaeséseket.

AIP-ben 0,6 mg/kg/nap prednisolonnal gyors remisszió érhető el, ami megerősíti az AIP kórisméjét. Az indukciós dózis 1 hónapig adandó, majd az adag ezt követően 1-2 hetente 5 mg-mal csökkentendő. Ha a szteroid kontraindikált, a CD20-antitest rituximabbal (375 mg/testfelület m² iv./hét 4 hétig) érhetünk el remissziót.

Visszaesés az 1-es típusú AIP 40-50%-ban fordul elő, leggyakrabban a szteroid abbahagyásakor. Proximális szklerotizáló cholangitis, a felső határánál négyszer magasabb kiindulási szérumszint, a hasnyálmirigy diffúz kisértelése, több extrapancreaticus szerv érintettsége és a szteroidkezelés után perzisztálóan magas szérumszint esetén gyakoribb a visszaesés. A fenntartó kezelés célja a relapszus megelőzése, ami kis adag (5-7,5 mg/nap) szteroid 6-24 hónapig történő alkalmazásával érhető el.

1-es típusú AIP visszaesésekor három lehetőség jön szóba:

- Újabb, hosszabb ideig tartó indukciós szteroidkezelés, lassabb dóziscsökkentés és fenntartó szteroidkezelés.
- Újabb indukciós szteroidkezelés és immunmodulátor (2 mg/kg/nap azatioprin; vagy 1 mg/kg/nap 6-mercaptopurin; vagy 2×750–1000 mg/nap mikofenolát-mofetil) alkalmazása, majd a szteroid fokozatos elhagyása mellett fenntartó immunmodulátor-kezelés.
- Rituximabterápia (az indukciós adag ismétlése 2-3 havonta 24 hónapig).

2-es típusú autoimmun pancreatitisben az indukciós szteroidkezelésre a remissziós arány nagy, és a szteroid elhagyásakor nem kell relapszussal számolni.

Kórjósolat

Szteroidkezelésre az AIP remissziója 98%-ban kialakul. Többszörös relapszus esetén jelentős fibrózis, hasnyálmirigy-meszesedés és kőképződés figyelhető meg az esetek 7-40%-ában. Úgy tűnik, hogy az AIP a krónikus pancreatitishez hasonlóan fokozza a pancreascarcinoma kialakulásának a kockázatát.

A közlemény megírását a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K128222) és a Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Hetényi Géza pályázatai (5S 259) támogatták.

Irodalom

1. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, et al. European guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020; 8(6): 637–666. <https://doi.org/10.1177/2050640620934911>
2. Uchida K, Okazaki K. Current status of type 1 (IgG4-related) autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2022; 57(10): 695–708. <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01891-7>
3. Chari ST, Kloeppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T and The Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group. APICS: Histopathologic and Clinical Subtypes of Autoimmune Pancreatitis: The Honolulu Consensus Document. *Pancreas* 2010; 39: 549–554. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181e4d9e5>
4. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020. *J Gastroenterol* 2022; 57(4): 225–245. <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01857-9>
5. Sayed Ahmed A, Abreo M, Thomas A, Chari ST. Type 3 autoimmune pancreatitis (immune checkpoint inhibitor-induced pancreatitis). *Curr Opin Gastroenterol* 2022 Sep 1; 38(5): 516–520. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000873>
6. Nagpal SJS, Sharma A, Chari ST. Autoimmune Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(9): 1301. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0146-0>

<https://doi.org/10.1038/s41395-018-0146-0>

7. Qureshi A, Ghobrial Y, De Castro J, Siami-Namini K, Newman KA. Autoimmune pancreatitis – What we know and what do we have to know? *Autoimmun Rev* 2021; 20(10): 102912. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102912>

8. Czákó L, Gyökerecs T, Topa L, Sahin P, Takács T, Dubravcsik Zs, Szepes A, Pap A, Földesi I, Terzin V, Tiszlavicz L, Wittmann T. Autoimmune pancreatitis in Hungary. A Multicenter Nationwide Study. *Pancreatol* 2011; 11(2): 261–267. <https://doi.org/10.1159/000327092>

9. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 62(12): 1771–6. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303617>

10. Dubravcsik Z, Farkas G, Hegyi P, et al. Hungarian Pancreatic Study Group. Autoimmune pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group. *Orv Hetil* 2015; 156(8): 292–307. <https://doi.org/10.1556/OH.2015.30061>

11. Terzin V, Dobra M, Góg Cs, et al. Pancreatic cancer or autoimmune pancreatitis: Endosonography as a diagnostic reviser. *Case Reports in Internal Medicine* 2014; 1(2): 126–134. <https://doi.org/10.1556/oh.2013.29513>

12. Czákó L. Autoimmun pancreatitis: Aluldiagnosztizált kórkép? *LAM* 2006; 16: 505–510.

Vajsav, a bélsejtek táplálója

Hidvégi Edit dr.

Semmelweis Egyetem Budapest

Correspondence: hidvegi.edit@med.semmelweis-univ.hu

A rövid szénláncú zsírsavak (SCFA) egyik képviselője a vajsav (más néven butirát). Az emberi szervezetben jelenlegi ismereteink szerint a legfontosabb szerepe a vastagbélben van. A táplálékkal történő direkt vajsavbevitel elenyésző, de szénhidrátok, rostok felhasználásával a bélben élő baktériumok metabolizmusuk révén SCFA-kat termelnek, illetve kimutattak kifejezetten butirátképző baktériumtörzseket is. Míg a vékonybél enterocytáinak fő energiaforrása a glükóz és a glutamin, addig a colonocyták metabolizmusukhoz elsősorban a vajsavat hasznosítják. Butirátreceptorok a bélben, a zsírszövetben és legnagyobb számban bizonyos immunsejteken mutathatók ki. Gyakorlati felhasználása során jobb emésztést, tápanyag-felszívódást biztosít. Erősíti a bélnyálkahártya barrierfunkcióját, irritábilis bél szindrómában és gyulladásos bélbetegségekben is előnyösnek találták a butirát alkalmazását.

A vajsav

A rövid szénláncú zsírsavak (SCFA) egyik képviselője a vajsav (más néven butirát vagy butánsav). Szerkezeti képlete $C_4H_8O_2$, telített monokarbonsav. Színtelen, de kellemetlen szagú, nagy töménységben maró anyag. Sóit butirátoknak nevezik, amelyek ezen kellemetlen tulajdonságokkal már nem rendelkeznek. Neve alapján sejthető, hogy a vajban megtalálható, tudjuk, hogy a tejbe is kiválasztódik. Érdekes módon az emberi és a sertésfej viszonylag kis koncentrációban tartalmazza. Kimutatható még a verejtekben és a székletben is. Legfontosabb szerepe jelenlegi ismereteink szerint a vastagbélben van. Oda részben az elfogyasztott élelmiszerekkel (szénhidrátok, poli- és oligoszacharidok, rostok, emésztésnek ellenálló keményítők révén) kerülnek. A bélben élő baktériumok dolgozzák fel ezeket a szubsztátokat, és SCFA-kat állítanak elő belőlük. Másrészt a mikrobióta butiráttermelő törzsei (anaerob *Firmicutes*: *Clostridiales*, *Eubacterium hallii*, *Eubact. rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, *Butyrivibrio fibrisolvens* stb.) juttatják a bélbe a vajsavat. Míg a vékonybél enterocytáinak fő energiaforrása a glükóz és a glutamin, addig a colonocyták metabolizmusukhoz elsősorban a butirátot hasznosítják. A vajsav passzív és aktív transzport révén szívódik fel. A gyomorban nagyon gyors ez a folyamat, ezért a szájon keresztül bejutó butirát el sem jut a vastagbélig. A vékonybélben meg nem emésztett szénhidrátokból a bakteriális fermentáció állítja elő. Minél több vajsav előanyag van a bélben, annál ma-

gasabb lesz a butirátfermentáló baktériumok száma. A laktátfelhasználó baktériumok a tejsavból vajsavat termelnek.

A bélben, a zsírszövetben és legnagyobb számban bizonyos immunsejteken mutattak ki butirát-receptorokat. A sejtbe bejutás monokarboxilát-transzporterek segítségével történik, ami telíthető és H^+ -, valamint Na^+ -kotranszporttal jár. A colonocyták gyorsan metabolizálják a butirátot, oxidálják, amiből energiát nyernek, valamint a lipidszintézis előanyagait bocsájtják ki. Vajsav alig jut aszisztémás keringésbe, ami a vastagbélből felszívódik a v. portae-n keresztül, az a májban szinte teljes mértékben metabolizálódik. A butirát elősegíti a máj glikogénszintézisét, annak tárolását, ezáltal csökkenti a glükóz oxidációját. A májban egy organikus aniontranszportert (OAT7) is kimutattak, amely az ösztron-szulfát/butirát cserét mediálja. Ez szerepet játszik a máj szteroidhormon-metabolizmusában.

Mivel a vajsav táplálja és energiával látja el a colonocytákat, ezáltal megnöveli azok proliferációját, differenciációját, és javítja a barrierfunkciót. A normál enterocyták apoptózisát csökkenti, ezzel szemben több vizsgálat is igazolta, hogy a malignus sejtek pusztulását fokozza. A vajsav direkt módon növeli a vékonybél nyálkahártyájában a kripták mélységét és a villusok magasságát. Állatkísérletben azt is kimutatták, hogy ha a coecumba infundáltak butirátoldatot, akkor indirekt módon (valószínűleg neurohormonális mechanizmus révén) ugyanezt a hatást érték el. A vajsav további pozitív hatásai az 1. ábrán láthatók.

1. ábra: A vajsav hatásai a bélben, (2) alapján



Gyakorlati felhasználás

Mivel a vajsav önmagában kellemetlen szagú vegyület, így sóit használják a gyakorlatban. Ezeket lipidmátrixban, mikroenkapszulált formában juttatják a bélrendszerbe, így elkerülve a gyomorban történő gyors felszívódást. Az így előállított slow release készítmény fokozatosan oldódik ki, és a vakbélig eljutva a vastagbélben tudja kifejteni a legnagyobb hatást. Lassítja a gyomorürülést, ezáltal több idő jut a tápanyagok megemésztésére. A gyomor parietális sejtjeinek számát növeli, ezáltal nő a gyomorsav-szekréció is. Más vizsgálatok a tripszinkibocsátás fokozódását észlelték. Ezek a táplálék jobb emésztéséhez járulhatnak hozzá. A villusok hosszának növekedése pedig jobb felszívódást eredményezhet. A bélnyálkahártya barrierfunkcióját erősíti, részben a nyákréteg regulációjával, részben a transepithelialis elektromos ellenállás fokozásával. Serkenti a tight junction fehérjék (ZO-1, occludin) termelődését.

A vajsav növeli a butirátférmelő baktériumok jelenlétét, ezáltal befolyásolja a bélflóra összetételét. Az SCFA-k csökkentik a bélben a pH értékét, ennek következtében javul a bélflóra összetétele: fokozza a szimbioták növekedését, és gátolja a patológiás törzseket, tehát antibakteriális hatást fejt ki. Kimutatták azt is, hogy butirátférmelő baktérium-

törzsek jelenlétében visszaszorul a bélflóra *E. coli*, *Campylobacter*, *Salmonella*- és *Shigella*-tartalma. Ezáltal csökken a bélnyálkahártya gyulladása, kevesebb lesz a székletben a nyák és vér ürítése. Az állattenyésztésben is lehet szerepe: ha vajsavat adtak a csirkéknek, csökkent a *Salmonella*-fertőzöttségük, sertésekben pedig a coliform baktériumok helyét *Lactobacillusok* foglalták el. Irritábilis bél szindrómában (IBS) és gyulladósos bélbetegségekben (IBD) is előnyösnek találták a butirát alkalmazását. Nemzetközi statisztikák szerint a felnőtt populáció közel 12%-át érinti az IBS. Mivel ennek a tünetegyüttesnek a pontos okát nem tudjuk, valószínűleg nem is egy, hanem több tényezőre vezethető vissza, ezért sokszor a kezelés eredménye sem hosszú távú. *Banasiewicz és munkatársai* egy randomizált,

kettős vak, placebokontrollált vizsgálatba 66 IBS-es beteget vontak be. Napi 300 mg kapszulázott vajsavat szedtek a páciensek 4 héten keresztül. Szignifikánsan ($p=0,0032$) csökkent a betegek hasi fájdalma. A 12 hetes utánvizsgálatkor ez a jó hatás változatlanul fennállt. *Tarnowski és munkatársai* vizsgálatában 6 hétig szedték a betegek a nátrium-butirátot, és szignifikáns életminőség-javulást tudtak náluk igazolni. Egyes vizsgálatok colitis ulcerosában, diverticulosisban és sugárkezelés okozta proctitisben is jó hatásúnak találták a butirát alkalmazását. Ennek patofiziológiai alapja, hogy a colonocytákban colitis esetén a vajsav oxidációja jelentősen csökken, ami a sejtekben alacsonyabb metabolikus aktivitással és ATP-szinttel jár. Ezzel szemben butirát adására gátlódik az NF- κ B aktivációja és a Hsp (heat shock protein) expressziója, ami módosítja a gyulladós mechanizmust. Crohn-betegek bélnyálkahártyájából vett biopsziás mintában *in vitro* vizsgálva a vajsav adása csökkentette a gyulladós citokinek termelését. Egy másik vizsgálatban Crohn-betegeknek 8 hétig adtak napi 4 g butirátot, és az esetek 53%-ában tüneti javulást, remissziót írtak le. Teoretikusan a nekrotizáló enterocolitisben (NEC) is jó hatású a vajsav alkalmazása, de erre még csak állatkísérletes bizonyítékok vannak. A bélbarrier erősödése révén javulhat, vagy akár meg is szűnhet az ún. áteresztő bél szind-

róma, ami táplálékallergia és intolerancia kialakulásának is alapja lehet.

A kemoterápia (5FU) következtében létrejött mucositisben is eredményesen adták a vajsavat. A butirát a jó hatását annak köszönheti, hogy javítja a bélnyálkahártya barrierfunkcióját, csökkenti a bél permeabilitását, és a vastagbélben antiinflammatorikus szerepe van.

Adatokat találtam arra vonatkozóan is, hogy egerekben a vajsav adása csökkentette a testzsír mennyiségét, ezáltal megelőzhető lenne az elhízás.

