MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY

DR. TULASSAY ZSOLT **5** A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK REJTEKÚTJAI

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. MOLNÁR TAMÁS, DR. BENE LÁSZLÓ, DR. PALATKA KÁROLY, DR. MIHÁLY EMESE, DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ **7** A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK MEGKÖZELÍTÉSÉNEK ÚJ SZEMPONTJAI

DR. MIHÁLY EMESE, DR. MIHELLER PÁL, DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ, DR. TULASSAY ZSOLT **16** A NYÁLKAHÁRTYA GYÓGYULÁSA GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN

DR. MÜLLNER KATALIN, DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ, DR. TULASSAY ZSOLT **28** A TNF-α-TERÁPIA-REZISZTENCIA OKAI GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN

DR. GYÖNGYÖSI NÓRA, DR. LŐRINCZ KENDE, DR. MIHÁLY EMESE, DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ, DR. TULASSAY ZSOLT, DR. WIKONKÁL NORBERT **34** A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK IMMUNSZUPPRESSZÍV ÉS ANTI-TNF-α-KEZELÉSÉNEK BŐRGYÓGYÁSZATI MELLÉKHATÁSAI

DR. BAFFY GYÖRGY **46** A HUMÁN MIKROBIÓTA ÉS AZ EMÉSZTŐSZERVI RÁKBETEGSÉGEK

DR. WERLING KLÁRA, DR. TULASSAY ZSOLT **56** ALKOHOLOS HEPATITIS

BESZÁMOLÓ

DR. NÉMETH DÁNIEL, DR. SZALAY FERENC **61** A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 45. NAGYGYŰLÉSE

62 A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG EMLÉKÉREM ÉS OKLEVÉL DÍJAZOTTJAI 2014-BEN

MŰVÉSZET

DR. SZÉKELY GYÖRGY **63** FISCHER ANNIE RENDKÍVÜLI ÉLETE

PALLÓS TAMÁS **67** AKIT A ZENE ÉLTETETT – FRICSAY 100

68 CYBÈLE

A címlapon *Cybéle: Patchwork de fleurs* c. képe látható (Atelier d'Artiste, 30 rue Grande – 06570 Saint Paul de Vence, Tel.: +33(0)4 93 32 97 55, cybele@atelier-a2.com, www.atelier-a2.com)

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Baffy György

1980-ban kapta általános orvosi diplomáját a Debreceni Orvostudományi Egyetemen, ahol később gasztroenterológus szakképesítést szerzett, majd habilitált és 2010 óta címzetes egyetemi tanár. Az NIH Fogarty ösztöndíjasaként a University of Pennsylvania Biokémiai és Biofizikai Intézetében, az Egyesült Államokban való tartós letelepedését követően pedig a Harvard és a Brown egyetemeken folytatott kutatómunkát a zsírmájbetegség patomechanizmusával, a mitokondriális uncoupling proteinek biológiai szerepével, valamint a daganatsejtek metabolikus átprogramozásával kapcsolatosan. Tudományos munkájából több mint 60 közlemény született, mintegy 250 összesített impakt faktorral és 2000 idézéssel. 2007-ben visszatért a Harvard Egyetemre, ahol jelenleg Associate Professor of Medicine és a VA Boston Healthcare System vezető gasztroenterológusa. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 2010-ben Hetényi Géza-emlékéremmel tüntette ki.

Dr. Gyöngyösi Nóra

A Semmelweis Egyetemen szerezte általános orvosi diplomáját 2009-ben, ezt követően a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikája bőrgyógyászati szakképzésében vesz részt. Fő érdeklődési területe a fotobiológia és fotokarcinogenezis, amelyhez kapcsolódóan a müncheni Max Planck Institute biokémiai részlegén alapkutatást végzett a keratinocyták UVB-irradiációját követő apoptózis vizsgálatának témájában. A klinikumban a fotobiológiához kapcsolódóan elsősorban a cutan lymphomás betegek kivizsgálásával, kezelésével és követésével foglalkozik. A Magyar Dermatológiai Társulat tagja.

Dr. Mihály Emese

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

Dr. Molnár Tamás

Orvosi diplomáját 1990-ben szerezte Szegeden a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen, cum laude eredménnyel. 1994 óta a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa. Jelenlegi beosztása egyetemi tanár. PhD tézisét 2003-ban védte meg summa cum laude eredménnyel, 2009-ben habilitált. Belgyógyász, gasztroenterológus szakorvos. Szakmai érdeklődési területe a colorectalis rák, valamint a gyulladásos bélbetegségek etiológiája, patológiája, diagnosztikája és kezelése.

Dr. Müllner Katalin

1999-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán, majd 2003-ban PhD fokozatot szerzett. 2006-tól dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján, belgyógyász és gasztroenterológus szakorvos, egyetemi adjunktus.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:
Dr. Szathmári Miklós
E-mail: szatmik@bel1.sote.hu
Előző főszerkesztők (Past Editors):
Dr. Hetényi Géza (1947–1949)
Dr. Gömöri Pál (1950–1958)
Dr. Julesz Miklós (1959–1962)
Dr. Magyar Imre (1963–1982)
Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)
A szerkesztőbizottság elnöke /
Chief of the Editorial Board:
Dr. Tulassay Zsolt
Szerkesztőbizottság / Editorial Board:
Dr. Balázs Csaba
Dr. Czuriga István
Dr. Eggenhofer Judit
Dr. Gasztonyi Beáta
Dr. Herszényi László
Dr. Jermendy György
Dr. Kahán Zsuzsa
Dr. Karádi István
Dr. Merkely Béla
Dr. Poór Gyula
Dr. Rácz Károly
Dr. Szalay Ferenc
Dr. Vasas Lívia
Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board
Pierre Corvol (Paris)
Fabio Farinati (Padua)
Flavio Forrel (Basel)
Gergely István (Marosvásárhely)
Korbonits Márta (London)
Peter Malfertheiner (Magdeburg)
Hartmuth Neumann (Freiburg)
Jaroslaw Regula (Varsó)
Davor Stimac (Rijeka)
Szabó Gyöngyi (Boston)

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

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

Magyar Belorvosi Archivum © 2015
Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti
írásos és képi anyag közlési joga
a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.
A megjelent anyagnak – vagy egy részének –
bármely formában való másolásához,
felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez
az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

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

Dr. Werling Klára

Egyetemi tanulmányait a Pécsi Orvostudományi Egyetemen folytatta 1977–1983 között, ahol „summa cum laude" végzett. 1983-tól 1988-ig a POTE I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 1988 óta a SE II. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa. 1993 óta osztályvezető egyetemi tanársegéd, 2010 óta egyetemi docens. A magyar hallgatók oktatásán kívül részt vesz a német hallgatók képzésében is. Belgyógyász gasztroenterológus szakorvos, tudományos érdeklődése a hepatológia. 2002-ben szerezte meg a PhD doktori fokozatot. Tudományos munkájában a hepatitis C-vírus hatását vizsgálta a hepatocyták proliferációjára és DNS-tartalmára.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2015/2. számának tervezett tartalomjegyzéke (a Magyar Orvostudományi Napokon elhangzott előadásokból):

Dr. Poór Gyula: Törekvés a medicina szintézisére; egész és rész találkozása a Magyar Orvostudományi Napokon

Dr. Falus András: Rendszerszintű orvostudomány: perspektívák és lehetőségek

Dr. Kovács L. Gábor: Korai diagnosztika, prognosztika és szűrések a laboratóriumban

Dr. Fürst Zsuzsanna: Leckék, amiket megtanultunk: a XXI. századi gyógyszerkutatás jelene és jövője

Dr. Vécsei László: A fejfájás jelentősége a klinikai gyakorlatban

Dr. Bitter István: Agykutatások és pszichiátria

Dr. Rihmer Zoltán: Depresszió és öngyilkosság Magyarországon – társadalmi jelentőség és a megelőzés eredményei

Dr. Balla György: Magyarország neonatológiai ellátásának lehetőségei az EU fejlesztést követően

Dr. Pászthy Bea: A gyermekkori mentális betegségek hatása a társadalom EGÉSZségére

Dr. Dóczi Tamás: Minimálisan invazív műtéti technikák az idegsebészet területén

Dr. Hangody László: Minimálisan invazív technikák az ortopédiában

Dr. Ludwig Endre: Fertőzéses folyamatok és antibiotikum-terápia

Dr. Kiss Emese: Autoimmun betegségek és a kezelés lehetőségei

Dr. Poór Gyula: A biológiai terápia jelentősége gyulladásos mozgásszervi kórképekben

A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK REJTEKÚTJAI

Dr. Tulassay Zsolt

A gyulladásos bélbetegségek kérdései az utóbbi évtizedben az emésztőrendszeri betegségekkel foglalkozó elméleti és klinikai kutatások előterébe kerültek. A fokozott érdeklődésnek számos oka lehetséges.

A gyulladásos bélbetegségek gyakorisága (IBD) világszerte ugrásszerűen nőtt. A keletkezésével kapcsolatos ismeretek részeredményekkel bővülnek ugyan, alapvető, felfogásbeli változás, új szemlélet azonban nem fogalmazódott meg. A különböző megfigyelések a kóreredethez a lényeget nem mindig érintő adatokat tesznek hozzá, amelyek legtöbbször nem is haladnak egy irányba, és ezáltal a különböző kórtani tényezők közül egyik sem válik meghatározóvá. A gyulladásos bélbetegségek kialakulásában szerepet játszó folyamatok részleges ismerete alapján a kóreredet pontos feltárása még nem látszik közelinek.

Valószínű, hogy az emésztőrendszer felső szakaszának peptikus fekélybetegségéhez hasonlóan nem egyetlen tényező, hanem számos, egymástól függetlenül érvényesülő hatás váltja ki az IBD megjelenését. A kóreredeti kutatások döntően humán megfigyeléseken alapulnak, a betegekben észlelt különböző eltérések új módszerekkel történő elemzése adja a kiindulási pontot. Állatkísérleti modell hozzájárul ugyan alapvető élettani változások felismeréséhez, az állatkísérletek eredményei azonban kevéssé segítik az IBD kóreredetének megfejtését. A kísérleti körülmények között különböző, humán vonatkozásban szerepet nem játszó anyagok által kiváltott bélgyulladás ugyanis nem lehet az emberi betegség megfelelője.

A kóreredet kutatását nehezíti az is, hogy az IBD mindkét formája különböző súlyossággal, gyakran elfogadható magyarázat nélküli jellegváltozással, olykor évekig lappangó állapotban, máskor gyors ütemű, különböző kezelésekkel alig befolyásolható heveny fellángolással jelenik meg, amelyek kapcsolódását bármilyen kiváltó tényezőhöz, vagy összefüggését a kórkép lefolyását befolyásoló körülményekkel nem sikerül igazolnunk. Filozofikus megközelítéssel fogalmazva, olyan öntörvényű betegségekről van szó, amelyek változatai részleges ismereteink alapján nem magyarázhatók meg, és eddigi tapasztalataink elégtelenek a kórképek jelentős befolyásolására.

A növekvő érdeklődés további oka az, hogy változik a betegség természetes lefolyása is. Ebben nemcsak az eddig használt különböző tüneti kezelési módok szerepe érhető tetten, hanem ettől függetlenül valószínűleg a betegségek természete is változott. Ebben szerepet játszhat a sokszínű, szerteágazó klinikai megfigyelések egységbe foglalása is, valamint az, hogy a kórismához vezető eljárások az utóbbi évtizedben jelentősen fejlődtek. A bélrendszeren kívüli megjelenési formák a különböző orvosi társszakmák érdeklődését is ébren tartják. A mozgásszervi, bőrgyógyászati eltérés gyakran elsődleges tünetként jelenik meg, amely igényli a különböző orvosi szakterületek figyelmét is, és szükségessé teszi azt, hogy e területek képviselői megismerjék a kórtani összefüggéseket, és felismerjék a különböző szervekben megjelenő eltérések egységes hátterét. A betegségek kezelésében pedig az azonos szemlélet, megközelítési mód és a példás együttműködés segíti a kívánt eredményesség elérését.