SARS-CoV-2-fertőzésben is ajánlják a vajsav adását. A vírusfertőzés stimulálja az immunrendszer (BALT, GALT) működését, hogy kivédje a kórokozók támadását. A megerősített bélbarrier és a colonocyták proliferációja előnyös a COVID-19 gasztrointesztinális tüneteinek csökkentésében. Az SCFA-k hatnak az eozinofil sejtek migrációjára, ami csökkenti a légúti eozinofília kialakulását, ezáltal a tüdőkárosodás létrejöttét. Tudjuk, hogy a SARS-CoV-2-fertőzés esetén emelkednek a gyulladásos paraméterek, úgy mint a CRP, a TNF-alfa, egyéb citokinek és elsősorban az IL-6. Ez szoros korrelációt mutat a betegek mortalitási valószínűségével. Mind klinikai vizsgálatok, mind állatkísérletek igazolták a vajsav IL-6-csökkentő hatását.

A fentiek alapján a vajsav terápiás vagy profilaktikus alkalmazása ígéretesnek tűnik több olyan gasztroenterológiai megbetegedésben, ahol a bél barrierfunkciójának erősítése nagy jelentőséggel bír.

Irodalom

1. Suzuki T, Yoshida S, Hara H. Physiological concentration of short chain fatty acids immediately suppress colonic epithelial permeability. *British Journal of Nutrition* 2008; 100: 297-305
2. Guilloateau P, Martin L, et al. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutrition Research Reviews* 2010; 23: 366-384.
3. Ferreira TM, Leonel AJ, et al. Oral supplementation of butyrate reduces mucositis and intestinal permeability associated with 5-Fluorouracil administration. *Lipids* 2012; 47: 669-678.
4. Zaleski A, Banaszkiwicz A, Walkowiak J. Butyric acid in irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol* 2013; 8: 350-353.

5. Tan J, McKenzie C, et al. The role of short chain fatty acids in health and disease. *Advances in Immunology* 2014; 121(3): 91-119.
6. Liu J, Zhu H, et al. Beneficial effects of butyrate in intestinal injury. *J Pediatr Surg* 2020; 55: 1088-1093.
7. Xiong J, Liao X, et al. Alteration of the gut microbiota and short chain fatty acids in necrotizing enterocolitis and food protein-induced allergic proctocolitis infants: A prospective cohort study. *Front Cell Infect Microbiol* 2022. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1030588>
8. Archer D, Kramer DC. The use of microbial accessible and fermentable carbohydrates and/or butyrate as supportive treatment for patients with coronavirus SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in Medicine* 2020; 7: 292.

Már
rendelhető a
patikákban!



BUTTERINE® a Bél Bio Desele

A vajsav a vastagbél hámsejtek elsődleges energiaforrása.

Rostszegény táplálkozás? Dysbiosis? A hiányzó vajsav pótolható!

A Butterine® Trio Max kapszula

- » innovatív hazai termék,
- » napi 1 kapszula 410 mg vajsavat pótol tributirin formában,
- » szintetikus segédanyagok nélkül készül,
- » fruktóz, laktóz, glutén- és hisztaminmentes.

Pharmacontact Hungary Kft. 1085 Bp Röck Szilárd u. 17.
www.mindenevok.hu

Az étrendkiegészítő nem helyettesíti a vegyes táplálkozást és az egészséges életmódot!

Prucaloprid:

az első, Magyarországon is kapható 5-HT₄ receptor agonista prokinetikum kardiovaszkuláris mellékhatások nélkül

Rosztóczy András dr., Ollé Georgina dr.

Munkahely: Szegedi Tudományegyetem, SZAKK Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Osztály, Szeged
Correspondence: rosztoczy.andras@med.u-szeged.hu

A prokinetikumok a tápcsatorna motilitási zavarainak kezelésére szolgáló gyógyszerek. Bár e betegségek a leggyakoribb kórképek közé tartoznak, mégis alig találunk olyan gyógyszert, amely hatékonyan és tartósan képes volna befolyásolni a motilitási zavart, illetve a következményesen megjelenő tüneteket. Jelen tanulmányban a gyógyszercsoportra vonatkozó általános tudnivalók mellett a hazai piacon az idén bevezetésre kerülő prucalopridra vonatkozó, speciális kérdéseket tekintjük át.

KULCSSZAVAK: Prokinetikum, 5-HT₄-agonista, prucaloprid, székrekedés

Prucaloprid: the first available 5-HT₄ agonist prokinetic drug without cardiovascular side effects in Hungary

Prokinetic drugs are used for the treatment of gastrointestinal motility disorders. Although these disorders are very common, the available drugs with long term efficacy are limited. In this manuscript the essential information are discussed about prokinetics, with a special focus on prucalopride, which is being introduced to the Hungarian market.

KEYWORDS: Prokinetics, 5-HT₄ agonist, prucalopride, constipation

Bevezetés

A tápcsatorna motilitási zavarai és különösen a hipomotilitással járó formák igen gyakori kórképek, a lakosságnak akár 25-30%-át is érinthetik. Előfordulhatnak önállóan, de gyakran jelennek meg funkcionális betegségek tüneteiként vagy másodlagosan egyéb betegségek (anyagcsere-betegségek [pl. diabetes mellitus], szisztémás autoimmun betegségek, neurológiai kórképek, daganatok stb.) részjelenségeiként is. Széles körű előfordulásuk ellenére a mechanikus akadály nélküli formák kezelése máig jelentős kihívást jelent, legyen szó akár a tápcsatorna felső, középső vagy alsó szakaszáról. Ezekben a betegségekben a motilitási mintázat helyreállítását célzó prokinetikumok alkalmazása jelentené a logikus oki kezelési módot, azonban az eddig rendelkezésünkre álló szereknek egyrészt a hatékonysága, másrészt egyes esetekben a biztonságossága is elmaradt a megkívánttól. Nem véletlen tehát, hogy számos hatóanyagcsoport került a gyógyszerkutató látóterébe az elmúlt évtizedek során. Ezek közül tekintjük át a mindennapi gyakorlatban is alkalmazott szerekre vonatkozó legfontosabb tudnivalókat.

A leggyakoribb prokinetikumok és hatásmechanizmusaik

Bár időrendben elsőként a kolinerg szerek, illetve a kolinészteráz-inhibitorok (neostigmin, pyridostigmin) jelentek meg, ezek kiterjedt alkalmazását a specificitásuk hiánya és jelentős nemkívánatos mellékhatásprofiljuk erősen korlátozza. Éppen ezért, ha ma Magyarországon szóba kerülnek a prokinetikumok, akkor mindenki elsősorban a dopamin D₂ receptor antagonistákra gondol, amelyek jóval szélesebb indikációs körrel bírnak, és közülük a metoclopramid, a domperidon, valamint újabban az itoprid is hozzáférhető a hazai gyógyszerári forgalomban. E gyógyszerek közül a metoclopramid jelentős hátránya, hogy átjutva a vér-agy gáton központi idegrendszeri mellékhatásokat okozhat. A vér-agy gáton nem átjutó – és így központi idegrendszeri mellékhatásokkal nem rendelkező – másik két hatóanyag közül a domperidon máig széles körben használt, annak ellenére, hogy randomizált, kontrollált vizsgálatokban nem volt bizonyítható a terápiás előnye a placebóval szemben, és így az Egyesült Államokban nem is forgalmazzák. A csoport legújabb tagja, az itoprid ezzel

szemben a funkcionális dyspepsiás betegek legalább 2 hónapos kezelése esetén jobb tüneti kontrollt képes biztosítani a placebónál, aminek köszönhetően mára egyértelmű teret nyert e betegcsoport terápiájában (1, 2).

A szerotonin-4 receptor agonistái

A tápcsatornában a szerotonin (5-HT, 5-hidroxi-triptamin) az egyik legfontosabb jelátvivő molekula. Elsődleges forrását a bélnyálkahártya enteroendokrin sejtjei jelentik, de emellett a tápcsatorna neuronhálózatának interneuronjai is termelik. Számos receptora miatt a legtöbb tápcsatornai funkció, így a szekréció, a szenzoros funkciók és a motilitás szabályzásában is szerepet játszik. Nehézséget jelent azonban, hogy a szerotonin különböző receptor(al)típusai adott esetben akár egymással ellentétes hatás kiváltását is eredményezhetik.

Az 5-HT receptorcsaládból a tápcsatorna-motilitás szabályzása szempontjából az 5-HT₄ receptorokat kell kiemelni. E receptorok igen elterjedtek a tápcsatornában, rajtuk keresztül a szerotonin fokozza az acetilkolin felszabadulását a myentericus neuronok végződéseiben, és így ér el promotikus hatást. A gyakorlatban ez jelentheti az alsó nyelőcső-záróizom nyomásemelkedését, a nyelőcsőtest perisztaltikájának fokozódását, a gyomorürülés gyorsulását, és mindezek eredményeként a gastrooesophagealis reflux mértékének csökkenését. Distalisabban gyorsulhat a vékonybéltranszit, emelkedhet a vastagbél proximális részén a kontrakciók amplitúdója, és végeredményben gyorsulhat a vastagbéltranszit is (3).

Az 5-HT₄-agonisták nemkívánatos kardiovaszkuláris mellékhatásai

Joggal merülhet fel a kérdés, hogy ha ennyi kedvező hatás köthető az 5-HT₄ receptorok agonistáihoz, akkor miért nem meghatározói már sok éve a terápiás eszköztárunknak. Az elsődleges ok az első 5-HT₄-agonista gyógyszerek biztonságosságában keresendő, ugyanis a csoport első tagjaként piacra került cisapridot kamrai aritmogén hatása miatt 2000-ben ki kellett vonni a forgalomból. A cisaprid által okozott kamrai aritmiák oka a myocardium repolarizációjáért felelős káliumcsatornák közül a gyors repolarizáció fázisában részt vevő I_{Kr}-csatorna gátlása, amely csatorna játssza egyébként a vezető szerepet a kongenitális hosszú QT-szindróma kialakulásában is. A gátlás következtében lelassuló repolarizációt és ezáltal az életveszélyes kamrai aritmia kialakulásának fokozott rizikóját a felszíni EKG-vizsgálat során a QT-idő megnyúlása jelzi. A cisaprid esetében, különösen szerencsétlen módon, az volt a helyzet, hogy a molekula affinitása az I_{Kr}-csatornához 10-szer magasabb volt, mint az 5-HT₄ receptorokhoz való kötődési képessége. Érdemes ezt összehasonlítani a szelektív második generációs prucaloprid adatával, amely az I_{Kr}-csatornákat csak mikromólos koncentrációban, az orális adagolással elérhető szérumkoncentráció 1000-szeresénél lenne képes gátolni. Nem véletlen tehát, hogy magas szöveti koncentrációk esetén, például elégtelennek tűnő hatás miatti cisapridtúladagolás vagy csökkent elimináció (pl. veseelégtelenség), illetve a megváltozott metabolizmus (pl. idősor, májbetegség), gyógyszerinterakció (más, hasonló mellékhatással bíró gyógyszerekkel

vagy élelmiszerekkel [pl. grépfrútdzsús] való együtt adás miatt megnőtt az életveszélyes kamrai szívritmuszavarok kialakulásának valószínűsége. Lényeges tehát, hogy az 5-HT₄-agonista cisaprid aritmogén hatásának nincs köze magához a célreceptorhoz, hanem épp ellenkezőleg: az volt a probléma, hogy nem bizonyult kellően szelektívnek a molekula 5-HT₄ receptorokhoz való kötődése (1, 3).

Tovább rontotta a gyógyszercsoport helyzetét, hogy az aritmogén szempontból már kellően szelektív tegaserod esetében kb. 1/1000 kezelt beteg prevalenciával iszkémiás kardiális események fordultak elő, amelyeket szintén a nem kellő 5-HT₄-szelektivitásra vezettek vissza. A tegaserod esetében azonban a koronáriákban megtalálható 5-HT_{1B}-receptorokhoz való kötődési képesség jelentette a problémát, amelyen keresztül vazokonstriktót és következményes miokardiális iszkémiát tudott létrehozni a koronáriszklerózisos betegekben. Mivel ezt a szert is elsősorban a krónikus székrekedés, illetve a székrekedés predominant IBS kezelésére akarták használni, könnyen érthető, hogy a két problémakör (azaz a székrekedés és az iszkémiás szívbetegség) gyakori együttes előfordulása miatt gyorsan és hangsúlyosan derült fény erre a nemkívánatos jelenségre, ami 2007-ben végül ennek a hatóanyagknak is a forgalomból való kivonását eredményezte (3).

A cisaprid és a tegaserod fiaskói hosszú időre visszavették a gyógyszeripar érdeklődését a hatóanyagcsoport iránt, ami a biztonságosabb szelektív második generációs molekulák (prucaloprid, mosaprid) fiókba kerülését eredményezte, és csak az utóbbi években fordult újra a figyelem az irányukba, megnyitva az utat a további fejlesztések felé (pl. velusetrag) is.

A prucaloprid

A prucaloprid a benzofurán-molekulák családjába tartozó, magas affinitású és szelektív 5-HT₄-agonista, amely az enterális neuronok 5-HT₄ receptoraihoz kötődve serkenti a kolinerg, illetve a nonadrenerg-nonkolinerg neurotranszmissziót. Az aktuális, az European Medicines Agency által 2009-ben elfogadott, és utoljára 2022-ben frissített alkalmazási előirata alapján az indikációs körét a krónikus székrekedés kezelése jelenti, de mint az alábbiakban majd látható, a tápcsatorna más területein is pozitív hatást gyakorol a hipomotilitással járó motilitási zavarokra.

A krónikus székrekedésben való hatásosságot bizonyító evidenciák

Krónikus székrekedésben a prucalopridkezelés hatásosságát számos prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálat bizonyította. A legnagyobb európai vizsgálatot 2015-ben *Tack* és *munkatársai* végzeték (4). Eredményeik szerint a vizsgálat 713 beteg 12 hetes kezelése során mind a 2 mg-os, mind pedig a 4 mg-os prucaloprid dózis szignifikánsan megemelte azon betegek számát, akiknek rendeződött a székletszámuk (2 mg [19,5%; p<0,01], 4 mg [23,6%; p<0,001]; placebo [9,6%]). Hasonló eredmények születtek azon alcsoportban is, amelynek tagjai elégedetlenek voltak a korábbi laxatív kezelésükkel. Mindkét prucaloprid dózis szignifikánsan javította a vizsgálat másodlagos végpontjait jelentő paramétert, az életminőség-

get. Ezenkívül a 4 mg-os adagot szedők körében jelentősen mérséklődött az erőlködéssel kiürített székletek aránya is. A vizsgált hatóanyag dózisokat a betegek összességében jól tolerálták, a leggyakoribb mellékhatásoknak a fejfájás és a hasmenés bizonyultak.