Az IBD előtérbe kerülésének további fontos oka a különböző újabb kezelési módok megjelenése és az azokkal kapcsolatos tapasztalatok összegzése. Az IBD kialakulásának okát nem ismerjük, így megfelelő oki kezelés sem lehetséges. A különböző, a klinikai gyakorlatban alkalmazott kezelési módok mind tüneti kezelések, mert nem a betegség okát kezelik, hanem a kórkép egyes részjelenségének befolyásolására törekszenek, vagy általános hatásúak. Így például a mellékvesekéreghormonok általános gyulladásgátló hatása bizonyos helyzetekben megfelelően érvényesül, mivel az IBD kórképére a különböző jellegű gyulladás kialakulása általában jellemző. A tüneti kezelések arzenálja az IBD-ben megfigyelhető különböző kórtani eltérések, részjelenségek befolyásolására törekszik. A kezelésben alkalmazott szerekre az a jellemző, hogy vagy a kóros folyamat általános jellegzetességeit veszik célba (pl. a gyulladás gátlása), vagy az utóbbi időben a gyulladásos bélbetegségek kórtanában megismert egyes részfolyamatok befolyásolására törekednek. A klinikai megfigyelések során felismerjük azt, hogy bizonyos élettani jelenségek kóros irányba haladnak, és annak megváltoztatására fejlesztenek ki molekulákat. Olyanokat, amelyek az összetett kórtani folyamat egyetlen összetevőjét befolyásolják. A klinikai tapasztalatok e molekulákról igen figyelemreméltóak. Nyilvánvalóan a sokrétű, összetett folyamatok mindössze egy-egy lépését befolyásoljuk csak, sok esetben mégis eredményes a próbálkozásunk. Érdekfeszítő vizsgálódás tanúi vagyunk: hogyan változtatható meg az egész, a különböző részjelenségek befolyásolásával? A klinikai gyakorlatban megnyilvánuló hasznosságon túl, az IBD kezelésének fejlődése, iránya, útjai, az új vegyületek alkalmazása figyelemreméltó szellemtörténeti és kórélettani megközelítések és élmények megélését is lehetővé teszik.

Kérdés, hogy a rész befolyásolásával megváltoztatható-e az egész? Az egyes részfolyamatok kóros változásának megszüntetésével miképp változik az élettani folyamat egésze? E kérdés megválaszolása nemcsak a klinikai gyakorlatban hasznosítható eredmények megfogalmazásához vezethet, hanem egyúttal meghatározza a kóros folyamatokban szereplő tényezők fontosságát, egymáshoz való viszonyát, a fölé- és alárendeltségi viszonyt is.

Az IBD iránt megnyilvánuló fokozott érdeklődés

fontos tényezője a biológiai kezelés térnyerése, amely élettani ismereteink bővülésén alapul. A biológiai szerek olyan monoklonális antitestek, amelyeket a gyulladást csökkentő folyamatok egyensúlyának helyreállítására fejlesztettek ki. Nem az IBD kialakulásának alapját befolyásolják tehát, hanem csak az egyensúlyi állapot kialakulásában szerepet játszó tényezőket befolyásolják. Nem a kórfolyamatok teljességét, hanem annak csak egy, valószínűleg lényeges szeletét ellensúlyozzák. Biológiai kezeléssel nem a gyulladásos folyamat egésze, hanem csak néhány fontos pontja befolyásolható. A kérdés vizsgálata nemcsak kórtani, élettani, belgyógyászati szempontból figyelemreméltó, hanem filozófiai, szellemtörténeti szempontból is érdekfeszítő. Megtaláljuk-e végre azt a részletet, a különböző vizsgálatok mélyén rejtőzködő kulcsot, amely a betegségek gyógyításához elvezet? Remélhető, hogy az elkövetkezendő évtized erre a kérdésre is megnyugtató választ ad majd. Addig azonban az állandó változás, a kétkedés, a mérlegelés és a kényszer hatása alatt kell cselekednünk.

A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK MEGKÖZELÍTÉSÉNEK ÚJ SZEMPONTJAI

Dr. Molnár Tamás[1], Dr. Bene László[2], Dr. Palatka Károly[3], Dr. Mihály Emese[4], Dr. Herszényi László[4]

(1) Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
(2) Péterfy Sándor u. Kórház-Rendelőintézet és Baleseti Központ, I. Sz. Belgyógyászati Osztály
(3) Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Tanszék
(4) Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az antibiotikumok és a gyulladásos bélbetegségek (IBD) kapcsolata két szempont mentén is vizsgálható: van-e szerepe az antibiotikumoknak az IBD kezelésében; az antibiotikumok okozta diszbiózis befolyásolhatja-e az IBD kialakulását? IBD-ben a tromboembóliás veszélyeztetettség fokozott. A kockázat felmérése kötelező, ennek függvényében mérlegelendő a profilaxis. A megfelelő antikoaguláns kezelés az alapbetegség gyógyulását is elősegítheti. Jelenlegi ismereteink alapján az anti-TNF-kezelés nem fokozza a kongenitális malformációk gyakoriságát, nem fokozza a csecsemők fertőzéses kockázatát. IBD-ben a kolonoszkópia alapvető a diagnózis, a kiterjedés és a súlyosság megítélésében és a követés során.***

Kulcsszavak: ***gyulladásos bélbetegségek (IBD), antibiotikum, tromboembólia, antikoaguláns kezelés, terhesség, szoptatás, csecsemő, biológiai kezelés, kolonoszkópia, követés***

MOLNÁR T, BENE L, PALATKA K, MIHALY E, HERSZÉNYI L: NEW ASPECTS OF IBD APPROACH

SUMMARY: ***The relationship between antibiotics and inflammatory bowel diseases (IBD) can be examined on the basis of two criteria: what is the role of antibiotics in the treatment of IBD; how can the antibiotic treatment-associated dysbiosis influence the outcome of IBD? The risk of thromboembolic events is increased in IBD. The risk assessment is mandatory and according to the risk profile, prophylactic treatment should be considered. The adequate anticoagulant therapy can also promote the healing of underlying disease. According to our knowledge, the anti-TNF therapy does not increase the risk of congenital malformation or the risk of infection in infants. The role of colonoscopy is essential for diagnosis, evaluation of extension-severity and surveillance of IBD.***

Keywords: ***inflammatory bowel diseases (IBD), antibiotic, thromboembolism, anticoagulant treatment, pregnancy, breast-feeding, infant, biologic treatment, colonoscopy, surveillance***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *7–15.*

Az antibiotikumok és a gyulladásos bélbetegségek

Az antibiotikumok és a gyulladásos bélbetegségek (IBD) összefüggése az utóbbi időben különösen az érdeklődés előterébe került. Az IBD kóreredetében a bélbaktériumok és a nyálkahártya immunrendszerének kölcsönhatása egyre inkább hangsúlyossá vált. Az antibiotikumok megváltoztatják a bélbaktériumok összetételét, a bél mikroflóráját, és így hozzájárulhatnak a kóros arányú és összetételű baktériumflóra, a diszbiózis kialakulásához, amely kiválthatja a bélnyálkahártya IBD-re jellemző kóros immunválaszát. Az antibiotikumok és az IBD kapcsolata ezért ma két szempont mentén is vizsgálható:

- van-e szerepe az antibiotikumoknak az IBD kezelésében?
- az antibiotikumok okozta diszbiózis befolyásolhatja-e az IBD kialakulását?

Antibiotikumok a gyulladásos bélbetegségek kezelésében

Általánosan elfogadott az az álláspont, hogy az antibiotikum-kezelés a gyulladásos bélbetegségek szövődményeiben (hasüregi tályog, fistula, műtétet követő állapot, fulmináns colitis) jön elsősorban szóba. A Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (CU) elsődleges kezelésének az antibiotikum nem része, sőt alkalmazása ellentmondásos lehet. Hatékonyságát meggyőző vizs-

gálatok nem igazolták, ugyanakkor fokozzák az antibiotikum-rezisztencia és a *Clostridium difficile (C. difficile)* fertőzés kialakulásának kockázatát.

Antibiotikum-kezelés Crohn-betegségben

A CD kialakulásában feltételezték a *Mycobacterium avium paratuberculosis (MAP)* szerepét, ezért elsődlegesen, fajlagosnak gondolt kezelésként antimikobakteriális szerekkel is történt próbálkozás. A vizsgálatok azonban e kezelés hatékonyságát nem igazolták.[4] Számos antibiotikumot alkalmaztak a luminalis CD elsődleges, nem fajlagos kezeléseként, az indukciót és a remissziót fenntartó hatást vizsgálva. Ezek az adatok azonban nem ellenőrzött, többnyire kevés beteg bevonásával végzett, nyílt megfigyeléseken alapulnak, amelyekből mértékadó következtetés nem vonható le. A legtöbb beszámoló a metronidazol, a ciprofloxacin és a nem felszívódó rifaximin szerepét vizsgálta.[33]

A metronidazol nitroimidazol-származék, amely az anaerob baktériumok és a protozoonok kezelésében hatékony. Elsősorban a CD perianalis megjelenésekor alkalmazható. A remisszió kiváltásában (indukció) a vastagbél-elhelyezkedésű CD-ben hatékony, a vékonybél érintettségekor azonban ez a hatás nem igazolódott.[40]

A metronidazol mellékhatásai (hányinger, fémes szájíz, dysgeusia, dyspepsia, perifériás neuropathia) azonban határt szabnak hosszabb távú alkalmazásának. Rutgeerts a terminalis ileum csonkolása után vizsgálta a metronidazol hatását, placebóval összehasonlítva, a betegség visszatérésének befolyásolásában.[35] Az eredmények nem egyértelműek, az antibiotikum mellékhatásai azonban számottevőek voltak. Az antibiotikumoknak CD-ben csak a vastagbél érintettsége esetén lehet csekély szerepe, amely azonban a kezelés előrehaladtával fokozatosan megszűnik.

Az ornidazol 5-nitroimidazol-származék, amely gyorsabban felszívódik, és mellékhatásai is csekélyebbek.[36] Rutgeerts e szer hatását placebóval összehasonlítva olyan betegekben vizsgálta, akik ileumcsonkoláson estek át. Az ornidazol a betegség endoszkópos kiújulásának megelőzésében hatékonyabb volt ugyan, de a mellékhatások a vizsgálatban is korlátozták a szer alkalmazását. Egy olasz munkacsoport a metronidazol és a ciprofloxacin együttes adását vizsgálta véletlen besorolású, ellenőrzött vizsgálatban methylprednisolonnal összehasonlítva. Tünetmentesség az antibiotikum csoportban 46%-ban, a szteroiddal kezeltek 63%-ában alakult ki.[34] A szerzők felvetik az antibiotikumok együttes adásának indokoltságát a szteroid kiváltásában, a CD akut szakaszában.

A ciprofloxacin (1 g/nap) és a mesalazin (4 g/nap) összehasonlításakor enyhe, illetve mérsékelten aktív CD-ben 6 hét kezelés után a javulás mértékében (50%, vs. 55%) nem tapasztaltak különbséget.

A rifaximin hatását enyhe és középsúlyos CD indukciós kezelésében vizsgálva az tapasztalható, hogy a szer mind egyedül, mind más antibiotikumokkal együtt adva segíti a remissziót.[16] Véletlen besorolású, ellenőrzött vizsgálat igazolta, hogy a rifaximin hatása a dózistól is függ. Az eddigi eredmények azonban nem elégségesek ahhoz, hogy a rifaximin hatékonyságát a CD indukciós kezelésében egyértelműen megállapíthassuk.