A közelmúltban megjelent egy átfogó összehasonlító metaanalízis is, amely az eddig publikált 14 randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeit foglalta össze (5). A 14 tanulmányba összesen 4328 (átlagosan 309) beteget vontak be a szerzők. Az alkalmazott prucaloprid dózisokat illetően 1 vizsgálatban használtak 0,5 mg-ot, 4-ben 1 mg-ot, 12-ben 2 mg-ot, és 6-ban 4 mg-ot. A kezelési időtartamok 1-24 hét közt változtak. A metaanalízis igazolta, hogy a prucaloprid növeli a heti székletszámot (elsődleges végpont), míg a kezelés következtében kialakuló mellékhatások tekintetében a nagyobb, 2 és 4 mg-os adagok alkalmazásakor jelzett fokozott kockázatot. A metaanalízis nem bizonyította, hogy az 1 mg feletti dózisokhoz magasabb hatékonyság társulna.

A prucalopridot a randomizált, kontrollált vizsgálatokban bizonyított hatásosságának eredményeképp az Európai Neurogastroenterológiai és Motilitási Társaság a 2020-ban megjelent ajánlásában magas evidenciaszinttel, erős ajánlással és az ajánlást készítő közti teljes véleményegyezéssel javasolja a krónikus székrekedés kezelésére (6).

A prucalopridterápia hatása az életminőségre és a másodlagos végpontokat jelentő tünetekre

Tack és munkatársainak 3 randomizált, kontrollált vizsgálatot egybefoglaló, több mint 600 beteg kezelésével nyert tanulmánya alapján a prucaloprid nemcsak a székletszámot képes krónikus székrekedés esetén emelni, vagy adott esetben normalizálni, hanem ezzel együtt javítja a betegek általános életminőségét, szoros korrelációban a tünetek (hasi, széklet, végbél) javulásával (7).

Staller és munkatársai pedig 6 randomizált, kontrollált, III. és IV. fázisú vizsgálat eredményeit újra áttekintve azt találták, hogy a krónikus székrekedéshez társuló és az életminőséget általában jelentősen rontó, haspuffadásos tünetek szignifikánsan magasabb arányban mutatnak legalább 1 pontos javulást (4 fokozatú skálán) napi 2 mg prucalopridkezelés (n=957) hatására, mint a placebo csoport (n=974) betegek. A 12 hetes terápia végén a válaszok aránya függetlennek látszott a puffadás kezdeti, szubjektív súlyossági fokától, de kifejezettebb volt a 65 év alattiak és a nők körében a 65 év feletti, illetve a férfiak esetében tapasztalható képest (8).

A prucaloprid idősekben is biztonságos

Yeon és munkatársai 601 (F : M = 2 : 1), konvencionális kezelésre nem reagáló székrekedés miatt gondozott betegen végeztek posztmarketing-vizsgálatot. A bevont betegek fele 65 évnél idősebb volt. Az addigi gyógyszeres terápiájuk mellé a 65 évnél fiatalabbak napi 2 mg-os, az idősebbek 1 mg-os prucalopridkezelést kaptak, és a 4., a 8., illetve a 12. héten felmérték az állapotukat 72, 70, illetve 68%-uk számolt be javulásról. A leggyakoribb mellékhatások a fejfájás (3,2%), a hasmenés (2,8%), a hasi fájdalom (2,3%) és a hányinger

(1,5%) voltak, hasonlóan az egyéb vizsgálatokban tapasztaltnak. Súlyos (kardiovaszkuláris) adverz esemény vagy haláleset nem történt (9). Egy másik, idősek otthonában lakó betegeken végzett randomizált, II. fázisú biztonságossági vizsgálat, amelyben a bevont 89 beteg 88%-ának volt valamilyen kardiovaszkuláris megbetegedése, azt mutatta, hogy a korrigált QT-intervallum nem változott a prucalopriddel (0,5 mg, 1 mg, 2 mg) kezelt betegekben, és nem jelent meg szignifikáns ritmuszavar sem (9). Végül a biztonságosság kérdésében az is lényeges kérdés, hogy ha valamely mellékhatás miatt a terápia felfüggesztésére kényszerül a kezelőorvos, akkor ez kizárja a hatóanyag későbbi alkalmazását, vagy utóbb megkísérélhető a gyógyszer újraadása. A prucaloprid esetében csak az esetek 8%-ában van szükség a gyógyszer végleges elvonására, vagyis az esetek jelentős részében utóbb visszaadható a gyógyszer (3).

A prucaloprid hatása a tápcsatorna proximális részének hipomotil állapotaira

Mindig fontos kérdés, hogy egy prokinetikus szer képes-e befolyásolni – és ha igen, milyen mértékben – a nyelőcső hipomotil motilitászavarait, különös tekintettel az igen gyakori gastrooesophagealis reflux betegségekre. E tekintetben a prucalopridről egyelőre nem állnak rendelkezésre nagy esetszámú, randomizált kontrollált vizsgálatok, viszont az egészséges egyéneknél nyert eredmények biztatóak abból a szempontból, hogy a refluxra hajlamosító, szignifikáns anatómiai defektus (pl. nagy hiatus hernia) hiányában várható a prucaloprid pozitív hatása. A szer napi 4 mg-os adagban randomizált, placebokontrollált, keresztezett vizsgálatban szignifikánsan képes volt szignifikánsan csökkenteni a nyelőcső savexpozíciós idejét, a nyelőcső proximális részét elérő, savas gastrooesophagealis reflux epizódjainak számát, és gyorsítani mind a savas, mind a gyengén savas refluxátum kiürülését (10). Bizonyíthatóan képes javítani a nyelőcsőtest perisztaltikáját gyengült primer perisztaltika, azaz IEM (ineffektív nyelőcsőmotilitás, a manometrián széles átmeneti zónával és alacsony distalis kontrakciós integrállal jellemzett eltérés) fennállása esetén (11). Ezen túlmenően – bár nem kontrollált vizsgálatban – javítani volt képes a refluxparamétereket és a tüneti kontrollt terápiaerezisztens, azaz standard kezelésre nem megfelelően reagáló refluxbetegekben, ahol nem volt jelen szignifikáns organikus hajlamosító tényező (lásd fent) (12).

Hasonlóan fontos, és talán a modern gastroenterológia egyik legkevésbé megoldott problémáját jelenti a gastroparesis kezelése. Bár ismert, hogy mindez legtöbbször nem csupán a gyomor hipomotilitását (csökkent perisztaltikus tevékenységét) jelenti, hanem egyidejűleg az akkomodáció, a pylorusműködés és az antroduodenalis koordináció zavarát is, mégis csupán a gyomorürülés vizsgálata jelenti a gastroparesis diagnosztikájának és terápiás eredményességének mércéjét. Ezt tudva nem meglepő, hogy a domináns ok ismerete nélkül könnyen várható kudarc az egyes terápiás próbálkozásokra.

A gyomormotilitás szempontjából a prucaloprid randomizált, kontrollált, keresztezett vizsgálatban képesnek bizonyult megemlíteni egészséges egyéneknél az antralis nyomást és motilitási indexet (13). Képes továbbá egészsé-

gesekben gyorsítani a gyomorürülést és a reziduális gyomorvolumen (11), viszont barosztátvizsgálatok alapján nem változtatja meg az akkomodációs képességet (14). Idiopátiás gastroparesisben viszonylag kis esetszámú (n=28), de szintén randomizált, placebokontrollált, keresztezett vizsgálatban napi 2 mg-os adagban alkalmazva, 4 hetes követési idő után a prucaloprid szignifikánsan javította a tüneti kontrollt (dyspepsiás és refluxtünetek), a gyomorürülési időt, és mindezeknek megfelelően a betegek életminőségét (15). Diabéteszes gastroparesisben (n=27) nagyobb, 4 mg-os adagot alkalmazva a fentiekkel egyező (4 hetes, keresztezett, placebokontrollált) protokoll szerint viszont – vélhetően a kis elemszám miatt – nem bizonyult még szignifikánsnak a különbség a tüneti válaszban, noha a gyomorürülési vizsgálatok eredménye az idiopátiás gastroparesishez hasonlóan szignifikáns javulást mutatott (22±6% vs. 40±9% teszt-ételretenció a vizsgálat 240. percében) (16).

Irodalom

1. Usai-Satta P, Lai M, Oppia F, Cabras F. Effects of Prokinetics on the Digestive Tract. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol* 2022; 17(3): 161–165. <https://doi.org/10.2174/2772432816666210805125813>
2. Kamiya T, Shikano M, Kubota E, et al. A multicenter randomized trial comparing rabeprazole and itopride in patients with functional dyspepsia in Japan: the NAGOYA study. *J Clin Biochem Nutr* 2017; 60(2): 130–135. <https://doi.org/10.3164/jcbs.16-106>
3. Manabe N, Wong BS, Camilleri M. New-generation 5-HT₄ receptor ago-

Konklúzió

A szelektív 5-HT₄-agonista prucaloprid hazai patikai forgalomba kerülésével egy hatékony és biztonságos, prokinetikus hatású gyógyszer került a hazai gasztroenterológusok, belgyógyászok és házi orvosok kezébe, amely sokat segíthet az eddig terápiareszisztensnek bizonyuló, vagy nem kelő javulást mutató krónikus székrekedés és az adott esetben hozzá társuló, egyéb hipomotil tápcsatorna-motilitási zavarok kezelésében.

A cikk megírását a Supremex Kft. támogatta. A szerzők az általuk írt cikkben a saját szakmai álláspontjukat fejtik ki, illetve kijelentik és szavatolnak azért, hogy a cikk anyaga megfelel a hatályos jogszabályoknak és etikai elveknek. Az esetleg megemlített bármilyen termék használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

nists: potential for treatment of gastrointestinal motility disorders Expert Opin. *Investig Drugs* 2010; 19(6): 765–775. <https://doi.org/10.1517/13543784.2010.482927>

4. Tack J, van Outryve M, Beyens G, et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009; 58(3): 357–65. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.162404>

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



GASTRONNEWS

www.gastronews.olo.hu

**Tekintse meg
legfrissebb szakmai anyagainkat!**

Az azatioprinkezelés indukálta csontvelő-elégtelenség ritka szövődménye, a haemophagocytás lymphohistiocytosis

Lénárt Ágnes dr.^{1,2}, Kacska Sándor dr.^{1,2}, Rákóczi Éva dr.^{3,4}, Balogh Endre Zoltán dr.^{1,2}, Dávida László dr.^{1,2}, Papp Mária dr.^{1,2}

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen;

²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika, Debrecen; ³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen; ⁴Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Reumatológiai Klinika, Debrecen

Correspondence: lenart.agnes@med.unideb.hu

A haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) egy ritka, agresszív és potenciálisan életet veszélyeztető kórkép, amelynek alapja az immunrendszer túlzott aktiválódása (1). Az alábbiakban egy 36 éves nőbeteg esetét mutatjuk be, akinek kivizsgálása során ezen kórkép igazolódott.

KULCSSZAVAK: immunosuppresszív gyógyszerek, gyulladásgos bélbetegségek (IBD), colitis ulcerosa (UC), azatioprin, haemophagocytás lymphohistiocytosis, HLH szindróma, esettanulmány

An infrequent adverse event associated with azathioprine induced bone marrow failure: hemophagocytic lymphohistiocytosis

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is an uncommon, aggressive and potentially life-threatening disease caused by excessive activation of the immune system (1). As follows, our aim was to present the case of a 36-year-old female patient, whose diagnosis of the mentioned disorder was confirmed upon thorough examination.

KEYWORDS: immunosuppressant drugs, inflammatory bowel disease (IBD), ulcerative colitis (UC), azathioprine, hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH syndrome, case study

Bevezetés, háttér

A haemophagocytás lymphohistiocytosis szisztémás gyulladással, kiterjedt szövetdestrukcióval jellemezhető kórkép. A hiperinflammatorikus állapot kialakulását a citotoxicitást közvetítő citolitikus granulomok sejten belüli transzportjának, sejtmembránhoz való kötődésének, illetve exocitózisának gátlása révén a csökkent NK és citotoxikus T-sejt-aktivitás okozza (1). A csökkent citotoxikus T-sejt-aktivitás a célsejtek eliminációjának zavarához, a makrofágok és T-sejtek folyamatos aktivációjához, proliferációjához és extrém citokintermelődéshez vezet, amely többszervi elégtelenséget okoz, jelentős mortalitással

(2–5). A kiváltó tényezőket két fő kategóriába sorolhatjuk: triggerek, amelyek immunválaszt váltanak ki, valamint amelyek immundeficienciát okoznak. Gyermekkorban elsősorban a genetikailag meghatározott primer formák a jellemzőek (1, 6), az esetek többségében azonban a szekunder formákkal találkozhatunk, amelyeket infekció, malignitás, reumatológiai kórkép, immunbetegség vált ki (1, 7). Felőttkorban a klinikai megjelenésre a többszervi érintettséggel jelentkező akut/szubakut lázas állapot jellemző. A kórképet változatos neurológiai és bőrtünetek, légzési elégtelenség, veseelégtelenség, hipotenzio, különböző lokalizációjú vérzések megjelenése színezheti.

Esetismertetés

Betegünk anamnézisében krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), valamint 2008-ban diagnosztizált, azatioprinnal kezelt colitis ulcerosa szerepelnek. 2020 óta gondozáson nem járt.

Hetek óta tartó gyengeség, lázas állapot miatt kereste fel a sürgősségi osztályt. Fizikális vizsgálat során anémiás küllem, jelentős máj- és lépmelegnagyobbodás, a tüdők felett bazális szörtyzörejek, tachycardia, láz voltak észlelhetők (idegrendszeri tünetek, bőrelváltozások nem voltak). A laborokból három, sejtvonulat érintő cytopenia (neutropenia, normociter anémia, thrombocytopenia), az R-érték alapján kevert mintázatú májenzimemelkedés, kreatinin-kináz (CK), laktát-dehidrogenáz (LDH) és C-reaktív protein (CRP) emelhetőek ki. Hasi ultrahangon zsírmáját és jelentős lépmelegnagyobbodást írtak le. A diszpnóé és pozitív D-dimer-teszt miatt végzett mellkas-CT kizárta a pulmonális embóliát, és szubpleurális nodulusokat írtak le. A hematológiai konzílium azatioprinkezeléshez társuló cytopeniát véleményezte, így az alaptergése és az azatioprin mellékhatása miatt a gasztroenterológiai klinikánkon javasolták ellátni.