Antibiotikum-kezelés colitis ulcerosában

CU-ban elsődlegesen alkalmazott antibiotikus kezelésről kevés az értékelhető adat. A legtöbb tanulmányban az antibiotikum a CU egyéb elsődleges kezelésének kiegészítőjeként szerepel. A CU antibiotikum-kezeléséről két vizsgálat érdemel figyelmet. Burke *és mtsai* 3 x 120 mg tobramycint adtak, párhuzamos szteroidkezelés mellett, CU akut relapszusának kezelésére, 1 héten át placebóval ellenőrzött vizsgálatukban.[5] Az aminoglikozid tobramycin a Gram-negatív kórokozókkal szemben hatékony. Egy hét után a tobramycin csoportban 74%-ban, a placebóban a betegek 43%-ában javultak a tünetek és a szövettani besorolás. Lobo *és mtsai* a kezdeti kezelésre javuló betegeket további egy, illetve két éven át követték a hosszú távú hatás megállapítására.[25] A követés során a két betegcsoport között a remisszió arányában már nem mutatkozott különbség, ami arra utal, hogy ha a tobramycinnek a kezelés kezdeti szakaszában van is hatása, az nem tartós, nem biztosítja a remisszió fennmaradását.

Turunen a kiegészítő per os ciprofloxacin kezdeti (indukciós) és remissziót fenntartó hatását vizsgálta 6 hónapon át olyan CU-s betegekben, akikben a szteroid-, illetve a mesalazinkezelés nem vezetett panaszmentességhez.[42] A relapszusarány a kezdeti (indukciós) kezelés során a ciprofloxacin csoportban 21%, a placebo csoportban 44% volt. A fenntartó kezelés során visszaesés (relapszus) a ciprofloxacinnal is kezeltekben 45%-nak, a placebo csoportban 60%-nak bizonyult. A CU-ban alkalmazott rifaximinkezelésről kevés vizsgálat történt, amelyekből lényeges következtetés nem vonható le.[16] Az antibiotikum-kezelésről fellelhető irodalmi adatok egyértelműen arra utalnak, hogy az antibiotikumok szerepe a szövődménnyel nem járó CU kezelésében nem jelentős.

Antibiotikumok a gyulladásos bélbetegségek kialakulásában

Irodalmi adatok arra utalnak, hogy az antibiotikumok gyakori használata növeli az IBD kialakulásának kockázatát. Ungaro *és mtsai* metaanalízisükben vizsgálták az antibiotikumok kockázati szerepét újonnan megjelenő IBD-ben.[44] Elemezték a gyermekkori és felnőttkori megjelenés különbözőségét és a használt antibiotikum tulajdonságainak és az IBD kialakulásának esetleges összefüggését. Közleményükben 11 vizsgálat eredményét foglalták össze (8 eset-kontroll és 3 kohorsz), amelyben összesen 7208 IBD-s beteg adatai szerepel-

nek. A metaanalízis szerint az antibiotikum használata növeli a CD kialakulásának kockázatát [Odds ratio (OR) 1,74%, 95% CI 1,35–2,23], a CU veszélyét azonban nem fokozza (OR: 1,08, 95% CI: 0,91−1,27).

Az újonnan kialakuló CD kockázata gyermekekben jelentősebb, mint felnőttekben. Az antibiotikum típusának vizsgálata alapján a penicillin kivételével valamennyi segítheti a Crohn-betegség kialakulását. A metronidazol és a fluorokinolonok kockázatnövelő hatása azonban különösen jelentős.

Az egyértelmű oki összefüggést az epidemiológiai és a statisztikai adatok még nem bizonyítják. Az IBD kóreredetében a bél baktériumflórájának megváltozott összetételének és arányának szerepe az utóbbi években különösen jelentőssé vált.

Az antibiotikumok megváltoztatják a humán bél baktériumflórájának (mikrobióta) összetételét, megoszlását. Metaproteom vizsgálat igazolta, hogy az antibiotikumok csökkentik a bélmikrobiom fehérjeexpresszióját, és rontják annak általános anyagcsere-állapotát is.[32] Az antibiotikumok a CD-ben észlelt diszbiózist megsokszorozhatják. A mikrobiom normális állapota ugyan általában néhány hét alatt helyreáll, a diszbiózis azonban több hónapig is fennmaradhat.[11] A mikrobiom összetételének rövid tartamú változása is befolyásolhatja azonban úgy a nyálkahártya immunválaszát, hogy e hatásnak hosszú távú következménye is lehet.

A metaanalízis értékelése nem ad választ arra, hogy a korábbi antibiotikum-hatás miért csak a CD-vel áll összefüggésben. Felvetődhet a két kórképre jellemző, eltérő mikrobiom-összetétel szerepe is, és az, hogy az antibiotikumok inkább a CD kialakulásának kedvező irányba változtatják meg a bél baktériumflóráját. Ez a hatás gyermekkorban halmozottan érvényesült, amelynek magyarázata az is lehet, hogy a még változó, fejlődő, érésben lévő, nem kialakult gyermekkori mikrobiom az antibiotikumokkal szemben sérülékenyebb. Az antibiotikum-kezelés indoka az áttekintett beszámolókban változatos volt; nőgyógyászati, légúti, szájüregi, bőr és emésztőrendszeri ok egyaránt szerepel a javallatok között. Gyermekkori adatokat is összefoglaló eset-kontroll vizsgálat szerint a CD-betegekben jelentősen gyakoribb volt a pharyngitis, tonsillitis. Ez az összefüggés CU esetében nem volt jellemző.[47] A kórelőzményben szereplő antibiotikum-kezelés oki szerepe a CD gyakoribb kialakulásában nem bizonyítható. Ha az összefüggést más beszámolók is megerősítik, a háttérben összetettebb, szerteágazóbb kapcsolatrendszert kell feltételeznünk. Olyan kóros immunválaszról lehet szó, amely antibiotikumot igénylő fertőzésekhez és az IBD-hez egyaránt vezethet. Egy metaanalízis szerint CD-ben gyakoribb az antibiotikummal kezelt fertőzés, mint CU esetében. Ez arra is utalhat, hogy az immunrendszer változása a kétféle gyulladásos bélbetegségben eltérő.[44] Ismert azonban az is, hogy számos immunmediált betegség kialakulásában az antibiotikumot kockázati tényezőnek tekintik. Így a gyermekkorban adott antibiotikum összefüggésbe hozható az asthma, az atópiás dermatitis, sőt a coeliacia kialakulásával is.[24, 28] A korábbi antibiotikum-kezelés és az IBD kialakulásának összefüggése újra az érdeklődés előterébe került. Az eddigi adatok és a metaanalízisek alapján azonban e kérdésben biztos következtetés nem fogalmazható meg. A biztos állásfoglalást további vizsgálatok eredményei segíthetik.

A trombotikus folyamatok és a gyulladásos bélbetegségek kapcsolata

IBD-ben a tromboembóliás (TE) események előfordulásáról első alkalommal 1936-ban számoltak be.[2] Azóta több vizsgálat igazolta a trombózisok fokozott prevalenciáját IBD-ben, amely jelentősen befolyásolja az IBD morbiditását és mortalitását.

A TE incidenciája CD-ben és CU-ban egyaránt kb. 6,5%. IBD-ben a TE kockázata háromszor nagyobb, mint az átlagnépességben. Az aktív betegség a TE kockázatát mintegy 15-szörösre emeli.[13] A folyamat elsősorban a vénás rendszert érinti, ritkább az artériás oldalon. Leggyakoribb az alsó végtagi mélyvénás trombózis, de előfordulhat szokatlan lokalizációban, mint cerebralis, mesenterialis, máj- vagy retinalis trombózis.

A legnagyobb trombóziskockázattal a szerzett rizikófaktorok, valamint a személyes és családi pozitív anamnézis mellett az aktív gyulladást mutató vastagbél-érintettséggel rendelkező betegeknél kell számolni.

A trombózis kialakulása IBD-ben

Az IBD patogenezisében fontos szerepet játszanak a gyulladásos vaszkuláris reakciók. A mikrovaszkuláris trombusok, az intestinalis ischaemia és a fibrindepozitumok jelenléte a biopsziás mintákban a patogenezis vaszkuláris elméletét támogatják. IBD-ben észlelhető hiperkoagulobilis állapot összetevői a spontán thrombocytaaggregáció, a hiperkoaguláció és a hipofibrinolízis, amelyek az extraintestinalis szövetekben és az intestinalis nyálkahártya szintjén is észlelhetők.[43]

A mikrovaszkulatura szintjén a hiperkoagulobilitást elsősorban a protein C (PC) csökkent expressziójával és működésével, valamint a szöveti faktor (TF) fokozott kifejeződésével lehet jellemezni. A PC-nek antikoaguláns hatása mellett a mikrovaszkuláris környezetben jelentős antiinflammatorikus hatása is van. Hatása az endothel- és immunsejtek szintjén érvényesül. Különféle sejtfelszíni receptorokhoz kötődik, majd aktiválja a PAR-1 komplexet, amely révén kifejti citoprotektív hatását. IBD-ben a PC útvonal antikoaguláns és gyulladásellenes funkciója károsodott a mikrovaszkulaturában, amelynek következményeként mikrovaszkuláris trombusok, mucosalis ischaemia jön létre, tovább súlyosbítva a szöveti károsodást. A szöveti faktor (TF), amelynek expressziója fokozott a mikrovaszkulaturában, a gyulladásos sejtek akkumulációjának és a szöveti károsodásnak a mediátoraként járul hozzá a mikrotrombózisok kialakulásához.[8] A fokozott trombó-

zishajlam oka IBD-ben nem teljesen ismert, a szerzett rizikófaktorok mellett (sebészeti beavatkozás, immobilizáció, centrális véna katéter, tumoros megbetegedés vagy OAC használata) felmerült az örökletes thrombophilia szerepe is. Vénás tromboembólián (VTE) átesett IBD-s betegek mintegy 33%-ában mutatható ki valamilyen thrombophilia, ami megegyezik a nem IBD-s betegekben talált aránnyal; ez külön-külön is igaz az egyes öröklött tényezőkre. Így a leggyakoribb örökletes thrombophiliának számító FV Leiden heterozigóta állapot előfordulása megegyezik az IBD-s és a nem IBD-s, VTE-n átesett betegekben. Ennek alapján trombózis és TE pozitív családi anamnézis hiányában thrombophilia vizsgálat a klinikai gyakorlatban rutinszerűen nem javasolt IBD-ben.[41] Az artériás trombotikus történések előfordulási gyakorisága IBD-ben kevésbé ismert, de a morbiditásuk és mortalitásuk a vénás tromboembóliákhoz képest nagyobb, és hosszabb betegségfennállás után fordulnak elő. Az artériás trombotikus történéseket 20%-kal gyakoribbnak találták IBD-ben a kontroll csoporthoz képest. Különösen fokozott volt az akut mesenterialis ischaemia kialakulásának kockázata [kockázati arány (hazard ratio, HR) 11,2]. A kockázat CU-ban magasabb volt, mint CD esetében (HR 12,5 vs. 8,2). A kor és a nemek szerinti alcsoportelemzés során az akut mesenterialis ischaemia kockázata a 40 év alatti korosztályban volt a legnagyobb. Nőkben, 40 év felett a szívizominfarktus (60%-os növekedés), 40 év alatt pedig az agyi ér infarktus kockázata volt emelkedett (kétszeres). Férfiaknál nem találtak hasonló összefüggéseket.[14] Az IBD és trombózis közötti egyértelmű összefüggés ellenére jelenleg nincs határozott irányelv a TE kezelésére ebben a betegcsoportban.

A TE megelőzése IBD-ben

Az IBD diagnózis megfogalmazásával egyidejűleg a trombózis kockázati tényezőinek felmérése is fontos. Különböző trombózisprevenciós intézkedések mellett az alapbetegség sikeres kezelése, a gyulladásos tünetek csökkentése a legfontosabb megelőzési stratégia. A befolyásolható rizikótényezők, mint a dohányzás, súlyfelesleg, inaktivitás, dehidráció és a hormonkezelés megváltoztatása elsőrendű fontosságú. Kórházban kezelt aktív IBD-s betegekben mechanikus trombózisprofilaxis alkalmazása indokolt a betegek aktivizálásával és kompressziós harisnya alkalmazásával.

Nagy kockázatú betegekben, korábbi trombózis, nagy műtét vagy többszörös rizikó esetén profilaktikus antikoaguláns kezelés indokolt. Az antikoaguláns kezelés a betegségre jellemző gyakori véres székletürítés ellenére biztonságos, és a betegek jól tolerálják.

A primer profilaxis antikoagulánsok alkalmazásával hatékony a trombotikus szövődmények csökkentésében a nagy rizikójú betegekben. Több vizsgálat az LMWH-k alkalmazásával mintegy 50%-os vénás TE csökkenésről számol be.[7]

Aktív IBD-s betegekben kórházi kezelés során irányadó szakmai szervezetek a vénás TE megelőzésére az LMWH vagy a fondaparinux alkalmazását ajánlják.[38] Az egyértelmű ajánlások ellenére a magyarországi betegek vénás TE kockázatának felmérését és profilaxisát vizsgáló ENDORSE Hungária tanulmány szerint az ajánlásnak megfelelő profilaxist a belgyógyászati betegek csupán 40,3%-a kapja meg. 2009-ben a vénás trombózis kockázatának kitett belgyógyászati betegek 59,7%-a védtelen maradt a trombózissal szemben.[10]

Perzisztáló rizikófaktorok esetén a recidiváló trombózis megelőzésére a szekunder profilaxis alkalmazható. A VTE-t követően IBD-ben nagy a rekurrencia rizikója: öt évvel az antikoaguláns terápia után a trombózis valószínűsége 13–29%.[14] A rekurrenciakockázat tényezői: férfi nem (háromszoros kockázat) és az első TE ideje. A terápiás határok könnyebb tartása miatt a heparin, elsősorban az LMWH alkalmazása előnyben részesítendő a kumarinszármazékokkal szemben. A javasolt LMWH-dózis 30 mg sc. naponta kétszer, vagy 40 mg sc. naponta egyszer. A ritka arteriális trombózisok, ischaemiás stroke esetén, ahol embolizáció kizárható, szekunder profilaxisként kis dózisú aszpirin (80–100 mg) vagy clopidogrel javasolható.

A TE kezelése IBD-ben

IBD-ben a TE kezelése alapvetően nem különbözik a nem IBD-s betegek kezelésétől. Bár a legtöbb beteg jól tolerálja a teljes terápiás heparin dózist, a vérzésveszély felmérése minden esetben szükséges. A kezelés tervezéséhez hemosztázis konzílium javasolható. A vérzés veszélyével, a vérvesztés fokozódásával számolni kell, ezért fontos mérlegelni a vérzés kockázatát és az antikoaguláns-szükségletet. Több vizsgálatban tesztelték a heparint, és alapvetően biztonságosnak értékelték akár aktív CU-ban vagy rectalis vérzés esetén is. Hosszas antikoagulálás esetén a kumarinszármazékok is jól használhatók. Ebben az esetben figyelembe kell venni az IBD-s betegekben megváltozott bélmozgást, a felszívódási zavart, valamint a gyógyszer-interakciókat, amelyek a gyógyszer plazmaszintjét megváltoztathatják, illetve nehezítik a stabil INR kialakulását.

A trombolitikus kezelés masszív trombózisok, életveszélyes vagy végtagot veszélyeztető érelzáródások esetén jön szóba. A gyakorlatban artériás trombózis, masszív ileofemoralis trombózis vagy szignifikáns kardiális diszfunkciót okozó tüdőembólia esetén alkalmazható. A katéteres lokális trombolízist előnyben kell részesíteni a szisztémás kezeléssel szemben.

Vena cava filter behelyezése azokban a betegekben indokolt, akik az antikoagulálást nem tolerálják, vagy akikben recidiváló trombózisok jelentkeznek a véralvadásgátló kezelés ellenére. Filter használata ajánlott nagy rizikójú betegekben, vagy masszív, alsó végtagi lebegő mélyvénás trombus esetén.

Felmerült annak a lehetősége is, hogy a heparin IBD-ben nemcsak antikoagulánsként fejthet ki kedvező hatást, hanem gyulladásgátló folyamatokat is indukálhat.[9]

A heparin hatékonyságáról CU-s betegekben ellentmondásos adatok láttak napvilágot. Több vizsgálatban mind az LMWH, mind az UFH sc. alkalmazása hatékonynak bizonyult közepes aktivitású CU-ban, ugyanakkor ezeket az eredményeket a kontrollált, randomizált tanulmányok nem erősítették meg. A randomizált vizsgálatok metaanalízise alapján nem mutatható ki kedvező hatás CU-ban. CD-s betegek kezelésére vonatkozó egyértelmű pozitív adat sem ismert.[39]

Újabban két tanulmányban közöltek kedvező adatokat per os adható, a vastagbélben felszabaduló MMX formulációjú heparinkészítményről (Na-parnaparin MMX), közepes aktivitású bal oldali CU-ban. A nagy dózisú per os LMWH-MMX a klinikai és az endoszkópos javulás terén egyaránt szignifikánsan hatékonyobb volt, mint a placebo. A standard terápia hatását nem befolyásolta, biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult.[31]

Összefoglalva, IBD-ben a TE-veszélyeztetettség fokozott. A kockázat felmérése kötelező, ennek függvényében mérlegelendő a profilaxis. További prospektív vizsgálatok szükségesek a profilaktikus antikoaguláns kezelés hatékonyságának és biztonságosságának megítélésére.

Klinikailag indokolt esetekben a trombolízis megfelelő feltételek mellett nem ellenjavallt.

Az IBD patomechanizmusában jelen levő mikrovaszkuláris trombózisokat figyelembe véve, a megfelelő antikoaguláns kezelés az alapbetegség gyógyulását is elősegítheti.

Biológiai kezelés terhességben és gyermekágyban

Az IBD előfordulása alapvetően a fiatal felnőtt, reproduktív korral esik egybe, emiatt a betegek gondozása során a gyermekvállalás és annak időzítése fontos, megbeszélendő kérdés. Egyértelmű, hogy a betegség és kezelése befolyásolja a hormonháztartást, a szexuális életet, a fogamzóképességet, félelmet kelthet a terhességgel szemben, emiatt nőbetegekben a gyermekvállalási kedv csökkenhet.[21] A másik félelem a betegség átörökítésének veszélye, amely szintén negatívan befolyásolja a terhesség gondolatát. Azt sem feledhetjük, hogy az IBD és kezelése a férfi betegek fogamzóképességére is hatással lehet. Az IBD-ben szenvedő nők kockázata fokozott a terhesség alatti komplikációkkal szemben több tényező révén, amelyek: malnutríció, terhesség alatti gyógyszeres kezelés, a bélbetegség gyulladásos aktivitása, a megelőző műtéti beavatkozások és az esetleges kismedencei, perinealis szeptikus szövődmények fennállása. A csökkent fertilitásról szóló tanulmányok nagy része korai, a biológiai terápia széles körű alkalmazása előtti időkből származik. Egy metaanalízis szerint CU-ban az infertilitási arány 12%, míg a CD-vel kapcsolatban nincsenek megbízható adatok. A csökkent fertilitást egyrészt a krónikus aktivitás negatív hatása magyarázza, másrészt a betegek jelentős részében van egyfajta félelem a betegség továbböröklítésétől, amelynek valós esélye CD-ben megközelítőleg 4%, míg CU-ban 1,5%.[30] Az anti-TNF-kezelésnek nincs negatív hatása a fertilitásra, sőt, az adalimumab és intravénás immunglobulin fokozza az IVF (*in vitro* fertilizáció) sikerességét (59 vs. 47 vs. 0%).[46] IBD-ben ezt a pozitív hatást a remisszióindukció és az aktivitás csökkentése magyarázza. A másik kedvező hatás a Th1/Th2 shift fokozása, ugyanis a Th2 túlsúly terhességmegtartó hatású. A harmadik lehetséges kedvező hatás: abortus esetén magas a TNF-alfa szintje a magzatvízben, ennek csökkenése kedvező lehet a terhesség megtartása szempontjából.[19]

A gyógyszeres kezelés a férfiak termékenységét is befolyásolja, ennek legkézenfekvőbb példája a sulphasalazin hatása, amely reverzíbilisen csökkenti a spermiumok számát, és negatívan befolyásolja mozgékonyságukat. Ez a kedvezőtlen hatás a gyógyszer alkalmazásának megkezdését követően 2 hónapon belül kialakul, és a felfüggesztés után 3 hónapon belül megszűnik.

Mi a helyzet a terhesség alatti anti-TNF-kezeléssel? Az ECCO ajánlása a terhesség alatt biztonságosan alkalmazható gyógyszerek közé sorolta a TNF-gátlókat, és az FDA is a jónak számító, B kategóriás minősítést szavazta meg nekik (valószínűleg biztonságos, de kevés az adat az adott szer terhesség alatti alkalmazásáról).[15] Egy tragikus esetismertetés azonban felhívta a figyelmet arra, hogy a TNF-alfa-blokkolók terhesség alatti alkalmazása további biztonságossági kérdéseket vet fel.[6] 2010-ben közölték annak a 28 éves CD-s nőbeteg esetét, aki krónikus aktivitás, szteroiddependencia, majd a TNF-blokkoló hatásvesztése miatt a terhesség alatt is infliximab monoterápiában részesült, 10 mg/tskg dózisban 8 hetente. A problémamentes terhesség végén egészséges fiú született a terhesség 36. hetében hüvelyi úton. A magzat súlya 2800 gramm, percentilértéke >25, mérsékelten csökkent értékű volt. Az egészséges, jól fejlődő csecsemő 4,5 hónaposan, 1,5 hónappal a BCG-vakcinációt követően meghalt. A boncolás alapján a halál oka disszeminált tuberculosis volt.

Az infliximab és az adalimumab is IgG1 típusú monoklonális ellenanyag. Az antigént felismerő Fab-szegmens mellett egy, a komplementinterakciót és a receptorhoz való kötődést befolyásoló Fc-szegmensből állnak. Az IgG1 típusú fehérjék a neonatális FcR révén aktív transzporttal jutnak át a placentán, különösen a harmadik trimeszterben, ez a folyamat magas neonatális gyógyszerszinthez vezet.[20] Ezt a korábbi megfigyelést ismételten igazolta egy tanulmány az IBD-s betegek köldökzsinórvér-mintái és az újszülöttek vérszintje alapján mind infliximab, mind adalimumab esetén.[26]

Csecsemőkben 6-7 hónapos korukig mérhető az anti-TNF-szint. Ebből következik az a szakmai javas-

lat is, hogy a TNF-alfa-blokkoló-kezelést lehetőség szerint állítsuk le a terhesség második felében, monitorozzuk az újszülött vérszintjét, és amennyiben az anya a terhesség utolsó trimeszterében is kapott biológiai kezelést és/vagy mérhető a vérében a gyógyszerszint, az élő kórokozókat tartalmazó oltásokat 7 hónapos kor után kapja meg. Ez az ECCO ajánlásban így szerepel: Élő vakcinák (rotavirus-, poliovirus- és BCG-vakcina) csak akkor alkalmazhatóak, ha nincs mérhető anti-TNF-szint a vérben (ez az első életév második felére valószínű). Az utolsó anti-TNF-kezelést lehetőség szerint a harmadik trimeszter előtt kell beadni, ezáltal jelentősen csökken a szövődmények lehetősége.[45]

Bár az FDA beszámol anti-TNF-kezelés alatt szórványosan előforduló kongenitális fejlődési rendellenességekről (szívfejlődési rendellenességek, illetve VACTERL szindróma részei: vertebralis rendellenesség, anusatresia, szívhiba, tracheo-oesophagealis, renalis fejlődési rendellenességek, végtagdefektusok), az összehasonlító prospektív PIANO (Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease And Neonatal Outcomes) tanulmány nem igazolt fokozott kockázatot a fejlődési rendellenességek tekintetében sem az immunszuppresszióval, sem a TNF-blokkolóval, vagy a két szer kombinációjával kezelt csoportban a fenti szerekkel nem kezelt IBD-s betegekhez képest.[27]