Súlyos neutropenia miatt a beteget izoláltuk, kolónia-stimuláló faktorról (GM-CSF), valamint – tenyésztések

levétele után – széles spektrumú antibiotikummal végzett kezelés (8 óránként 1 g meropenem, 12 óránként 250 mg azithromycin) indult. Herpes labialis miatt intravénás (iv.) acyclovirt (5 mg/ttkg 8 óránként), majd ezt felváltva CMV- (cytomegalovirus-) polimeráz-lánreakció- (PCR-) pozitívítás okán iv. ganciclovirt (5 mg/ttkg/nap) alkalmaztunk. Az észlelt CMV-betegség az alábbi szervek diszfunkcióját okozta: máj (heveny hepatitis), tüdők (pneumonitis okozta légzési elégtelenség), csontvelő (pancytopenia).

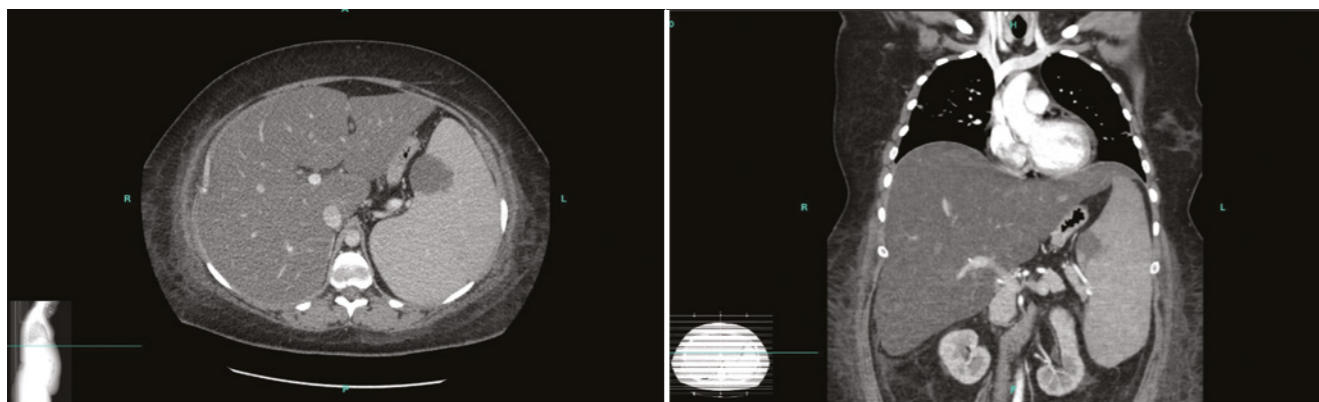
A légzési elégtelenség miatt folyamatos monitorozás, vérgázvizsgálat és oxigénterápia vált szükségessé. A pulmonális státust képalkotó vizsgálatokkal követtük. A csontvelői elégtelenség következtében súlyos neutropenia (gr. 4) (8), transzfúzió-igényű anémia (gr. 3), valamint thrombocytopenia (gr. 2) alakult ki. A májérintettséget megnyúlt, korrigált igénylő haemostasisparaméterek, magas transzaminázszintek jeleztek.

A komplex klinikai kép, leletek alapján felmerült CMV-fertőzéshez társuló szekunder haemophagocytás lymphohistiocytosis (sHLH) (1) szindróma lehetősége. A 2009-es kritériumok (9, 10) alapján a HLH 11 diagnosztikus kritériumából 8 (láz, splenomegalia, több sejtvonulat érintő cytopenia, hepatitis, magas ferritinszint, csökkent natural killer (NK) sejt aktivitás, hypertriglyceridaemia és hypofibrinogenaemia) volt jelen

1. táblázat: 2004-es és 2009-es módosított HLH-diagnosztikus kritériumok; bennfekvés alatt észlelt értékek

Konvencionális 2004-es HLH-kritériumok	Módosított 2009-es kritériumok	Bennfekvés alatt észlelt értékek
<p>Legalább 5 teljesül az alábbiak közül:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Láz (>38,5 C°) • Splenomegalia • Legalább két sejtvonulat érintő cytopenia <ul style="list-style-type: none"> – Hgb: <9 g/l – Thr: <100 b/l – ANC: <1000 b/l • Hypertriglyceridaemia (éhgymri triglicerid >3 mmol/l és/vagy fibrinogén <150 mg/dl) • Ferritin >500 µg/l • Haemophagocytosis biopsziás mintában (csontvelő, máj, lép, nyirokcsomó) • Alacsony/hiányzó NK sejt aktivitás • Szolúbilis CD25 (szolúbilis IL-2-receptor) 2400 U/ml 	<p>Legalább 3 teljesül az alábbiak közül:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Láz • Splenomegalia • Legalább két sejtvonulat érintő cytopenia <ul style="list-style-type: none"> – Hgb: <9 g/l – Thr: <100 b/l – ANC: <1000 b/l • Hepatitis <p>Legalább 1 teljesül az alábbiak közül:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emelkedett ferritinszint • Emelkedett szolúbilis CD25 (szolúbilis IL-2-receptor) • Haemophagocytosis biopsziás szövetmintában • Alacsony/hiányzó NK sejt aktivitás <p>Egyéb, a diagnózist támogató tényezők (nem kötelező a diagnózis felállításához)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypertriglyceridaemia • Hypofibrinogenaemia • Hyponatraemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizáció alatt többször >38 C° • 21×7 cm (hasi CT) – Hgb: <6,6 g/l – Thr: <770 b/l – ANC: <800 b/l • GOT: 145 U/l • GPT: 54 U/l • GGT: 288 U/l • ALP: 412 U/l • tBil/KBil: 15/13,5 µmol/l • Albumin: 18 g/l • Protrombinidő: 21 s • 1246 µg/l • Nem elérhető vizsgálat • Nincs jelen • A periférián a sejtek 2,8%-a T-sejt (CD4/CD8 arány 1,06) és 0,1%-a NK sejt • 3,03 mmol/l • 0,61 g/l

1a és 1b ábra: Hasi CT – jelentős mértékű hepatosplenomegalia (DE KK Radiológiai Klinika, e-Rad rendszer)



(1. táblázat). A csontvelői kenetben haemophagocytosist nem találtunk, azonban ennek hiányában is felállítható volt a diagnózis (1).

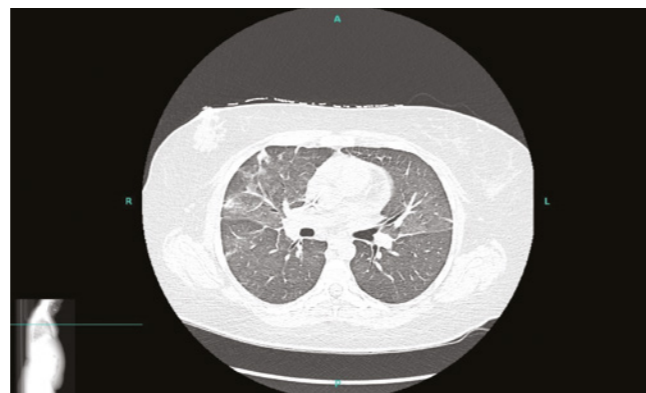
Differenciáldiagnosztikai céllal számos kiegészítő vizsgálat történt. Csontvelői kép, flowcytometria alapján hematológiai kórkép nem igazolódott. Két alkalommal TTE (transthoracalis echokardiográfia) történt, amely szív-érintettségét kizárt. Hasi CT-n az ismert hepatosplenomegalia mellett megtartott keringésű máj ábrázolódott (1a, 1b ábra).

Szerológiai vizsgálatok során a vírusfertőzést (HIV1/2, HAV, HEV, HBV, HCV, BK, parainfluenza, adenovírus, RSV, influenza, COVID-19, parvovírus B19), a bakteriális fertőzést (*Coxiella*, *Brucella*, *Rickettsia*) és a parazita fertőzést (*Leishmaniasis*) kizártuk. A 11 napos ganciclovirkezelés után a CMV-kópiaszám ismét megemelkedett, gyógyszerrezisztencia miatt infektológiai javaslatra foscarnetet (60 mg/ttkg/nap) alkalmaztunk. Az alacsony kópiaszám-ban észlelt HHV-6-pozitivitás tekintetében a pirofoszfát-analóg egyaránt eredményesnek bizonyult. *Mycoplasma pneumoniae* koinfekció lehetősége szempontjából a kezdeti makrolidkezelés megfelelő szintén effektív volt. A kezelés ellenére visszatérő magas láz, stagnáló CRP és procalcitonin (PCT) alapján *Pneumocystis jirovecii* pneumónia (PJP) lehetősége merült fel, amelyet a CT-n leírt tejüveghomály és alveolaris fedettség (2. ábra) is alátámasztott, ezért nagy dózisú cotrimoxazol (5-20 mg/ttkg/nap 6-8 óránként) terápiát indítottunk. A hypoxia és a megnyúlt haemostasisparaméterek bronchoalveolaris lavage (BAL) elvégzését nem tették lehetővé, direkt PCR nem volt elvégezhető. A negatív galaktomannánszeszt és a korábbi CT sem szólt aspergillosis mellett. A béta-D-glükán-teszt pozitivitása PJP, valamint igazolt pulmonális és nyálkahártya-candidiasis következménye volt, így vorikonazollal (200 mg 12 óránként) való kiegészítés történt.

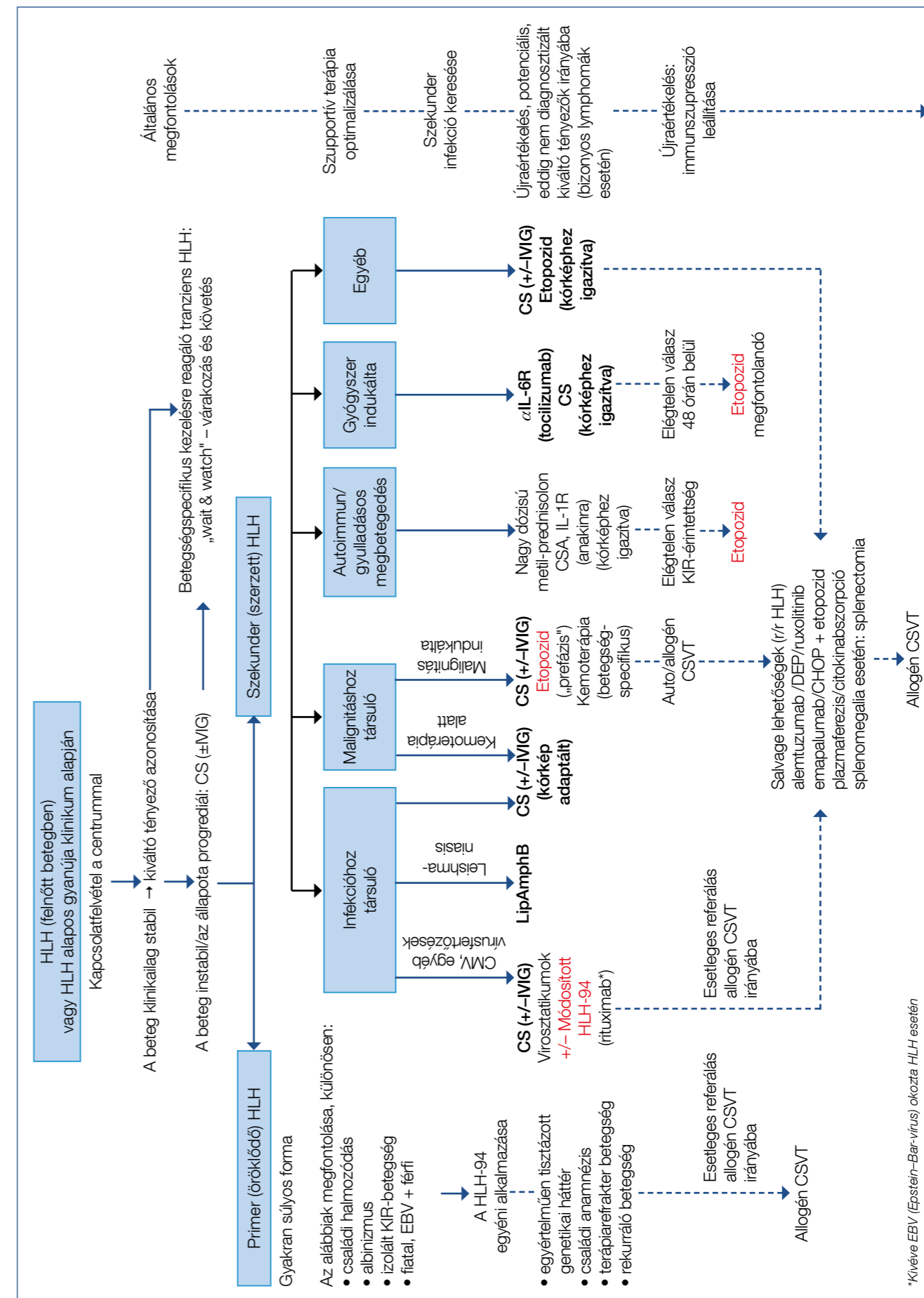
A kezelés hatására a láz megszűnt, a gyulladásos értékek regrediáltak, a transzaminázok, alvadási paraméterek normalizálódtak. A korábban fellépő minor vérzések komplex protrombin-koncentrátum (PCC) és fibrinogén adására rendeződtek. Hypalbuminaemiához társuló generalizált ödéma furoszemidperfúzor és albuminpótlás hatására megszűnt. Az anémiáját transzfúziókkal korrigáltuk.

A HLH szindróma egyes tünetei tartósan megmaradtak, ezért az ajánlásoknak megfelelően közepes dózisú szteroid (40 mg/nap) adása mellett döntöttünk, a kiváló effektivitásnak köszönhetően a citotoxikus salvage kezelés (11) elkerülhető volt. A pulmonális státusz javulásával az oxigénigény megszűnt, az sHLH javulásával párhuzamosan a lép mérete is jelentősen csökkent. Rendszeres gyógytor-na mellett a beteg izomereje fokozódott, önellátóvá vált. Végeredményben az állapotromlás hátterében álló csontvelői elégtelenség és következményes CMV-fertőzés, valamint a PJP szanálódottak, az sHLH szindróma tünetei megszűntek. Mivel a súlyos opportunista fertőzések megjelenésének okaként részben az autoimmun alapbetegség (colitis ulcerosa), részben az emiatt szedett azatioprin volt feltételezhető, a gyógyszert végleg felfüggesztettük. Belfekvése során colitis ulcerosa aktivitási tünetek nem jelentkeztek. Az UH által leírt zsírmáj feltehetően hepatitisszindróma súlyosságához. Hat hétig tartó kezelés után betegünket kielégítő állapotban exmittáltuk. Kontrollvizsgálatok során állapota stabilnak bizonyult, a továbbiakban társszakkal szoros követést végzünk, két hónap elteltével számított Fib4 score (0,51 pont) előrehaladott fibrózist kizárt, ezt a shear wave elasztográfia (SWE) vizsgálat is alátámasztotta (elaszticitás: 7,8 kPa, enyhe fokú fibrózis).

2. ábra: Mellkas-CT tejüveghomályal, subpleuralis nodulusokkal (DE KK Radiológiai Klinika, e-Rad rendszer)



3. ábra: HLH-94 kezelési algoritmus (15)



Megbeszélés

Az sHLH szindrómára hirtelen állapotromlás, súlyos tünetek heveny kialakulása jellemző. A kórkép ritkasága miatt előfordulhat, hogy hosszú kórházi tartózkodás során, progrediáló állapot ellenére sem születik adekvát diagnózis (12). Az intézeti felvételkor elkészített alapvizsgálatok, részletes anamnézis és alapos fizikális vizsgálat is segítségünkre lehetnek, azonban a HLH-kritériumrendszer ismerete elengedhetetlen a korai diagnózis felállításához (10). Az akut hepatitis tüneteivel járó kórképek elkülönítésekor gondoljunk a HLH szindróma lehetőségére is, főként abban az esetben, ha a májfunkciós paraméterek hepatotrop vírusok jelenléte nélkül progresszíven romlanak, illetve ha láz, cytopenia, idegrendszeri tünetek és kóros alvadási paraméterek uralják a klinikumot.

Következtetések

Következtetésképp elmondhatjuk, hogy HLH szindróma esetén alapvető fontosságú a korai diagnózis, az adekvát terápia mielőbbi megkezdése. Alarmírozó jelek (tartós láz, több vonalat érintő cytopenia, májelégtelenség, specifikus laboreltérések, neurológiai gócjelek, többszer- vi elégtelenség, haemophagocytosis a biopsziás mintában) esetén életmentő lehet, ha időben felmerül bennünk a kórkép fennállása (11). Prioritást élvez továbbá a leggyakoribb kiváltó – egyben a prognózist meghatározó – tényező, az infekcióforrás azonosítása, a célzott terápia kiválasztása. Fizikális vizsgálat során ellenőrizni kell a vitális paramétereket, keressük az esetleges bőr- és idegrendszeri tüneteket, lymphadenomegaliát, máj- és/vagy lépme- gnyobódást (1). Emellett a diagnosztikában és a követésben

egyaránt rendelkezésünkre állnak a képképző vizsgálatok, valamint a diagnosztikus kritériumok között is szereplő – makrofágokból felszabaduló, prognosztikus tényezőként számon tartott –, esetenként extrém magas szérumszint. Differenciáldiagnosztikai szempontból számos más, hasonló tünetekkel járó kórkép szóba jöhet, ilyenek például a makrofágaktivációs szindróma (MAS) (13), a szepszis, a primer májbetegségek, a vastúlterheléssel járó kórképek, az encephalitis, az autoimmun megbetegedések, a vasculitisek, a malignus hematológiai kórképek és a szolid tumorok (1, 11, 14). A terápiás cél a kiváltó tényező eliminálása, a citokinvihar és a gyulladáshoz kapcsolódó kaszkád megállítás. A kezelési algoritmus alapját a HLH-94 protokoll adja (15–17) (3. ábra). Ezen túlmenően a szupportív terápia nélkülözhetetlen jelentőségű (transzfúzió, vérzéscsillapítás, oxigénadósság megszüntetése, szöveti perfúzió biztosítása) (11).

A bemutatott eset kapcsán kiemelendő az anamnézisben szereplő gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegség, valamint az alkalmazott azatioprinkezelés potenciális mielotoxikus hatása (18). Az azatioprinrel kezelt betegek folyamatos követése és rendszeres kontrollja (3 havonta) évekkal a szer alkalmazása után is elengedhetetlenül fontos. Megemlítené továbbá, hogy a tiopurinszármazékok az aktivált T-lymphocyták apoptosisa révén (19) jelentősen növelik az opportunista fertőzések előfordulását, így szekunder módon – az sHLH szindróma részeként – is hozzájárulhatnak a csontvelői elégtelenség kialakulásához. Ezek tükrében kardinális fontosságú az azatioprinkezeléssel kapcsolatos megfelelő betegképzés, valamint a beteg figyelmének felhívása arra, hogy bizonyos figyelmeztető jelek esetén azonnal forduljon orvoshoz. A CU kezelésében használt valamennyi gyógyszernek lehetnek súlyos mellékhatásai, ezek korai felismerésére különös gondot kell fordítanunk.

Irodalom

- McClain KLM, Eckstein MO. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. 2022.05.06. [cited 2022.05.06.] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis>
- Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(1 Suppl): S82–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.11.014>.
- Aricò M, et al. Pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001; 114(4): 761–9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02936.x>.
- Henter JL, et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991; 78(11): 2918–22.
- Osugi Y, et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89(11): 4100–3.
- Pillinger ÉM, et al. Az áramlási citometria jelentősége a haemophagocytosis lymphohistiocytosis diagnosztikájában egy fatális kimenetelű eset bemutatása kapcsán (Erdélyi DM. ed.). *Orvosi Hetilap* 2014; 155: 390.
- George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of Blood Medicine* 2014; 4(5): 69–86. <https://doi.org/10.2147/jbm.s46255>.
- Roshni PT, et al. Evaluation of Cytopenias Occurring in Imatinib Treated Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2010; 26(2): 56–61. <https://doi.org/10.1007/s12288-010-0030-6>.
- Kumar B, et al. A Personalized Diagnostic and Treatment Approach for Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *J Clin Immunol* 2017; 37(7): 638–643. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0439-x>.
- Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 1: 127–31. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.127>.

- McClain KLM. Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. 2022.05.06. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?topicRef=87499&source=see_link#H4871074.
- Jordan MB, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118(15): 041–52. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-278127>.
- Szamosi SM. Makrofágaktivációs szindróma – egy ismert kórkép új aspektusai. *OTSZ Online* 2020. 07. 15. Available from: http://otszonline.hu/reumatologia_osszefoglalo_kozlemeny/cikk/makrofagaktivacios_szindroma_egy_ismert_korkep_uj_aspektusai.
- Jordan MB, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66(11): e27929. <https://doi.org/10.1002/psc.27929>.
- Henter JL, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28(5): 342–7. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-911x\(199705\)28:5<342::aid-mpo3>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-911x(199705)28:5<342::aid-mpo3>3.0.co;2-h).
- Bergsten E, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017; 130(25): 2728–2738. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788349>.
- Trottestam H, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011; 118(17): 4577–84. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-356261>.
- Barnhoorn MC, et al. Azathioprine-induced Myelotoxicity After Switching Mesalazine Compound. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27(9): e114–e115. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab102>.
- Li Y, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in inflammatory bowel disease with virus infection. *Gastroenterology Review* 2015; 2: 78–82. <https://doi.org/10.5114/pg.2015.48995>.

Hideg zsíroldó okozta nyelőcsőszűkület és kezelése kisdedkorban

Molnár Adrienn dr.¹, Koós Eszter Gabriella dr.², Koncz Júlia dr.³, Kristóf Orsolya dr.¹, Béres Ildikó dr.⁴, Kosaras Éva dr.¹

¹Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Velkey László Gyermekgyógyászati Központ, Csecsemő- és Gyermekbelgyógyászati Osztály, Miskolc; ²Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Központi Diagnosztikai Központ, Miskolc; ³Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Intervenció Radiológia DSA, Miskolc; ⁴Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Gyermekaneszteziológiai és Intenzív Osztály, Miskolc
Correspondence: molnar.adri.enn1991@gmail.com

A gyermekkori marószermérgezések leggyakrabban kisdedkorban fordulnak elő. Betegünk zsíroldót ivott. 24 órán belül oesophagogastroduodenoscopy (OGD) történt, ami lúg okozta korrozív oesophagitis, gastritist igazolt. Kontrollendoszkópia során kóros nyálkahártya-eltérést nem észleltünk. Egy hónappal később hányások miatt nyelőcsőszűkület lehetősége vetődött fel, amelyet a nyelőcső vizsgálata megerősített. Esetbemutatásunkkal a marószermérgezett betegek folyamatos nyomon követésének fontosságát szeretnénk hangsúlyozni.

KULCSSZAVAK: nyelőcsőszűkület, hideg zsíroldó, marószermérgezés, ballonkatéteres nyelőcsőtágítás

Esophageal stricture caused by cold degreaser and its treatment in childhood

Corrosive poisoning occurs mostly at early age of childhood. Our patient suffered degreaser intoxication. Within 24 hours an esophago-gastro-duodenoscopy was performed, which confirmed alkali-induced corrosive gastritis and esophagitis. During control endoscopy, normal mucosa was detected. A month later, the possibility of esophageal stricture was suspected due to vomiting, which was confirmed by esophago-gastroscopy. With our case presentation, we would like to emphasize the continuous follow-up of patients with corrosive poisoning.

KEYWORDS: esophageal stricture, cold degreaser, caustic poisoning, balloon dilatation

Bevezetés

A nyelőcsőszűkület gyermekkori lehet veleszületett vagy tracheoesophagealis fistula műtéti szövődménye, illetve okozhatja gastrooesophagealis reflux betegség, eosinophil oesophagitis vagy marószermérgezés (1). A klinikai megjelenés hasonló, vezető tünet a dysphagia és a hányás (1). Maró hatású anyagok lenyelése ebben az életkorban döntően véletlen baleset kapcsán történik, többnyire 3-4 év közötti fiúknál (57-66%) fordul elő (2). A leggyakoribb késői szövődmény a nyelőcsőszűkület, 3-8 hét közötti megjelenéssel. Zargar 2B besorolású betegek 70%-ánál, 3-as

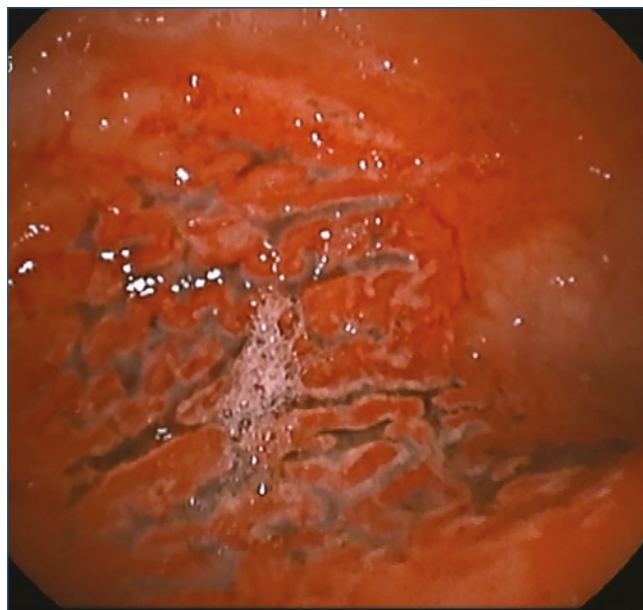
stádiumú páciensek több mint 90%-ánál találkozhatunk szűkülettel (3). Jelen munkánkban a hideg zsíroldó intoxikációja okozta nyelőcsőszűkület kialakulását és kezelését szeretnénk ismertetni egy betegünk kapcsán.

Esetismertetés

A 17 hónapos leány kisdedet 2022 márciusában vettük fel, bizonytalan mennyiségű zsíroldó (Well Done, 20-25% kálium-hidroxid) nyelése miatt. Fizikális vizsgálata során mellkason, hason hyperaemiás felmaródásokat észleltünk, nyálcsorgás, duzzadt alsó-felső ajkak, lepedékes nyelv és fellazult

garatnyálkahártya mellett. Laboratóriumi vizsgálatában körjelző eltérést nem detektáltunk. Tünetei miatt a per os táplálását felfüggesztettük, átmenetileg intravénás protonpumpagátló-, szteroid- és antibiotikumterápiát, illetve parenterális folyadékpótlást kapott. 24 órán belül egy ülésben oesophagogastroduodenoscopy és bronchofiberoscopia történt. Utóbbi a légutak érintettségét nem igazolta. Gasztrointesztinális endoszkópia során a nyelőcső középső és első harmadában, a fundus, corpus területén felmaródott, kollikválódott nyálkahártya ábrázolódott (1. ábra). Perforációra utaló jel nem volt. A látott kép alapján Zargar-klasszifikáció szerint a nyelőcsőben 2A, 2B stádium besorolása eróziók, exudátum, fehéres hólyagok, illetve különálló és körkörös fekélyek, míg a gyomor területén 3A besorolása, kicsi, elszórt nekrotikus területek ábrázolódtak. A súlyos lúgmérgezés miatt nasojejunális szondán keresztül extenzíven hidrolizált tápszerrel tápláltuk. A beavatkozás és az átmeneti intenzív osztályos obszerváció után Csecsemő- és Gyermekbelgyógyászati Osztályunkon 1 hónapot töltött, majd kontrollként végzett oesophagogastroduodenoscopy során ép nyelőcső- és gyomor nyálkahártyát láttunk, nyelőcsőszűkület nem igazolódott, így per os folyékony-pépes étrenddel a táplálását fokozatosan felépítettük, majd panaszmentes állapotban otthonába emittáltuk. A tervezett kontrollvizsgálat előtt néhány nappal ismétlődő hányások, sűrűbb ételek fogyasztási képtelensége jelentkezett. A klinikum és az új tünetek felvetették a nyelőcsőszűkület lehetőségét. Intervenciós radiológus, gyermeksebész jelenlétében felső endoszkópiát kísértünk meg, sikertelenül, ugyanis a fogsortól számítva 15 centiméternél a 6,8 mm külső átmérőjű Fuji gasztroszkóppal nem passzálható szűkület mutatkozott. A nyelőcsőszűkületet kontrasztanyagot nyeletéses vizsgálat is alátámasztotta, a cervicothoracalis átmenetben 2,5 mm-ig szűkülő, 3 cm hosszú szakaszon. 2022 májusában digitális szubtrakciós angiográfiás (DSA) laborban, narkózisban intervenciós radiológus által ballonkatéteres nyelőcsőtágítás történt (2., 3. ábra). A beavatkozás után az akut szövődmények kizárásának cél-

1. ábra: Felvételi OGD a gyomor területéről



jából ismét vízdékony kontrasztanyagot nyelési vizsgálatot végeztünk, perforációra, aspirációra utaló eltérést nem találtunk, de a szignifikáns szűkület továbbra is jól ábrázolódott. Nyelőcsőtágítás után átmenetileg nasogastrikus szondatáplálás történt, majd per os folyékony-pépes étrendre térünk vissza, amely mellett megfelelően kalorigazló volt, így otthonába bocsátottuk. Ambuláns kerektek között ellenőriztük a táplálhatóságát és a súlyfejlődését. További 2 alkalommal volt szükséges ballonkatéteres tágítás, amelyek után már puha darabos ételek fogyasztása is akadálytalanra vált. Minden egyes tágításnál más típusú ballonkatétert használtunk, amely 10 percig volt felfújva, nyomásuk 7-10 atm között változott, kezdetben 7x60 mm Mustang/Vascular, majd 10x60 mm Passeo/Biotronic és 10x40 mm Admiral/Medtronic eszközökkel történt a beavatkozás. Az eddig elvégzett tágítás során a nyelőcsövet 7 mm-re tudtuk dilatálni. A klinikai javulás ellenére folyamatos nyomon követését tervezzük.