A szoptatás fontos a csecsemő későbbi immunológiai fejlődése, érése szempontjából. A PIANO vizsgálatban az anyák 75%-a szoptatott, szignifikánsan többen a gyógyszert nem szedők közül. Az anti-TNF-kezelés az ECCO besorolása alapján biztonsággal alkalmazható a szoptatás alatt. A TNF-blokkolók alig választódnak ki az anyatejben, a vizsgálatok többségében szintjük nem volt mérhető.[3] A kevés közölt esetben a TNF-alfa-ellenes kezelés alatti szoptatásnak semmilyen negatív hatása nem volt. Tekintettel a kis esetszámra, alapos mérlegelés és az anyával történt minden részletre kiterjedő megbeszélés indokolt a döntés előtt. Lehetőség szerint a tejben és a csecsemőben monitorozni kell az anti-TNF-szinteket. Kevés a publikált adat a magzati gyógyszer-expozíción átesett csecsemők későbbi idegrendszeri fejlődéséről, a gyermekkori malignus daganatok előfordulási gyakoriságáról, illetve egyéb betegségek, infekciós komplikációk előfordulásának gyakoriságáról. Az utóbbi időben közölt adatok a rövid távú követési eredményeket ismertetik. A PIANO tanulmány utánkövetéses vizsgálatai nem igazoltak fokozott fertőzéses kockázatot egyik kezelt csoportban sem. Az anti-TNF szerrel kezelt anyák gyermekeiben azonban gyakoribbnak mutatkozott az IgM-hiány, azonban ennek gyakorlati jelentősége kérdéses, a *Hemophilus influenzae* és *tetanusz*oltás megfelelő válaszreakciót váltott ki a csecsemőkben. Az egyik legnagyobb TNF-blokkoló expozíción átesett kisgyermek-populáció 25 főt számlált, a vizsgálat idejében életkoruk 14–70 hónap között volt. A gyermekek növekedésében és neurofiziológiai fejlődésében nem volt eltérés, és kóros posztvakcinációs (pl. BCG) reakció sem igazolódott. Enyhe hypogammaglobulinaemia ellenére nem volt fokozott az infekciók gyakorisága ebben a vizsgálatban sem.[4/a]

Összefoglalásként mit üzenhetünk a társszakmáknak? A nőgyógyászoknak azt, hogy a legtöbb IBD-ben alkalmazott kezelés (a methotrexat kivételével) alacsony kockázatú terhesség során és a szoptatás ideje alatt is folytatható. A szülés módja a beteggel konzultálva a nőgyógyász döntése, császármetszés elsődlegesen csak aktív perianalis betegségben és feltételezetten Pouch-műtét után ajánlott. A gyermekgyógyász kollégáknak fontos tudniuk, hogy az újszülött ne kapjon élő kórokozót tartalmazó vakcinát (BCG, rotavirus) az első 6-7 hónapban, ha az anya anti-TNF-alfa-kezelésben részesült a terhesség alatt. A többi, nem élő kórokozókat tartalmazó oltás az ajánlások alapján adható. Bár az eddigi adatok nem utalnak fokozott fertőzésveszélyre ebben a gyermekpopulációban, fokozott figyelmet kell szentelni az infekciókra és azok kezelésére. Az eddigi adatok alapján úgy tűnik, az anti-TNF-kezelés nem fokozza a kongenitális malformációk gyakoriságát, és nem okoz elmaradást a fejlődésben a csecsemőkben, és arra sincs adatunk, hogy fokozná csecsemők fertőzéses kockázatát. Fontos tudni azonban, hogy e téren mind a mai napig nincs kellően hosszú távú megfigyelési adatunk.

A szükséges és felesleges kolonoszkópia gyulladásos bélbetegségekben

Érdemes meghatározni, hogy mit érthetünk szükséges és felesleges vizsgálat alatt. Szükséges a megfelelő javallattal, megfelelő minőségben elvégzett vizsgálat. Indokolt, ha a várható vagy valószínűsíthető eredmény jelentős, és a vizsgálat felkínálásának elmulasztása jogilag hanyagságnak tekinthető. Ha a megfelelő indikáció ellenére nem történik meg, vagy a rossz minőségben elvégzett vizsgálat nem kerül megismétlésre, akkor beszélhetünk a szükséges endoszkópia elmaradásáról. Felesleges az endoszkópia, ha megfelelő klinikai indikáció nélkül és/vagy nem a megfelelő minőségben történik, ha az elvárható eredmény: életkilátások növekedése, a panaszok vagy a szorongás csökkenése, kisebb, mint a vizsgálat potenciális negatív konzekvenciája: morbiditás, mortalitás, a vizsgálat okozta kellemetlenség, fájdalom, szorongás, munkaidő-kiesés. Felesleges, szükségtelen vizsgálatok esetén ne feledkezzünk meg a financiális szempontokról sem.

Egy adott kolonoszkópia minőségét számos tényező határozza meg. Függ a vizsgálóhelytől, ambulancia, kórház esetleg IBD centrum, a vizsgáló jártasságától, a vizsgáló „minőségétől”, a kivitelezéstől, indikációtól (pl. másképp történik egy első vizsgálat vagy egy gyulladásos bélbeteg survaillance kolonoszkópiája), a beteg állapotától, korától, együttműködésétől. Egy egyébként jól indikált, így szükséges kolonoszkópia, megfelelő minőség (vizsgáló, vizsgálat) hiányában könnyen feleslegessé válhat. A fentiek alapján tehát a legegysze-

rűbben úgy kerülhetjük el az indokolatlan, szükségtelen endoszkópiákat, ha IBD-ben tisztában vagyunk az endoszkópia szerepével, diagnosztikus jelentőségével.

Endoszkópia gyulladásos bélbetegségben

A számos egyéb kitűnő képalkotó eljárás ellenére, a diagnózis felállításánál továbbra is a kolonoszkópia az arany standard.[23]

A nyálkahártya-gyógyulás megítélése miatt szintén nem megkerülhető a követésben: egyrészt a terápia eredményességének lemérésére, másrészt a korábbi diagnózis felülbírálatára, akkor, ha az egyébként jól ismert betegünknél szokatlanul rossz reakciót tapasztalunk a kezelésre. Különösen érdemes erre odafigyelni például disztális típusú CU esetén, ha a szokványos kezelésre nem reagál (ilyen esetekben nemegyszer a megismételt endoszkópia súlyos Crohn-betegséget igazol).

A colorectalis carcinoma kockázatának csökkentésére, a dysplasia szűrésére alapvető, mással nem helyettesíthető a kolonoszkópia.[37] Terápiás beavatkozásokra, a szűkületek tágítására a vizsgálatot a szükségesnél biztosan kevesebbet használjuk.

Változások az IBD endoszkópiájában

A biológiai terápia, a nyálkahártya-gyógyulás kérdése gyakoribb endoszkópos követést igényel. A kezelés megkezdése előtt állapotfelmérő endoszkópia, majd 6–12 hónappal a terápia bevezetése után, a hatásosság megítélésére szükséges az endoszkópia. Ha a terápiás válasz nem megfelelő, a továbbiak tervezése szempontjából szintén újabb vizsgálat ajánlott. Ismert adat, hogy CD-ben a nyálkahártya-gyógyulás esetén hosszabb az endoszkópos (70% vs. 17%) és a klinikai remisszió (70% vs. 27%), és szignifikánsan csökken a sebészeti beavatkozás szükségessége (14% vs. 38%). Számos adat igazolja, hogy nyálkahártya-gyógyulás esetén a gyógyszer- és kórházi költség is kb. 30%-kal csökken.[1, 29] A nyálkahártya állapota a betegség további viselkedése, kimenetele szempontjából meghatározó prognosztikai tényező. Ez indokolja a szorosabb követést, terápiás tevékenységünk eredményességének ellenőrzését.

A diagnózis felállításakor meghatározzuk az aktivitást, a kiterjedést, az esetleges szövődményeket. A vizsgálat során törekedni kell a terminális ileum intubációjára, és szövettani minta vételére. Az utóbbi csak az esetek kisebb részében erősíti meg a diagnózist, vagyis a negatív szövettani eredmény nem zárja ki a betegséget. Irodalmi adatok szerint endoszkópiával közel 90%-os megbízhatósággal különíthető el a két fő megjelenési forma, a CD és a CU.

Az első diagnosztikus endoszkópiánál legyünk figyelemmel arra, hogy foszfátsóalapú előkészítőknél és NSAID-ot használóknál „CD- szerű” aphthoid laesiók előfordulhatnak.

Endoszkópos aktivitási indexek

Az endoszkópos állapot reprudukálhatóságát, magunk vagy más vizsgálók számára a különböző aktivitási indexek segítik. Az indexek egy része bonyolultságuk okán inkább csak multicentrikus gyógyszervizsgálatokban vagy tudományos célra használatosak [pl. Crohn-betegségben a CDEIS (Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity)]. A napi gyakorlat számára ennek egyszerűsített változata, a SES-CD (Simple Endoscopic Score) javasolt. Az egyszerűsített endoszkópos index, a fekélyek mérete, a fekélyes és gyulladt felszín nagysága és az esetleges szűkült szakaszok alapján különböztet meg öt súlyossági kategóriát (0–4). A CU-ban használt aktivitási index (FS score) négy fokozatot különböztet meg a gyulladt, fekélyes nyálkahártya állapota szerint. Gyulladásos bélbetegséggel foglalkozó szakember számára az endoszkópos leletnek tartalmaznia kell mind a SES-CD-t, mind az FS score-t.[23] A követés során a kezdeti indexek alapján a változást objektíven, számszerűen meghatározhatjuk. Elsősorban CD-re igaz, hogy a használatos klinikai aktivitási index (CDAI) számos eleme erősen szubjektív, így az állapot változása, a terápia eredményességének lemérése szempontjából az endoszkópos index korrekt használata a vizsgáló számára is hasznos.

Az endoszkópos kép fontossága a betegség várható lefolyása szempontjából

CD esetében rossz prognózist jelent a perianalis érintettség, a stenotizáló forma, a felső gastrointestinalis (GI) traktus érintettsége és a nyálkahártya-gyógyulás hiánya. CU-ban a pancolitis, a mély fekélyek, a nyálkahártya-gyógyulás hiánya, illetve, ha akut relapszus esetén súlyos az endoszkópos kép, akkor agresszív betegséglefolyásra számíthatunk. Ezekben az esetekben már a korai időszakban is agresszívebb kezelést kell választanunk.

Survaillance kolonoszkópia IBD-ben

Ismert, hogy IBD-ben a colon malignus elfajulásának valószínűsége, a carcinoma kialakulásának kockázata fokozott. Összehasonlítva az átlagnépességgel, a relatív kockázat kiterjedt colitis esetében hússzoros, bal oldali colitisben négyszeres.[17, 18] Az endoszkópos szűrés sarokköve a dysplasia felfedezése. A gyulladás talaján először enyhe (low grade dysplasia, LGD), majd súlyos dysplasia (high grade dysplasia, HGD) alakul ki. A gyulladásos bélbetegségben szenvedő endoszkópos követése során a feladat a rákelőző állapot, a dysplasia időbeni felismerése. Alapvető, hogy a szűrést nyugalmi időszakban végezzük, a gyulladt bélnél nehezebb a dysplasia megítélése. A protokoll szerint 10 centiméterenként, a sigma-rectum területén a malignizálódás fokozott veszélye miatt 5 cm-enként négy minta szükséges, illetve további mintavétel a gyanús terü-

letekről. Amennyiben a dysplasia kizárható vagy bizonytalan, egy év múlva endoszkópos kontroll szükséges. Ha súlyos a dysplasia (HGD), colectomia javasolt. A gyakorlatban ezt nehéz betartani, talán jobban elfogadható a brit protokoll, amely a kiterjedéstől és az endoszkópos képtől függően kis, közepes és nagy rizikót különböztet meg, és ettől teszi függővé, hogy 5, 3 vagy évente ajánlott-e a szűrő endoszkópia. A súlyos dysplasia (HGD) azonban mindig colectomiát jelent.