Megbeszélés

A nyelőcsőszűkületeket funkcionális és organikus sztenózisokra, az utóbbit benignus és malignus szűkületekre oszthatjuk, amelyek kóroki szempontból tovább csoportosíthatók (4). A lúgok kollikvációs nekrozist eredményeznek, amely mechanizmus további penetrációt és szövetkárosítást okoz (5). Marószerméregzéses balesetek a gyermekek között nem ritkák. Gyakran nehéz elkülöníteni a gyanús vagy igazolt eseteket, mivel a páciensek nagy részében nem látunk specifikus jeleket vagy tüneteket (6). Az észlelhető tünetek közül kiemelendő az ajak- és a nyelvduzzanat, a nyálcsorgás, az odynophagia, a dysphagia, a hányás, a köhögés, a csuklás, a hasi fájdalom, súlyos esetben vérzés, stridor (5). Nyelőcsőszűkület gyermekek esetében viszonylag ritkán alakul ki, egyes szerzők 2%-ban (7), míg mások 4,9%-ban találtak a nyomon követés során nyelőcsőszűkületet (8). Szűkület hetek, vagy akár hónapok elteltével is jelentkezhet, krónikus fájdalomhoz, táplálási nehezítettséghez vezet (5).

2. ábra: Nyelőcsőszűkület a cervicothoracalis átmenetben, DSA tágítás előtt



3. ábra: Nyelőcsőszűkület DSA tágítás után



A szöveti sérülést megbízhatóan, specifikusan jelző laboratóriumi vizsgálat nincsen, de a gyulladást emelkedése utalhat a gyulladás súlyosságára (9). Az endoszkópia a marószerméregzés diagnózisának egyik sarokköve (10), amely alapján megállapítható a nyálkahártya-sérülés kiterjedése, prognosztizálható a kórházi kezelés feltételezhető időtartama, a sebészeti beavatkozás szükségessége (10). A szöveti sérülést Zargar-klasszifikáció alapján soroljuk be (10). Az endoszkópiát 24-48 órán belül el kell végeznünk, mivel az idő múlásával nő a perforáció veszélye (5). Kezelésében fontos a hemodinamikai stabilitás megtartása. A savcsökkentő terápia (protonpumpagátlók, H2-blokkolók) alkalmazása csökkentheti a fekélyek kialakulását, és a nyálkahártya gyorsabb gyógyulását eredményezheti (9). Antibiotikum- és szteroidkezelés tekintetében nincs egyértelmű ajánlás. Antibiotikum adásának láz, szepszis, pneumónia, mediastinitis esetében van létjogosultsága (2). Nasogastrikus szondatáplálás szükséges, ha a gasztroszkópia kiterjedt nyelőcsőnyálka-

hártya-sérülést igazol, gyomorsérülés esetén pedig nasojejunális szondát alkalmazunk (9). Nyelőcsőszűkület késői ellátásában ballonkatéteres tágítás az elsődleges (2), amelyet kezdetben 2 hetente, majd 3-4 hetente szükséges ismételni, a dilatáció gyakorisága a restenosis mértékétől függően tovább csökkentendő (2). Refrakter esetekben lokális kortikoszteroid adható, mert növeli a dilatáció hatásosságát, gátolva a gyulladást, illetve mérsékelheti a szűkületet, csökkentve a kollagénszintézist, a fibrózist és a hegeképződést (1, 11). A mitomicin C adjuváns kezelésnek tekinthető, sejtosztódást és fibroblaszt-proliferációt gátló hatása révén (1, 11). Az inluminális stentek szűkület-megelőző hatása kevesebb mint 50% (9). Gyermekeknek a stentek használata korlátozott az életkoruknak megfelelő méretek és a migráció jelentős esélye miatt, továbbá nem lehet stentet felhelyezni olyan betegeknél, akiknél a szűkület a nyelőcső felső részétől vagy a garat bemenetétől indul ki (11). Műtétre ritkán van szükség, azoknál indokolt, akiknél a tágítás sikertelen volt, valamint a dilatáció okozta szövődmények magas mortalitást és szövődményráta okoznak (1). A hosszú távú következmények közül kiemelendő a gastrooesophagealis reflux, a diszmotilitás, a neoplasziás elváltozás (11). A tünetmentes betegek 1 vagy 2A érintettséggel nem igényelnek specifikus nyomon követést, míg 2B és 3 stádiumú sérülés után egyrészt a szűkület, másrészt az adenokarcinóma és a laphámkarzinóma magasabb rizikója miatt utánkövetés szükséges (5).

Következtetés

Betegünknel balesetszerű marószerméregzés következtében súlyos nyelőcsőszűkület alakult ki. Időben észlelve, időben kezdett, megfelelő kezeléssel jó ütemű javulást tudunk elérni. Esetünket azért akartuk bemutatni, hogy felhívjuk a figyelmet a folyamatos nyomon követés fontosságára, mert klinikai tünetmentesség és nyálkahártyagyógyulás ellenére hetek alatt nehezen gyógyuló, szignifikáns nyelőcsőszűkület alakulhat ki.

Irodalom

- Bawazir O, Almainani MO. Complications of esophageal strictures dilatation in children. A tertiary-center experience. Saudi Med J 2020 Jul; 41(7): 720-725. <https://doi.org/10.15537/smj.2020.7.25166>
- Uygun I, Bayram S. Corrosive ingestion managements in children. Esophagus 2020 Oct; 17(4): 365-375. <https://doi.org/10.1007/s10388-020-00745-6>
- Valencia C, Prieto J, Jara J, Pesantez P. Esophagogastric Complications After Caustic Ingestion: A Case Report. Cureus 2022; 14(7): e26762. <https://doi.org/10.7759/cureus.26762>
- Solt J, Sarlós G, Takács K, Vincze Á. Forty years old is the esophageal hydrostatic balloon catheter; Technique and application of dilation in organic, benign esophageal stenosis. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2020; 6: 1. <https://doi.org/10.33570/CEUJGH.6.1.15>
- Hoffman RS, Burns MM, Gosselin S. Ingestion of Caustic Substances. N Engl J Med 2020 Apr 30; 382(18): 1739-1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810769>
- Betalli P, Falchetti D, Giuliani S, Pane A, Dall'Oglio L, de Angelis GL, Caldore M, Romano C, Gamba P, Baldo V; Caustic Ingestion Italian Study Group. Caustic ingestion in children: is endoscopy always indicated? The

- results of an Italian multicenter observational study. Gastrointest Endosc 2008 Sep; 68(3): 434-9. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.02.016>
- Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA, Chicoine L, Lovejoy FH Jr. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: a study of caustic ingestion in 378 children. Pediatrics 1983 May; 71(5): 767-70.
 - Demirören K, Kocamaz H, Doğan Y. Gastrointestinal system lesions in children due to the ingestion of alkali and acid corrosive substances. Turk J Med Sci 2015; 45(1): 184-90. <https://doi.org/10.3906/sag-1312-140>
 - Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. World J Gastroenterol 2013 Jul 7; 19(25): 3918-30. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i25.3918>
 - Mahawongkajit P, Tomtitchong P, Boochangkool N, Limpavitayaporn P, Kanlerd A, Mingmalairak C, Awasakulthit S, Havanond C. Risk Factors for Esophageal Stricture in Grade 2b and 3a Corrosive Esophageal Injuries. J Gastrointest Surg 2018 Oct; 22(10): 1659-1664. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3822-x>
 - Sarma MS, Tripathi PR, Arora S. Corrosive upper gastrointestinal strictures in children: Difficulties and dilemmas. World J Clin Pediatr 2021 Nov 9; 10(6): 124-136. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i6.124>

Spazmolitikumok a görcsös fájdalmak csillapításában

Ha kólikáról hallunk, leginkább a csecsemők hasfájására gondolunk, pedig felnőttekben is számos kórkép tünete lehet. A gyomor–bél rendszeren kívül többek között az epe- és húgyutak simaizomzatában jöhet létre görcsös fájdalom. A kiváltó okok kezelése mellett tüneti terápiaként görcsoldókat is alkalmazunk, amelyek vagy a vegetatív idegrendszeren keresztül, vagy közvetlenül a simaizomsejtekre hatva fejtik ki hatásukat.

A simaizomok működése

A simaizomzat akaratunktól függetlenül működik. Sejtjei hálózatot alkotnak, a pacemakerként működő sejtek ingerülete a teljes hálózaton végigterjed, a működést pedig a vegetatív idegrendszer befolyásolja. A simaizomsejtek hosszanti kötegekben (pl. a gyomor–bél rendszer falában), gyűrű formában (pl. záróizmok) vagy lapszerűen (pl. hólyagizomzat) helyezkedhetnek el. Összehúzódásuk lehet tónusos, pl. a tápcsatorna záróizmaiban, vagy klónusos, ha rövid, ritmikusan ismétlődő összehúzódásra van szükség; ilyen pl. a bélperisztaltika.

A kontrakció létrejöttében – a harántcsíkolt izomzathoz hasonlóan – itt is szerepet játszik a kalcium, amely a kalmódulinhoz kapcsolódva aktiválja a miozin–könnyűlánc–kináz (myosin light-chain kinase, MLCK) enzimet. Ez az enzim foszforilálja a miozint, amely így képessé válik az ATP bontására, ezáltal a kontrakció beindítására (1).

A simaizom-eredetű fájdalmak okai

Normál esetben a simaizomok működését nem érezzük, tartós összehúzódásuk azonban görcsös fájdalmat vált ki. Az akut hasi fájdalom az állapotok széles skáláját képviselheti a jóindulatú és önkorlátozó betegségektől a sebészeti vészhelyzetekig (2). Görcsös hasi fájdalmat kiválthat túl fűszeres, savas vagy zsíros ételek fogyasztása, stressz, izgalom is (3). Erős hasi fájdalmakat okozhatnak emésztőrendszeri fertőzések, de olyan gyulladások is, mint a pyelitis, a cystitis stb. Az irritábilisbél-szindrómára (IBS) szintén jellemző a görcsös hasi fájdalom puffadással, a székletürítés megváltozásával (4). Gyomorfekély, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, illetve különböző ételintoleranciák tünete is lehet görcsös jellegű fájdalom (4).

A kólikás fájdalom legjellegzetesebben akkor fordul elő, ha egy üreges szervben szűkület vagy elzáródás alakul ki. Ilyenkor a simaizomok erős összehúzódással próbálják meg leküzdeni az akadályt. A belekben a szűkület oka lehet pl. összenövés,

Rövidítések

- ▶ MLCK = miozin–könnyűlánc–kináz (myosin light-chain kinase)
- ▶ IBS = irritábilisbél-szindróma
- ▶ PG = prosztaglandin
- ▶ PDE = foszfodiészteráz enzim
- ▶ cAMP = ciklikus adenzin-monofoszfát

daganat. A megmozdult epe- és vesekövek a vezetékben elakadva okozhatnak rendkívül erős fájdalmakat (4, 5).

Kritikus fontosságú, hogy az értékelést olyan súlyos betegségek kizárásával kezdjük, amelyek azonnali beavatkozást igényelnek. Ilyenek lehetnek pl. vaszkuláris betegségek (pl. aortadisszekció, mesenterialis iszkémia stb.) és akut hasi kórképek emésztőrendszeri (pl. perforációk, appendicitis), nőgyógyászati (pl. extrauterin graviditás) vagy urológiai etiológiával (2).

A görcsös fájdalmak csillapításának lehetőségei

A görcsoldó kezelés során alkalmazott gyógyszerek gátolhatják a paraszimpatikus idegrendszert, a simaizomsejtek kalciumcsatornáit vagy a foszfodiészteráz enzimeket (PDE) (6).

A papaverin és a drotaverin izokinolin-származékok, amelyek specifikusan gátolják a PDE IV. enzimet. Az így megemelt cAMP- (ciklikus adenzin-monofoszfát-) szint inaktiválja az MLCK enzimet, és ez következményes simaizom-ellazuláshoz vezet. A papaverinnek kalciumcsatorna-gátló hatása is van. A drotaverin a papaverinnél erősebb hatású, felszívódása gyorsabb és tökéletesebb. Simaizomgörcs-oldó hatása független a vegetatív beidegzés jellegétől, egyaránt hat a gasztrointesztinális, a biliáris, az urogenitális és a vaszkuláris rendszer simaizomzatára. Javallatai között ezenkívül tenziós típusú fejfájás és dysmenorrhoea is szerepel.

Vágvölgyi Ágnes dr.

Irodalom

1. Fonyó A. A simaizom-kontrakció molekuláris mechanizmusa. In: Az orvosi élettan tankönyve. Budapest: Medicina. 2019. 100–109.
2. Cartwright SL, Knudson MP. Evaluation of Acute Abdominal Pain in Adults <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2008/0401/p971.html>

3. https://szimpatika.hu/cikkek/6871/a_hasi_gorcok_ot_leggyakoribb_oka
4. <https://www.allergiakozynt.hu/hirek/hasfajas-okai-felnotteknel-6-gyakori-kivalto-ok>
5. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/colic-in-adults#summary>
6. https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/08000/Antispasmodics_for_Chronic_Abdominal_Pain_.12.aspx

A HASI GÖRCRS SZAKÉRTŐJE

A NO-SPA A FÁJDALOMCSILLAPÍTÓKKAL ELLENTÉTBEN
A FÁJDALOM OKÁT, MAGÁT A GÖRCSÖT OLDJA,
ÍGY CSILLAPÍTVA A HASI PANASZOKAT.