Fontos hangsúlyozni, hogy a hagyományos követési gyakorlat időigényes, kis hatékonyságú. A képalkotó módszerek fejlődése lehetővé teszi, hogy kevesebb, de célzottabban végzett mintavétellel eredményesebbé tegyük IBD-ben a carcinoma szűrését. Ma mind az európai, mind az amerikai ajánlás tartalmazza a valós vagy a „virtuális" nyálkahártyafestés alkalmazását, amely hagyományos kromoendoszkópiát vagy optikai módszerek (NBI, FICE, HiLine) alkalmazását jelenti. Ezzel a szükségtelen biopsziák száma csökkenthető, miközben a célzott mintavétellel nő a találati hatékonyság.[22] Nagyon fontos kérdés, hogy elkülönítsük a dysplasiás és az adenomaszerű eltéréseket.

Sporadikus adenomáknál (ALM) eltávolítás javasolt, a további ellenőrzés a szövettantól függ. Ha az épben történt a polypectomia, még HGD esetén sem javasolt a colectomia.

Dysplasiaasszociált eltérés (DALM) esetén a további teendőket az elváltozás körüli nyálkahártya szövettana adja: ha nincs dysplasia, az eltávolítás után 6 hónap múlva javasolt kontroll endoszkópia és biopszia, ha ez negatív, visszatérhetünk a szokványos követéshez. Ha a laesio környezete dysplasiát tartalmaz, colectomia végzendő.

Terápiás beavatkozások

A gyakorlatban a szükségesnél ritkábban végzünk tágító kezelést IBD-ben. Az endoszkópos tágítás megfelelő alternatíva lehet a szűkületek radikális kezelésében, az esetek kb. harmadában a műtét tartósan elkerülhetővé válik. Ha a szűkület mögötti terület is jól megítélhető, a rövid szűkület alkalmas a tágításra. Röntgenképerősítő alatt, vezetődrót segítségével ballont helyezünk a szűkületbe (12, 15, 18, 20 mm), majd 35–50 ml folyadék, vagy 250–350 kPa nyomású levegő segítségével feltágítjuk a szűkületet. Általában több ülés szükséges, gyakorlott endoszkópos kezében a szövődmények előfordulása nem gyakori (3–5%). Bizonyos feltételek teljesülése esetén a szűkület bemetszése is szóba jöhet.[12] Az IBD endoszkópiája esetén a szükségesség és a feleslegesség kérdését akkor tudjuk jól, a beteg érdekében megválaszolni, ha betartjuk a javallatokat, megfelelő előkészítéssel, minőségi kolonoszkópia végzésére törekszünk. E betegcsoport endoszkópiája, csakúgy, mint a kezelése is, speciális szakembert igényel, ezért a betegeket tanácsos erre felkészült IBD centrumba irányítani.

Irodalom

1. **Baert F, Moortgat L, Van Assche G:** Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. Gastroenterology 2010; **138:** 463-468.
2. **Bargen JA, Barker NW:** Extensive arterial and venous thrombosis complicating ulcerative colitis. Arch Intern Med 1936; **58:** 17-31.
3. **Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Picard O, Fudim E, Chowers Y, Lang A:** Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; **8:** 475-6.
4. **Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM:** A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2002; **95:** 725-729.

4/a **Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, Durilova M, Mitrova K, Hradsky O, Bronsky J, Malickova K, Lukas M:** Impact of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Antibodies Administered to Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease on Long-term Outcome of Exposed Children. Inflamm Bowel Dis 2014; **20:** 495-501.

5. **Burke DA, Axon AT, Clayden SA:** The efficacy of tobramycin in the treatment of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1990; **4:** 123-129.
6. **Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J:** Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. J Crohns Colitis 2010; **4:** 603-605.
7. **Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS:** Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ 2006; **332:** 325–329.
8. **Danese S, Vetrano S, Zhang L, Poplis VA, Castellino FJ:** The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications. Blood 2010; **115:** 1121-30.
9. **Day R, Forbes A:** Heparin, cell adhesion, and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Lancet 1999; **354:** 62–65.
10. **Dávid M, Losonczy H, Udvardy M:** Vénásthromboembolia-kockázati kérdőív kórházban kezelt sebészeti és nem sebészeti betegek részére „A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése" című, 4. Magyar Antithromboticus Irányelvben. Orv Hetil 2010; **151:** 1365-1374.
11. **Dethlefsen L, Relman DA:** Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. Proc Natl Acad Sci USA 2011; **108:** 4554-4561.
12. **Foster EN, Quiros JA, Prindiville TP:** Long-term follow-up of the endoscopic treatment of strictures in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease. J Clin Gastro-enterol 2008; **42:** 880-885.
13. **Grainge MJ, West J, Card TR:** Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. Lancet 2010; **375:** 657–663.
14. **Ha C, Magowan S, Accortt NA, Chen J, Stone CD:** Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2009; **104:** 1445-1451.
15. **Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C:** Review article: reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2007; **26:** 513-533.
16. **Herszényi L, Szalay F, Altorjay I, Mihály E, Lakatos PL, Tulassay Zs:** Rifaximin az emésztőrendszer betegségeiben. Magyar Belorvosi Archivum 2014; **67:** 203-212.
17. **Herszényi L, Barabás L, Miheller P, Tulassay Z:** Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: the true impact of the risk. Dig Dis 2015; **33:** 52-57.

18. **Itzkowitz, Present DH, Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group:** Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Diseases 2005; **11:** 314-321.
19. **Jafarzadeh L, Danesh A, Sadeghi M, Heybati F, Hashemzadeh M:** Analysis of Relationship between Tumor Necrosis Factor Alpha Gene (G308A Polymorphism) with Preterm Labor. Int J Prev Med 2013; **4:** 896-901.
20. **Kane SV, Acquah LA:** Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. Am J Gastroenterol 2009; **104:** 228-233.
21. **Katz JA, Pore G:** Inflammatory bowel disease and pregnancy. Inflamm Bowel Dis 2001; **7:** 146-157.
22. **Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K:** Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2007; **132:** 874-882.
23. **Kim YG, Jang BI:** The role of colonoscopy in inflammatory bowel disease. Clin Endosc 2013; **46:** 317-20.
24. **Kuo CH, Kuo HF, Huang CH:** Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic diseases: an update from the perspective of the hygiene hypothesis. J Microbiol Immunol Infect 2013; **46:** 320-329.
25. **Lobo AJ, Burke DA, Sobala GM, Axon AT:** Oral tobramycin ulcerative colitis: effect on maintenance of remission. Aliment Pharmacol Ther 1993; **7:** 155-158.
26. **Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, Ullman T, Glover S, Valentine JF, Rubin DT, Miller J, Abreu MT:** Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; **11:** 286-92.
27. **Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP, Sandborn WJ, Colombel JF:** The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. Am J Gastroenterol 2011; **106:** 214-223.
28. **Marild K, Ye W, Lebwohl B:** Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control sudy. BMC Gastroenterol 2013; **13:** 109.
29. **Mazzuoli S, Guglielmi FW, Antonelli E:** Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice. Dig Liver Dis. 2013; **45:** 969-977.
30. **Mountifield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM:** Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. Inflamm Bowel Dis 2009; **15:** 720-5.
31. **Pastorelli L, Saibeni S, Spina L:** Oral, colonic-release low molecular- weight heparin: an initial open study of Parnaparin-MMX for the treatment of mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2008; **28:** 581-588.
32. **Perez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A:** Gut microbiota disturbance during antibiotics therapy: a multi-omic approach. Gut 2013; **62:** 1591-1601.
33. **Prantera C:** What role do antibiotics have in the treatment of IBD? Nat Clin Practice Gastroenterol Hepatol 2008; **5:** 670-671.
34. **Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, Kohn A:** An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. Am J Gastroenterol 1996; **91:** 328-332.
35. **Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K:** Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. Gastroenterology 1995; **108:** 1617-1621.
36. **Rutgeerts P, Van AG, Vermeire S:** Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2005; **128:** 856-861.
37. **Rutter MD, Riddel RH:** Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: A Clinicopathologic Perspective. Clin Gastroent Hepatol 2014; **12:** 359-367.
38. **Samama CM, Geerts WH:** Prevention of intraoperative venous thromboembolism: what are the American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Ann Fr Anest Reanim 2009; **28 (9 Suppl):** S23-28.
39. **Shen J, Ran ZH, Tong JL:** Meta-analysis: the utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2007; **26:** 653–663.
40. **Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ:** Combined budesonide ant antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2002; **123:** 33-40.
41. **Tsiolakidou G, Koutroubakis IE:** Thrombosis and inflammatory bowel disease-the role of genetic risk factors. World J Gastroenterol 2008; **28:** 4440-4444.
42. **Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K:** Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology 1998; **115:** 1072-1078.
43. **Twig G, Zandman-Goodman G:** Systemic thromboembolism in inflammatory bowel disease, mechanism and clinical applications. Ann NY Acad Si 2005; **1051:** 166-173.
44. **Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, Hviid A, Kolho KL, Kornman MP, Shaw S, Van Kruiningen H, Colombel JF, Atreja A:** Antibiotics associated with Increased risk of new-onset Chron's disease but not ulcerative colitis: A meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014; **109:** 1728-1738.
45. **van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Øresland T, Vermeire S, Munkholm P, Mahadevan U, Mackillop L, Dignass A, for the European Crohn's Colitis Organisation (ECCO):** European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. JCC 2010; **4:** 493-510.
46. **Winger EE, Reed JL, Ashoush S, Ahuja S, El-Toukhy T, Taranissi M:** Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF. Am J Reprod Immunol 2009; **61:** 113-120.
47. **Wurzelmann JI, Lyles CM, Sandler RS:** Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1994; **39:** 555-560.

Levelezési cím: Dr. Herszényi László
Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
e-mail: herszenyi.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

A NYÁLKAHÁRTYA GYÓGYULÁSA GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN

Dr. Mihály Emese, Dr. Miheller Pál, Dr. Herszényi László, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
MTA-SE Molekulárbiológiai Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A gyulladásos bélbetegségek (IBD) kezelésében a nyálkahártya-gyógyulás különös jelentőségű. A szerzők az IBD-ben észlelt nyálkahártya-gyógyulás különböző szempontjait tekintik át. A gyógyulás leírásában a kórkép alakulását folyamatként megjelenítő, fokozatokat meghatározó pontrendszer (score) használatos. A gyógyulás kétágú megközelítése (gyógyult – nem gyógyult) nem valós elvárás. A nyálkahártya gyógyulásának meghatározásában az irodalomban nincs általánosan elfogadott, minden szempontot kellően mérlegelő meghatározása. Az egységes szemlélet pedig segítené a különböző szerekkel végzett vizsgálatok összehasonlítását. A nyálkahártya gyógyulása fontos kórjelző tényező: kialakulásakor hosszabb a klinikai remisszió, csökken a szteroidkezelés igénye és a vastagbélrák kockázata. A gyógyulás az IBD kezelésében használt szerekkel különböző arányban érhető el. A biológiai kezelés az eddigi leginkább ígéretes lehetőség a nyálkahártya-gyógyuláshoz IBD-ben.***

Kulcsszavak: ***gyulladásos bélbetegségek, nyálkahártya-gyógyulás, endoszkópia, IBD kezelése, biológiai kezelés***