GYOMOR- ÉS
BÉLGÖRCRS



EPEGÖRCRS



IRRITÁBILIS BÉL
SZINDRÓMA



VESE- ÉS
HÚGYÚTI GÖRCRS



MENSTRUÁCIÓS
GÖRCRS

> **A HÁZIORVOSOK A NO-SPA-T HASZNOSABBNAK, HATÉKONYABBNAK ÉS TOLERÁLHATÓBBNAK TALÁLTÁK, MINT MÁS HASI FÁJDALOM VAGY GÖRCRSÖK KEZELÉSÉRE SZOLGÁLÓ KÉSZÍTMÉNYT.¹**

> **A DROTAVERIN HATÉKONYSÁGA ÉS TOLERÁLHATÓSÁGA MIATT A HÁZIORVOSOK A NO-SPA-T RÉSZESÍTETTÉK ELŐNYBEN MÁS GÖRCRSOLDÓKKAL SZEMBEN.¹**

TERMÉK-
ELŐNYÖK

- Célzott hatás: a fájdalom okát, magát a görcsöt oldja
- Gyorsan felszívódik
- Órákon át hat
- Gluténmentes
- Cukormentes*

HATÓANYAG-
ÖSSZETÉTEL

80 mg drotaverint tartalmaz
tablettánként

HÁNY ÉVES
KORTÓL AJÁNLOTT?

12 éves kortól adható

KISZERELÉS

24 db

[1] Eder, P.; Kowalski, P.; Mastalerz-Migas, A.; Skrzydło-Radomska, B.; Cichy, W.; Proga, K. Self-Medication with Drotaverine among Patients with Common Abdominal Symptoms and Treatment Efficacy from the Perspectives of Patients and General Practitioners—An Observational, Retrospective, Cross-Sectional Study Using Real-World Data., J. Clin. Med. 2022, 11, 3156 * A No-Spa Forte tabletta 104 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Drotaverin-tartalmú, vény nélkül kapható gyógyszer.

OPELLA HEALTHCARE COMMERCIAL Kft.
1138 Budapest, Váci út 133. E épület 3. emelet, Telefon: (+36 1) 505 0050
Gyógyszer- és termékinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055, Web: www.sanofi.hu, www.nospa.hu

BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT
OLVASSA EL A GYÓGYSZER
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!



sanofi

MAT-HU-2201639 (2022.12.08.)

A hegedűtől a kapszulás endoszkópiáig

Beszélgetés dr. Pák Gáborral

■ Székely György dr.

EKC Új Szt. János Kórház és Szakrendelő, I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Budapest
Correspondence: szekelygy@gmail.com

Ismeretségünk évtizedei alatt csak bámultam Pák Gábor kitartását, szerény és hatékony rámenősségét, amellyel minden erőszak vagy presszió nélkül érte el, amit csak az élet és a tudomány lehetővé tett a számára.

Mesélnél a családról és a pályaválasztási terveidről? Édesapám orvos volt, két év kórházi belgyógyászati orvospalántáskodás után körzeti orvosi állást vállalt el Dorogon, a kórház védőszárnyai alatt. Akkoriban nem volt ügyeleti szolgálat az alapellátásban, így nonstop rendelkezésre kellett állni, a három kolléga csak „körzeti rabszolgának” nevezte egymást. Hatalmas ellátandó terület, csatolt községek, de orvosnak kijáró tisztelet, megbecsülés és jóval szerényebb igények jellemezték azokat az éveket, amelyekbe a háború borzalmi is beletartoztak. Később már volt hétvégi ügyeleti szolgálat, majd a 80-as évektől kezdve napi készenlét is a környező települések orvosainak részvételével. Pedagógus édesanyám felügyelt minket, közlekedésmérnöké tanult testvéremmel. Arra emlékszem, hogy mindig szólt a csengő, recsegett a bányatelefon. A rendelő, amely egybe volt építve a szolgálati lakásunkkal, tiltott terület volt részünkre, néha anyánk engedett be egy kicsit körülnézni az ismeretlen világba. Tetszett a sok fénylő nikkelezett műszer – még szülészeti eszközök is voltak köztük! – de semmi egyéb. Nem forgattam atlaszokat, ellenben P. Howardot olvastam, és irtóztam a hüllőktől, kínlódva szedtem össze a kötelező bogár- és lepkegyűjteményemet a szomszéd srác hathatós segítségével. Dorogon az ötvenes évek végén minden gyerek futballista akart lenni. A községnek olimpiai futballbajnokai voltak, a csapat vidéki viszonylatban jól szerepelt, és mindig volt meleg víz a pályán az edzések után. Tehetségtelen voltam, ügyetlen is, ellenben lelkes. Így eltanácsoltak, erre jött egy másik véglet, hat év hegedülés. Egy esztergomi versenyen, amikor fekvésben játszottam nyolcadikos koromban a *Búza, búza, búza, de szép tábla búza* című dalt, egy jól öltözött férfi oda-jött hozzám: „hagyd ezt abba, a zenei pálya nem neked

való”. A vasárnapi ebédnél ezt nem mertem előhozni, mert nálunk a tanulás volt mindig az első. Elvárás. Nem volt apelláta!

Én úgy gondolom, könnyen mentek a tanulmányaid, és jól indult a pályakezdeted. Hogyan teltek az egyetemi éveid?

István Gimnázium, Esztergom, kemény tanárokkal, komoly felvételi vizsgakövetelményekkel, de ezt – aki bejutott – színvonalas oktatás követte. A fizikát *Marton tanár úr* tanította, aki az úgymond jó tanulókat nem feleltette, csak a dolgozatot kellett kiválóra megírni. Eltelt, azt hiszem, 3 év, hogy nem feleltünk, már mindenki frászban volt, mi lesz, előre-hátra tudtuk az anyagot, de nem és nem. Harmadikra már eldőlt, hogy apám vonalán folytatnám, itt a fizikajegy a felvételin keményen számított. Az utolsó előtti órán még nem volt feleletem a másik hét, orvosira készülő osztálytársammal egyetemben. Kinn az akác virágzott, a Duna partján a kor színvonalán ugyan, de hetegtek a fiatalok, mi meg jegy nélkül fordultunk be az utolsó órára. A 35. percen kihívott. Lejtős példa, síri csend. 5 percet kaptam. Sikerrült, a feladatot megoldottam, így egy-két hümmögés után beírta a jelest. Nagyon sokat köszönhetek neki, elérte, hogy soha nem engedtem meg magamnak a készülétlenséget. 15 évvel később még a bizalmával is megtisztelt szakmai kérdésekben. Megkönnyeztem!

A pécsi egyetemre jelentkeztem, apa nyomdokain képzeltem el a jövőt. Ő is ide járt. Ha nem kerülök be, akkor 2 év katonaság. Óriási volt a tét! A biológiával nem volt gond, a fizikával a fent leírtak alapján pláne nem, sőt a mellettem ülőt is ki tudtam segíteni. Ez a kolléga hatalmas szakmai karriert futott be később. A mai napig jó érzés. Kisvártatva kis boríték jött, bontás nélkül is jelezve a sikert. Szüleim egy jeggyel jutalmazták *Louis Armstrong* fellépésére a Népstadionba. 1965 nyarárt írtuk ekkor.

Kiket tekintesz mestereidnek?

Az egyetemen komoly, tekintélyes, nagyformátumú tanítóim voltak. *Cholnoky, Flerkó, Lissák, Donhoffer, Romhányi, Hámory, Környei professzorok*, akiknek őszintén mondtuk találkozáskor: „tisztelem, professzor úr” – és mindig visszaköszöntek, volt példa, hogy évek múlva még a nevünket is tudták. Példát mutattak. Igazodási pontot jelentettek. Felneztünk rájuk. Bevezettek egy új világba. Fegyelmet követeltek. Magas színvonal mellett fontos alapismereteket sulykoltak belénk! Személyesen adtak elő! Magas vizsgakövetelményeket állítottak. Akkoriban ez egyetemistaként nem mindig volt inyenre, de az élet őket igazolta. A legjobb gyakorlatvezetőm *Gógl Árpád* és *Tárnok Ferenc* volt.

Mikor dőlt el, hogy a gasztroenterológia lesz a fő működési területed? Mennyire hagyták a külső körülmények a szuvern gyógyító és tudományos érdeklődésedet érvényesülni?

Végzés után a dorogi kórházban kezdtem dolgozni. Járási intézmény volt, a belgyógyászatot *Zsembery Dezső* irányította 1971-ben. *Wolf Rózsánál* Schindler eszközzel gasztroszkópiát tanult, egy eszközt szerzett, majd 1973-ig pár vizsgálatot végzett, amelyeknél segítkeztem, pontosabban igyekeztem nem hátráltatni őt. Egyszer aztán a kezembe adta az eszközt, és ez meghatározta a pályámat. A sebészeti főnövéreknél egy antrumfekélyt igazoltam, primitív körülmények között, sötétben, rendellenes testtartásban, mechanikus pumpálással felfújva a gyomrot. Csodálatos kép fogadott. Ez az igazi objektivitás! A főnök rendkívüli ember volt, szerzett egy Olympus GFB-t, az elsőt a megyében, majd ezután irányított e szakterületre. Az első fiberoszkópiás vizsgálatot *Simon Lászlónál* végeztem, az

ő felügyelete mellett Jászberényben. 1 hétig tanított. Rojtosra olvastam *Papp János* „kék könyvét”, és úgy vártam a csütörtököt, az Orvosi Hetilap megjelenését, mint más a hétfői sportújságot. *Figus Albert, Simon László, Bajtai Attila, Domján Lajos*, következő héten ismét, aztán ismét újabb és újabb, szinte heti rendszerességgel megjelent közleményeit. Az első szerzők személyét rotálták. Új szín került a palettára... *Szántó Imre* az OTKI-ban tanított nagy türelemmel és részletességgel, ahol már szigmokolonoszkópia is volt, igaz, képerősítő alatt. A János Kórház IV. belgyógyászati osztálya volt a csúcs. Beléptem a Társaságba. Igyekeztem mindenkit felkeresni, aki számított, *Pap Ákost* ERCP-ügyben, és *Döbrönte Zoltántól* is sok segítséget kaptam éveken keresztül. Az otthoni körülmények eközben siralmasak voltak. Változtatást akartam, új szemléletet. Felkerestem a környék meghatározó üzemének vezetőit, Szénbánya, Kőbányai Gyógyszerárugyár, MEDICOR Esztergom, Labor MIM, legyenek segítségünkre. Szerencsére nyitott kapukra találtam. Segítőkészséget, megértést, támogatást kaptam. 1 év alatt modern, 4 ágyas gasztroenterológiai vérző – mai terminológiával szubintenzív – kórtermet terveztem, majd kiviteleztettem az üzemekkel, központi oxigén- és lélegeztetési lehetőséggel. Kísérleti monitor, capillar hematokritmérő. Megtanultam intubálni. Történt ez akkor, amikor Strophanthin, Isolanid, 3-féle vérnyomáscsökkentő és antibiotikum állt rendelkezésre, valamint Atropinnal gyógyítottuk meg szódabikarbónával a fekélybetegeket. A körülmények, a helyi ismeretség, a kapcsolatrendszer működött. Szép lassan gyarapodott a műszerállományunk is, ebben is sok segítséget kaptunk a dorogi szénbányától. Megyei centrum lettünk, epeúti diagnosztikával, PTC-vel, terápiás endoszkópos lehetőséggel és vérzéscsil-



Dr. Pák Gábor (1947, Dorog)

1971-ben végzett cum laude minősítéssel a Pécsi Orvostudományi Egyetemen. Belgyógyász, gasztroenterológus, nefrológus szakképesítés mellett egészségügyi menedzser másoddiplomát szerzett. 2011-ig, azaz 40 éven keresztül a már összevont Dorogi és Esztergomi Kórház II. Belgyógyászati Osztályán dolgozott, amelyet 18 éven keresztül vezetett úgy, hogy közben 15 éven át az intézmény orvosigazgatói teendőit is ellátta. A gasztroenterológia és nefrológia terén fontos szerepe volt a gasztrointesztinális vérzések szubintenzív ellátásának helyi megszervezésében, a megyei operatív endoszkópia alapjainak lerakásában, és az epeúti invazív diagnosztika bevezetésében. A nefrológia területén elévülhetetlen érdemei voltak a krónikus vesebetegségben szenvedők gondozási rendszerének kialakításában és a művi detoxikálási eljárások helyi telepítésében. Úttörője volt a kapszulás endoszkópia hazai meghonosításának, kidolgozta annak finanszírozási feltételrendszerét, elősegítve a módszernek az általános diagnosztikában való hozzáférhetőségét. Több mint 60 szakmai előadás mellett aktívan vett részt az egészségügyi szakdolgozók oktatásában, 3 alkalommal főszervezője volt a Dunántúli Belgyógyász Társaság többnapos esztergomi rendezvényeinek. Éveken keresztül a Magyar Tudományos Akadémia Veszprémi Területi Bizottság Gasztroenterológiai Szekciójának titkári feladatait látta el. Tagja volt a Belgyógyász Szakmai Kollégiumnak (2004–2010) és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégiumnak (2009–2011) számos szakmai szervezet vezetőségi tagsága mellett. Fontosabb díjai: Pro Urbe Esztergom 2010, Pro Optimo Merito In Gastroenterologia 2013, Dr. Friedrich László Emlékérem 2013, a Magyar Érdemrend lovagkeresztje 2017, a Magyar Belgyógyász Társaság Emlékérem 2018.

lapítással. A tapasztalatokat fórumokon ismertettük, közzöltük. Szakmai körökben kezdtek elfogadni, és ez nekem nagy büszkeséget és örömet jelentett. Ebben az időben *Elek Imre* és *Emesz György* biztosította az eszközszervizhatárat egy kis fotóboltban a Váci utcában.

Mikor indult el speciális gasztroenterológiai tevékenységed, a kapszulás endoszkópia, amelynek egyik úttörője lettél hazánkban? Melyek azok az eredmények, amelyeket kiemelsz, és számodra a legfontosabbak?

Péteri István cégvezetővel egy pulzoximéter-vásárlásba bonyolódtam. *Pistával* régi a kapcsolatunk, így megkérdeztem, olvasva egy izraeli közleményt, hallott-e már a kapszulás endoszkópiáról. Ügyes üzletember volt, megoldotta. Ez már esztergomi osztályvezető koromban történt, és nem kis izgalommal vittem el az első kapszulás vizsgálatok eredményeit az endoszkópos szekció lillafüredi országos konferenciájára. A képek önmagukért beszéltek, de mégis fenntartásaim voltak a fogadtatást illetően. Kishitűség? Bizonyára az. Mégis csak egy vidéki kiskórház. Szemben a szakma nagyjai, tekintélyes véleményformálók, egyetemi tanárok. Felüti-e a fejét a minden újjal szembeni ellenérzés? Talán lesznek elmaradhatatlan kételkedők? A prezentációm jól sikerült, volt benne már saját anyag is – erre mindig törekedtem. Sikerral jártam. Küldték a betegeket az ország minden részéből, még klinikákról is. A 2000-es évek elejét írjuk. Ezt követte az első kapszulás colonvizsgálat is. A legfontosabb eredmény a vékonybél-diagnosztika terén mutatkozott, vérzésforrás-kutatás, daganatos elváltozások, sőt intraintesztinális (melanoma-) metasztázisok, fejlődési rendellenességek kimutatása. Megtettem a Szakmai Kollégium megbízása alapján az első hivatalos lépéseket az OEP-befogadás irányában, és ez ma már diagnózishoz kötött működik. Nem is volt olyan nagy harc, igaz, *Rácz István* győri professzor is kellett hozzá.

Teherként vagy sikerélményként élted meg orvosigazgatói és osztályvezetői működésedet? Mi az, ami ebből az időszakból építő volt, és mi az, amit inkább elfelejtenél?

1993-ban *Szontagh Csaba* igazgató úr felkért az Esztergomi Vaszary Kolos Kórház orvosigazgatói posztjára. A dorogi és az esztergomi kórházak már korábban egyesítették. A környezetem aggályai ellenére a felkérést elfogadtam, 1996-ban a II. Belgyógyászati Osztályra kiírt vezetői állást sikeresen megpályáztam. A feladatok nőttek, a gondok szaporodtak, de volt remek asszisztensem, fokozatosan kinevelt, több szakvizsgás, osztályos, megbízható munkatársaim, akiknek a kiválasztásánál törekedtem arra, hogy lehetőleg környékbeliek legyenek – azok nem mozdulnak olyan könnyen –, értelmes szakdolgozói bázissal. Kértem őket tudományos előadások megtartására, nyilvános szereplésekre és nem utolsósorban összetartásra. Az orvosigazgatói tevékenységem összességében sikeresnek mondható, mert erre az időszakra esett az állami támogatás rendszerében megvalósult, nagy formátumú, a kórház működésére kiható, új, fontos funkciók belépését – trauma, intenzív terápia, röntgendifigalizálás, manuális pavilon stb. – jelentő rekonstrukció. Szinte az egész kórházi struktúra megújult. Ez adott feladatokat 15 éven ke-

resztül. Erre az időszakra esik a világ első, önálló Fresenius dialízisközpontjának felépítése *Major Lajos* kezdeményezésére, amely megoldotta a térség akut és krónikus vesebetegeinek ellátását. A Fresenius igazgatója történelmi lépést emlegetett. Ekkor 1995-öt írtunk.

Hogy mit felejtenek el? A sok céltalan, értelmetlen vitát, az emberek közötti civódást, a bizony előforduló, nemtelen támadásokat. A számomra teljesen szokatlan, kissé emelt hangnemet, amelyet a főhatóságnál a CT befogadása érdekében kellett használnunk. Utólag elnézést kértem, de ez volt a módja a készülék telepítésének.

Kik voltak legkedvesebb kollégáid, hogyan örököted tovább a tudásodat?

Osztályvezetői működésem alatt 3 gasztroenterológus szakorvos dolgozott. *Kovács Márta* – gyermekkorától ismertem – nyugodt, kompromisszumképes, rendkívül szorgalmas, és érdeklődő volt. Nem kereste a konfliktust, a megoldásra való törekvés volt rá jellemző, aminek érdekében saját szempontjait is háttérbe tudta szorítani. Nagyon büszke vagyok rá, ma ő az egyik legnagyobb kapszulás szakértő hazánkban, és az MGT munkacsoportjának is egyik vezetője. Büszke vagyok rá, hogy a PhD-minősítését részben ezen anyag feldolgozása kapcsán érte el. Nem véletlen, hogy nyugdíjba vonulásom után Te, *Székely tanár úr*, azonnal meg is hívtad őt az osztályodra.

Uhlyarik Andrea egy más karakter. Rendkívül empatikus, kiváló szellemi képességekkel, határozottsággal, és azonnali helyes döntési képességekkel. Diagnózisai ültek, a beteg érdekében a falig is elment. Onkológia a harmadik szakvizsgája, jelenleg osztályvezető főorvos ezen a vonalon, az endokrin tumorok szakértője. PhD-fokozattal ma egyetemen is oktat. Mindig szerette a sokszínűséget, a szókimondást. Nagyon becsültem.

Fiam, *Péter* 2000 óta dolgozik belgyógyász gasztroenterológusként. Ellesték a szakma fortélyait, általában hallgatnak rám. Kellemes visszagondolni ezekre az időkre... Újra kezdeném velük – de ez már utópia. A korosztályomnak a lámpa már folyamatos sárgát mutat...

Hogyan egyeztetted össze a családi és munkahelyi, közéleti feladatokat? Mit ajánlasz a feszültség levezetésére orvos kollégáinknak? Például milyen hobbi segít Neked a feltöltődésben?

Ilyen életritmus mellett sok időm nem maradt. Az orvosi munka megterhelő úgy fizikailag, mint szellemileg. Nagy a pszichés terhelés is. Az aktív kikapcsolódást meg kell teremteni mindenkinek. A hétvégeket igyekeztem kihasználni, tartalommal megtölteni. Szerencsémre biztos családi háttér volt és van, gyermekeim is elfogadták a nagypapa szentenciáját. Feleségem fogorvos, *Péter* fiam gasztroenterológus, jelenleg a Vaszary Kolos Kórház főigazgatója, *Rita* lányom közgazdász. 6 unoka veszik körül. 35 éves korom óta rendszeresen teniszezem, az utóbbi 15 évben kerékpározom is. Csodáltam *Eck Imrét*, *Bretus Máriát*, *Albert Flóriánt*, *Kocsis Zoltánt*, ugyanakkor a zene aktív művelése elmaradt. Operabérletünk viszont sok örömet szerez mostanában – kiváló a repertoár, gyönyörűek a hangok, sok a szépművészi fiatal magyar énekes, és fantasztikus a környezet!

Tisztelt orvoskolléga!

A lapunk hasábjain aktuálisan zajló akkreditált továbbképző tanfolyamunk 2 lapszám szakmai anyagára épül, vagyis 2 modulból áll. A továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, amelynek 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, diabetológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-örvostan, gasztroenterológia, geriátria, gyermek-gasztroenterológia, háziörvostan, infektológia, klinikai onkológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül), orvosi rehabilitáció (belgyógyászat). A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

Ha 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: 2023. június 30.

Az autoimmun hepatitisz diagnosztikája és kezelései

Kováts Patrícia dr., Sipeki Nóra dr., Tornai István dr., Papp Mária dr.

1. Melyik biomarker jelzi a legjobban a betegségaktivitást az alábbiak közül autoimmun hepatitiszben?

- A:** Alanin-aminotranszferáz (GPT).
B: Bilirubin.

- C:** Gamma-glutamil-transzferáz (GGT).
D: IgM.

2. Egy 52 éves nőbetegnél autoimmun hepatitisz diagnosztizálnak, első vonalban standard terápiás kezelésben részesül prednisolon és azatioprin formájában. A 6 hónapig tartó terápia után a kezelőorvos a betegség remisszióját véleményezi.

A beteg arról érdeklődik, hogy meddig kellene folytatni a terápiát.

- A:** A betegség remisszióba került, így a prednisolon és az azatioprin elhagyható.
B: További 6 hónapos terápiát követően az immunszuppresszív szerek elhagyhatóak.
C: Élethosszig tartó terápiát kellene kapnia.
D: Az azatioprin elhagyása és a prednisolon folytatása javasolt.

3. Melyik kérdésben NEM informatív a májbiopszia autoimmun hepatitisz esetén?

- A:** A gyulladáshoz kapcsolódó aktivitás mértékének osztályozása és a fibrotikus stádium meghatározása.
B: A típusos eltérések értékelése és a differenciáldiagnosztikai tényezők kizárása.
C: Az immunszuppresszív kezelés lehetséges terminálása.
D: A releváns autoantigének meghatározása immunhisztológiai módszerekkel.

4. Mi NEM jellemző az akut súlyos autoimmun hepatitiszre (AS-AIH)?

- A:** Gyakori jelenség a szeronegativitás.
B: A típusos szövettani kép (interface hepatitis, plazmasejtes infiltráció, hepatocita rozettaképződés vagy emperipolezis) hiányozhat, elsősorban a centrilobuláris zóna eltérései jellemzők.
C: 50-60%-ban májelégtelenségbe (ALF) progrediálhat.
D: Soha nincs szükség májtranszplantációra.

5. Mi NEM tartozik az azatioprinintolerancia gyakori tünete közé?

- A: Cytopenia/csontvelő-depresszió.
- B: Akut gastroenteritisre jellemző kép.
- C: Paraesthesia.
- D: Akut pancreatitis.

Regisztrerek a gasztroenterológiában

Buzás György Miklós dr.

6. A bizonyítékokon alapuló orvostudományban melyik az evidencia alsó fokozata?

- A: Metaanalízisek.
- B: Randomizált, kettős vak tanulmányok.
- C: Regisztrerek.
- D: Egyéni tapasztalat.

7. Mikor alkották meg az Európai *Helicobacter pylori* kezelési regisztert?

- A: 1982-ben.
- B: 2012-ben.
- C: 2016-ban.
- D: 2006-ban.

8. A Transzlációs Medicina Központ nyilvántartása szerint melyik betegségnek nincs regisztere?

- A: Nyelőcsőrák.
- B: Akut pancreatitis.
- C: Autoimmun hepatitis.
- D: Mikroszkópos colitis.

Autoimmun pancreatitis: diagnózis és kezelés a gyakorlatban

Czakó László dr.

9. Melyik vizsgálómódszerrel lehet az autoimmun pancreatitist és a pancreascarcinómát legbiztosabban elkülöníteni?

- A: Hasi MRI.
- B: Szérum CA 19-9.
- C: Szérum-IgG4.
- D: EUH-FNB.

10. Hogyan lehetséges az 1-es és a 2-es típusú autoimmun pancreatitist elkülöníteni?

- A: Hasi CT.
- B: Szöveti vizsgálat.
- C: A szérum-amiláz meghatározása.
- D: ERCP.

11. Mikor alkalmazunk szteroidterápiát autoimmun pancreatitisben?

- A: Mindig, ha AIP-t diagnosztizáltunk.
- B: Csak 1-es típusú AIP-ben.
- C: Csak 2-es típusú AIP-ben.
- D: Tüneteket okozó AIP-ben.

12. Mi a teendő, ha elmarad a kedvező terápiás válasz szteroidra autoimmun pancreatitisben?

- A: A szteroid dózisának emelése.
- B: Rituximab adása.
- C: Diagnózis revideálása.
- D: Azatioprin adása.

Van, ami nem várhat!



**Enzimpótlás azonnal
Lactase rágótablettával**

térítési díj: 100 db / 2183 Ft*

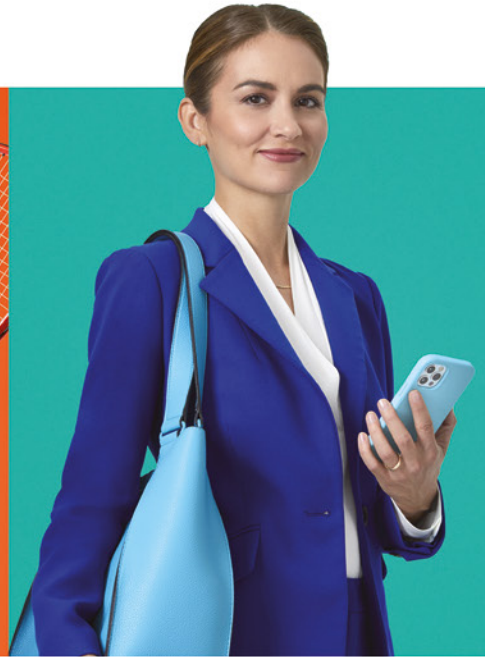


- ✓ **GYÓGYSZERKÉNT TÖRZSKÖNYVEZVE**
- ✓ **OEP TÁMOGATÁSSAL (100 DB)**
- ✓ **1 RÁGÓTABLETTA 10 g LAKTÓZ (2 dl TEJ) BONTÁSÁHOZ ELEGENDŐ**
- ✓ **KÖZGYÓGYELLÁTOTTAKNAK RENDELHETŐ**

Hatóanyag: 1 db rágótabletta 34,12 mg laktázt (2000 FCCU) tartalmaz. **Javallat:** laktóztolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **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 képvisellete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu • Az információ lezárásának időpontja: 2023. január 2.



STRATHMANN



**ERŐTELJES, GYORS ÉS TARTÓS
KORTIKOSZTEROID MENTES
TÜNETI REMISSZIÓ
A CD ÉS AZ UC KEZELÉSÉBEN 1-4**

**MEGBÍZHATÓ
BIZTONSÁGOSSÁGI
PROFIL 2-5**

**KEDVEZŐ
ÉS KÉNYELMES
ADAGOLÁS 3, 6-9**

IDŐBEN ELKEZDETT KEZELÉSSEL A HATÉKONYSÁG NÖVELÉSÉÉRT 1-7

RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

STELARA 45 mg, 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, STELARA 45 mg oldatos injekció, STELARA 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz (usztekinumab)



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 engedélyjogosultja: Janssen-Cilag International NV Belgium, helyi képviselője: 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, 2/a, valamint 5. indikációs pontja alapján felnőttkori súlyos lumenaris Crohn-betegség, felnőttkori komplex perianális vagy enterocutan fistulával járó Crohn-betegség, felnőttkori súlyos colitis ulcerosa, valamint plakkos psoriasis indikációkban 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.

Hivatkozások:

1. Feagan BG, et al. N Eng J Med. 2016; 375: 1946-1960.; 2. Sandborn WJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021; S1542-3565(21)00203-2. Epub ahead of print; 3. STELARA[®] Alkalmazási előírás, 2022. november 9.; 4. Abreu MT, et al. ECCO 16th congress; July 2-3 & 8-10, 2021. Virtual. Abstract DOP83.; 5. Ghosh S, et al. Drug Saf. 2019; 42(6): 751-768; 6. Entyvio. Alkalmazási előírás, 2021. december; 7. Remicade. Alkalmazási előírás, 2021. május; 8. Humira. Alkalmazási előírás, 2021. május; 9. Simponi. Alkalmazási előírás, 2020. november