MIHALY E, MIHELLER P, HERSZENYI L, TULASSAY Z: MUCOSAL HEALING IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

SUMMARY: ***Mucosal healing is of particular interest in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). The authors review the different aspects of mucosal healing observed in IBD. A scoring system indicating the evolution of the disease as a progression and defining grades is used in the description of the healing. A binary approach (healed – not healed) is not a real expectation. No generally accepted definition with adequate consideration of all aspects can be found in the literature. In turn, a unified approach would help to compare studies with different agents. Mucosal healing is an important prognostic factor: when achieved, duration of clinical remission is longer, the need for steroids and the risk of colon carcinoma is decreased. Healing can be achieved in different rates with agents used in the treatment of IBD. Biological treatments are so far the most promising modalities to induce mucosal healing in IBD.***

Keywords: ***inflammatory bowel diseases, mucosal healing, endoscopy, treatment of IBD, biological therapy***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *16–27.*

A gyulladásos bélbetegségek természetes lefolyása nem kiszámítható, egyénileg és a betegség szakaszaiban egyaránt különböző lehet, és nincs olyan jel, amelynek alapján a kórjóslat meghatározható. A betegség folyamán súlyosabb és mérsékeltebb klinikai tünetek váltakozhatnak tünetmentes szakaszokkal. A gyulladásos bélbetegségek klinikai tünetei nem követik a nyálkahártya eltéréseinek változásait. Markáns tünetek is megjelenhetnek csekély nyálkahártya-eltéréssel, és súlyos endoszkópos kép során is tapasztalható viszonylag panaszmentes állapot. Ha a beteg tünetmentes és a nyálkahártya-eltérések is mérséklődnek vagy megszűnnek,

Rövidítések: ACT: Active Ulcerative Colitis Trial; ADA: adalimumab; ASA: acetilszalicilsav (acetyl salycilic acid); ASCEND: Accidentally ascending into comparative effective research for inflammatory bowel disease; AZA: azathioprin; Ba: Baron-besorolás (score); BUD: budesonid; CDEIS: Crohn Disease Endoscopic Index of Severity; CSA: ciclosporin; CZP: certolizumab pegol; HD: high definition; IBD: gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease); IFX: infliximab; MP: mercaptopurin; MTX: methotrexat; PURSUIT-SC: Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment; PT: Powell−Tuck-besorolás (score); SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; TNF: tumornekrózis faktor; UCCIS: Ulcerative Colonoscopic Index of Severity; UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity; ULTRA: Ulcerative colitis long term remission (and maintenance) with adalimumab

a javulás egyértelmű. Ha azonban a két jellemző – a tünetek és az endoszkópos kép – nem azonos irányba mutat, a kórkép helyzete nem állapítható meg biztonsággal. Ez a kétely azért is különös jelentőségű, mert meghatározhatja a kezelés módját. Az eltérő adatok alapján a betegség szakasza nehezen határozható meg, és a kezelés javaslatakor, az aktivitás meghatározásakor nyilvánvalóan a kedvezőtlenebb helyzet adja döntésünk alapját.

Ez az ellentmondás különösen egyes kezelési módok hatásosságának megítélésekor válik nyilvánvalóvá. Kérdéses, hogy milyen mutató, adat alapján határozzuk meg a változás irányát és mértékét. Az utóbbi években a különböző kezelések eredményének vizsgálatakor a nyálkahártya gyógyulása került előtérbe, mint olyan egyértelműnek tartott kibontakozás, amelyre a véleményalkotás biztonsággal építhető.[3, 6, 11, 16, 41] A nyálkahártya-gyógyulás felvetésével azonban számos új kérdés is megfogalmazódott. Ezek közül különösen három érinti a klinikai gyakorlatot:

– mit jelent a nyálkahártya gyógyulása,
– befolyásolja-e a nyálkahártya gyógyulása a kórlefolyást,
– milyen kezeléssel érhető el a nyálkahártya gyógyulása.

Az összefoglaló e kérdések vázlatos áttekintésére tesz kísérletet.

A nyálkahártya gyógyulásának meghatározása

A biológiai kezelés bevezetése tette hangsúlyossá a nyálkahártya gyógyulásának kérdését, mint a klinikai vizsgálatok elsődleges végpontját, a kezelés hatékonyságának jelzőjét és a betegek állapotának nyomon követésére használható fontos jellemzőt. Nyilvánvalóvá vált azonban, hogy a fekélyek gyógyulásának elvárása a változások elemzését két lehetőségre szűkíti, és a gyógyuláshoz vezető folyamatok mennyiségi jellemzésére nem alkalmas.

A nyálkahártyagyógyulás meghatározásáról nincsen egységes elfogadott álláspont, a különböző vizsgálatok eltérő feltételeket alkalmaznak.[31, 33, 51] Olyan leírások is találhatók, amelyek részleges vagy teljes gyógyulást különböztetnek meg, és olvashatunk endoszkópos javulásról is.[41, 54, 56]

A nyálkahártya gyógyulásának megítélése morfológiai feltételekre épül. A két gyulladásos bélbetegség endoszkópos megjelenése azonban eltérő, ezért a nyálkahártya gyógyulásának elemzése a két kórképben eltérő szempontok szerint történik.

A nyálkahártya gyógyulása colitis ulcerosában

A nyálkahártya gyógyulásának megítélésében colitis ulcerosában nem támaszkodhatunk egységesen érvényesnek elfogadott feltételrendszerre. A fekélyes gyulladásos folyamat helye a nyálkahártya, ezért a gyógyulás megállapításakor a nyálkahártya endoszkópos képe különös jelentőségű. A különböző eltérések, az érrajzolat változásai, az egyenetlenség, az erythema, a sérülékenység, a vérzés vagy a fekélyképződés nem különálló jelenségek, fokozatokat is jelentenek, együttes megjelenésük igen gyakori, a makroszkópos képen jelentős átfedések is láthatók. Emiatt nem állapítható meg biztonsággal olyan küszöb, amely az endoszkópos kép javulását számszerűen is kifejezné. A klinikai kép, illetve a nyálkahártya-eltérések változásának leírására számos, mennyiségi mutatókat is felhasználó osztályozás született (pl. Baron-score, Trulove- és Witts-index, Sutherland-, Powell–Tuck-index, Mayo-score stb.), amelyek alapján azonban az összetett változások teljes körűen nem jellemezhetők.[39] Ezeknek a besorolásoknak az elfogadhatóságát, klinikai hasznát előre eltervezett vizsgálatokkal nem igazolták.[33] A klinikai gyakorlatban és vizsgálatokban leginkább a Mayo-féle endoszkópos besorolási pontrendszer használatos *(1. táblázat)*. Ennek alapján a nyálkahártya gyógyulása akkor állapítható meg, ha a pontszám 1-nél kisebbre csökken, úgy, hogy kiinduláskor az endoszkópos pontszám 2, illetve 3 volt. Az egynél kisebb besorolás ép nyálkahártyát jelent, és legfeljebb az érrajzolat csökkenése látható, de a nyálkahártya nem sérülékeny.

1. táblázat. Az ún. Mayo-féle besorolási pontrendszer a colitis ulcerosa (UC) endoszkópos eltéréseinek megítélésére
(Walsh nyomán[59])

Pontszám	Endoszkópos eltérés	Az UC aktivitása
0	szabályos kép	normális nyálkahártya
1	csökkent érrajzolat, erythema	enyhe
2	sérülékeny, erodált nyálkahártya, érrajzolat nem látható	középsúlyos
3	spontán nyálkahártya-vérzés, fekélyek	súlyos

Legutóbb Travis és mtsai javasoltak széles körű nemzetközi együttműködéssel (13 országból 40 IBD-vel foglalkozó gasztroenterológus) kialakított pontrendszert, amely három fontosnak ítélt morfológiai eltérést vizsgál, különböző súlyosságú besorolással (Ulcerativ Colitis Endoscopie Index of Severity: UCEIS).[57, 58] A morfológiai eltérések, az érrajzolat, a vérzés, az erosio, illetve a fekély pontos leírása biztosítja az észlelések egységes megítélését. Az eltéréseket morfológiai feltételek meghatározása alapján 3, illetve 4 súlyossági fokozatba sorolják, amellyel az endoszkópos kép súlyossága jól összehasonlíthatóan, pontosan megítélhető *(2. táblázat)*. A nyálkahártya-gyógyulás küszöbértékét azon-

2. táblázat. A colitis ulcerosa súlyosságának endoszkópos megítélése (UCEIS) (Walsh nyomán[59])

Endoszkópos jel	Jellemzők, pontszám
Érrajzolat	– szabályos érrajzolat (1)
	– az érrajzolat körülírtan hiányzik (2)
	– az érrajzolat nem látható (3)
Vérzés	– nem látható (1)
	– a nyálkahártya felszínén foltokban látható, lemosható vérzés (2)
	– a bélbemenetben kevés vér (3)
	– a bél lumenében szivárgó vérzés (4)
Erosio/fekély	– nem látható (1)
	– erosiók (2)
	– felszínes fekély (3)
	– mély fekély (4)

ban ez a besorolás nem határozza meg. Az UCEIS értékelés könnyen áttekinthető, és ezért a klinikai gyakorlat számára fontos segítséget nyújt az eltérések súlyosságának és a kezelés hatékonyságának megítélésében.[7, 59]

Újabban Samuel és mtsai javasolnak mérési módszert (Ulcerativ Colonoscopic Index of Severity: UCCIS), amely megismételhető, összehasonlítható adatokat nyújt a colitis ulcerosában szenvedő betegek kolonoszkópos eltéréseinek értékelésében.[47] Négy nyálkahártya-eltérést vizsgáltak a teljes kolonoszkópia során. A nyálkahártya egyenetlenségét, az érhálózat mintázatát, a vérzést (a sérülékenységet) és a fekély elhelyezkedését a vastagbél különböző szakaszain (szegmentumokban) vizsgálva jól jellemezhető a kórkép súlyossága. A beosztás figyelembe veszi a nyálkahártya sérülékenységének mértékét a kolonoszkóp felvezetése és kihúzása során is.

A pontrendszert használva az eltérés súlyosságáról a szakértők véleménye 94%-ban megegyezett.

A nyálkahártya gyógyulása Crohn-betegségben

A Crohn-betegség hatékony kezelésének a nyálkahártya gyógyulása nem rutinszerűen elvárt célpontja.[9] A Crohn-betegség nyálkahártya-eltérései sokrétűek: foltos erythema, felszíni egyenetlenség, aphthoid vagy mélyebb serpiginosus fekélyek, szűkületek és a súlyos esetekben penetráló fekélyek egyaránt előfordulnak. A nyálkahártya-gyógyulás meghatározásában a nyálkahártya-eltérések teljes gyógyulása egyszerű és kézenfekvő elvárás lenne. Ez a kétágú lehetőség − a gyógyult vagy nem gyógyult megállapítás − azért nem tartható fenn, mert a nyálkahártya-eltérések teljes megszűnése csak ritkán érhető el, a kóros állapot mérséklődésének leírását, a javulás mennyiségi kifejezését ez a besorolás nem is teszi lehetővé.

A Crohn-betegség gyógyulásának megítélése endoszkópos jelek alapján célszerű, mert a nyálkahártya-eltérések változása és a betegség aktivitása az esetek többségében összefügg egymással.[10]

A Crohn-betegség endoszkópos aktivitásának leírására ma két elfogadott besorolás ismert: (1) a Crohn-betegség súlyosságának endoszkópos jelzője (Crohn Disease Endoscopic Index of Severity: CDEIS) és (2) az egyszerűsített endoszkópos beosztás (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease: SES-CD). Mindkét besorolás azonban bonyolult, és a klinikai gyakorlatban nehezen alkalmazható.

A CDEIS rendszer 4 endoszkópos eltérést vizsgál a vastagbél teljes hosszában (rectum, sigmabél és bal oldali colonfél, colon transversum, jobb colonfél és ileum) *(3. táblázat)*. A teljes pontszámot a vizsgált bélszakaszok számával kell elosztanunk. Ha szűkület is fennáll, további 3 ponttal, nem fekélyes szűkület esetében ismét 3 ponttal növekszik a teljes pontszám.

3. táblázat. A Crohn-betegség súlyosság szerinti endoszkópos (CDEIS) besorolásának jellemzői és pontrendszere

Endoszkópos kép	Pontszám
Mély fekély	0 (–) ⟶ 12 (+)
Felszínes fekélyek	0 (–) ⟶ 6 (+)
A fekélyes nyálkahártya hossza (0–10 cm)	a hossztól (cm-ben) függően 0–10 pont
A kóros nyálkahártya hossza (0–10 cm)	a hossztól (cm-ben) függően 0–10 pont

Jelzések: – nincs fekély; + van fekély

Ennek megfelelően CDEIS-ben a teljes pontszám 0 és 44 között változhat. Az értékelés különös gyakorlatot igényel a nyálkahártya felszínének és a fekélyek mélységének megítélésében.

Endoszkópos remisszióban a CDEIS-pontszám 6, teljes endoszkópos remisszióban, a nyálkahártya gyógyulásakor, ha eltérés nem, legfeljebb hegesedés látható, a pontszám 3. A kezelés hatása akkor igazolható, ha a kiindulási CDEIS-értékről 4 vagy 5 pont csökkenés észlelhető.

Az egyszerűsített endoszkópos beosztás (SES-CD) eredményei jól egyeznek az összetettebb CDEIS pontszámaival. Az endoszkópos jelek súlyosságát 0–3 közötti besorolással adják meg, a 0 fekély nélküli állapotot jelöl. A nyálkahártya-gyógyulás feltételeit a SES-CD beosztás nem tünteti fel.[8]

A Rutgeerts-féle endoszkópos beosztás műtét után az anastomosisban vagy a neoterminalis ileumban ismét megjelenő elváltozások súlyosságát rangsorolja.[44]

Szövettani gyógyulás gyulladásos bélbetegségekben

A nyálkahártya-gyógyulás megítélése elsősorban az endoszkópos kép alapján történik. Feagen felveti azonban a szövettan szükségességét is, és a gyógyulás feltételei között a gyulladás szövettani jeleinek teljes megszűnését tartja indokoltnak.[14] Ez az elvárás az eddigi klinikai vizsgálatokban azonban még nem fogalmazódott meg.[40] Kérdés, hogy a szövettani gyógyulás elsődleges célként való megjelölése reális-e, és bevezetése a napi gyakorlatba valóban segíti-e a változások pontosabb megítélését. A szövettani eltérések megszűnése hosszabb időt igényel, mint a tünetmentes állapot vagy a normális endoszkópos kép kialakulása. Az irodalom nem egységes annak megítélésében, hogy a nyálkahártya–gyógyulás megítélésének a szövettan elengedhetetlen része-e a klinikai vizsgálatok eredményének értékelésekor.[42]

A különböző vizsgálatok a szövettan változása alapján ezért nem hasonlíthatók össze. Az endoszkópos kép javulásához hasonlóan a szövettani változások mérséklődésére is születtek mennyiségi szempontokat figyelembe vevő besorolások.[29, 42] Ennek megfelelően nem szövettani gyógyulásról, hanem a nyálkahártya mikroszkópos elváltozásainak különböző mértékű, számszerűen is meghatározható és kifejezhető javulásáról lenne szó. Ezek a mennyiségi besorolások azonban nem váltak a klinikai gyakorlat részévé. A gyulladásos bélbetegségek a szövettani kép, a gyulladás mértéke alapján, nem számszerű adatokat használva enyhének, középsúlyosnak és súlyosnak ítélhetők. A megítélést azonban számos tényező befolyásolhatja. Különbözik az újonnan felismert és az idült folyamat szöveti szerkezete. A mintavétel helyének ismerete is fontos, hiszen a per rectum helyi kezelés a végbélnyálkahártya eltéréseit csökkentheti úgy, hogy a proximálisabb bélszakaszok gyulladásának mértéke nem változik. Ismert a gyógyulás változó kiterjedése, foltos jellege, amely a gyulladás aktivitásának megítélését szintén befolyásolhatja.

A szövettani változások vizsgálatának igénye azonban ismételten megfogalmazódik, és a szövettani gyógyulást a vizsgálatok nem elsődleges, hanem csak másodlagos végpontjának tekintik.[39, 40, 52] A biológiai kezelések széles körűvé válásával párhuzamosan várható, hogy a szövettani jelek értékelésében, felhasználásában egységes álláspont alakul majd ki. Ez azért is különösen indokolt, mert az endoszkópos kép változása és a klinikai tünetek nem mindig mutatnak egy irányba. A makroszkópos kép alapján nyugalomban lévő betegség hátterében gyakran mutatható ki szövettanilag aktív gyulladás. Az elhúzódó szövettani gyulladás pedig arra utal, hogy a colitis ulcerosa rövidesen kiújul. Az endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás ezért a kórjóslat szempontjából nem megbízható kezelési célpont. A szövettani vizsgálatok helyett olyan jelzőkre lenne szükség, amelyek terhelő eljárás nélkül is bizonyítják a nyálkahártya mikroszkópos eltérését.

Az endoszkópos eljárások fejlődése a makroszkópos kép pontosabb elemzését is lehetővé teszi.[19] A nagyító endoszkóp, a high definition (HD), a filter- és a kromoendoszkóp ígéretes lehetőségek a nyálkahártya finomabb eltéréseinek feltárására. A konfokális lézer endomikroszkópia a gyulladásos bélbetegségek kórismézében különös jelentőségű, mert az ún. „optikai biopsziával” *in vivo* lehetővé teszi a szöveti szerkezet megítélését.[36]

Neumann Crohn-betegségben endomikroszkópos aktivitási besorolást (indexet) készített, amelynek érvényesítése (validálása) a közeljövő témája lehet.[35] Ez az első olyan Crohn-betegség-besorolás, amely *in vivo* szövettani megítélést használ. Kiesslich konfokális lézer endomikroszkópiát használva olyan rendszert dolgozott ki, amellyel Crohn-betegségben a nyálkahártya átjárhatóságának (barrier) kóros eltérése vizsgálható, megteremtve ezzel a funkcionális *in vivo* képalkotást.[24] Ez a módszer alkalmas lehet a betegség kiújulásának megjóslásában.

Az új endoszkópos módszerek, képalkotó eljárások kivételes lehetőséget nyújtanak a bélfal szerkezetének és működésének vizsgálatához, amely az IBD kórlefolyásának és kórjóslatának megítéléséhez ma még nem felmérhető távlatot nyithat.

A nyálkahártya gyógyulása és a kórlefolyás

A nyálkahártya gyógyulásának és a gyulladásos bélbetegségek kórlefolyásának összefüggése a biológiai kezelés elterjedésével került az érdeklődés előterébe.[4, 13, 16, 17, 31] Biológiai kezeléssel mind Crohn-betegségben, mind pedig colitis ulcerosában nagyobb arányban gyógyul meg a bél nyálkahártyája, mint a korábban alkalmazott hagyományos kezelési módokkal, a mesalazinnal, a glukokortikoiddal, vagy az immunmodulátorokkal, az azathioprin/6-mercaptopurinnal, vagy a folsavantagonista methotrexattal. Azathioprinnel egy-, illetve kétéves kezeléssel D’Haens 70%-os gyógyulást ért el.[11, 12] Biológiai kezeléssel azonban ez az eredmény rövidebb idő alatt érhető el. Az irodalmi közlések arra utalnak, hogy a nyálkahártya gyógyulása befolyásolja az IBD természetes lefolyását.[3, 4] A hatás különböző célpontokon figyelhető meg *(4. táblázat)*.

Ha a kezelés során a nyálkahártya meggyógyul, hosszabb remisszió várható. Schnitzler infliximabbal

4. táblázat. A nyálkahártya-gyógyulás hatása a gyulladásos bélbetegségek természetes lefolyására

- Fenntartja a klinikai remissziót
- Csökkenti a szteroidkezelés igényét
- Csökkenti a colectomia és a bélcsonkolás szükségességét
- Csökkenti a kórházi tartózkodás szükségességét
- Javítja az életminőséget
- Csökkenti a vastagbélrák kialakulásának kockázatát

kezelt Crohn-betegekben vizsgálta a nyálkahártya-gyógyulás és a tünetek visszatérésének összefüggését.[51] Átlagosan 5 évig követve 214 beteg adatait azt tapasztalta, hogy gyógyult nyálkahártya esetén a remisszió a betegek 65%-ában fennmaradt, míg azokban a betegekben, akikben a nyálkahártya nem gyógyult meg, a remisszió csak 40%-ban volt tartós.

Hasonlóak az összefüggések az azathioprinnel és a budesoniddal kezelt colitis ulcerosás betegek csoportjában is.[32]). Rutgeerts adalimumabbal kezelt Crohn-betegek megfigyelése során azt tapasztalta, hogy a kezelés 12. hetében észlelt nyálkahártya-gyógyulás jelzi a remisszió tartósságát.[45] A nyálkahártya-gyógyulással elérhető tartósabb tünetmentes állapot csökkenti a szteroidigényt is.

Schnitzler infliximab fenntartó kezelésben részesült Crohn-kóros betegei közül jelentősen kevesebb műtétre volt szükség azokban, akikben a nyálkahártya gyógyult (14,1%), mint akikben nem (38,4%).[51] Ezt az összefüggést más vizsgálatok is igazolták.[16, 53] A tartós klinikai tünetmentes időszak és a kevesebb műtét javítja a betegek életminőségét és mérsékli a kórházi kezelés szükségességét is.[4]

Az idült gyulladás és a rosszindulatú átalakulás összefüggése colitis ulcerosában széles körben elfogadott.[1, 46] Vizsgálatok igazolták, hogy a gyulladás mérséklése és a nyálkahártya gyógyulása csökkenti a vastagbélrák kialakulásának kockázatát.[1] Colitis ulcerosában, ha a vastagbél-nyálkahártya endoszkópos képe normális, a vastagbélrák kockázata nem tér el az átlagos népességétől.[46]

A nyálkahártya-gyógyulás tehát gyulladásos bélbetegségben kedvező kórjóslati tényező, amely a betegség lefolyásában számos ponton tetten érhető.[3, 4, 15, 25, 27, 30, 31, 33, 34, 37]

A nyálkahártya gyógyulása és a gyulladásos bélbetegségek kezelése

A colitis ulcerosa kezelése és a nyálkahártya-gyógyulás

A nyálkahártya-gyógyulás kérdése a colitis ulcerosa kezelésében az utóbbi években került a klinikai vizsgálatok előterébe. Ezt a végpontot az IBD kezelésben régebben is alkalmazott szerek hatékonyságának megítélésében is alkalmazták. A nyálkahártya teljes gyógyulása feltételként nem szerepel a vizsgálatokban, csak a javulás mértékének megítélése számszerűsítve, különböző besorolásokat, pontrendszereket használva. A colitis ulcerosa kezelésében a kórkép súlyosságától, kiterjedtségétől függően különböző lehetőségek ismertek.[38, 55] A mesalazin az első vonalban használt szerek közé tartozik. Lichtenstein és mtsai egy korábbi nemzetközi vizsgálat (ASCEND I., II.) adatait visszamenőleg elemezték az újabb szempont, a nyálkahártya-gyógyulás felvetésével. A klinikai vizsgálatok eredeti célja az elhúzódóan felszívódó mesalazin kétféle adagjának összehasonlítása volt 6 hetes, kettős vak, véletlen besorolású rendszerben, enyhe vagy csak mérsékelten aktív colitis ulcerosában szenvedőkben. A post hoc elemzés az endoszkópos Mayo-score figyelembevételével történt (1. táblázat). Olyan betegeket vontak be, akikben a kiindulási endoszkópia pontszáma meghaladta a 2-t. A nyálkahártya-gyógyulás feltételének a pontszám 0-ra vagy 1-re csökkenését tekintették. Az adatokat a betegség kiterjedésének függvényében is elemezték. Mérsékelten aktív colitis ulcerosa (n = 169) 6 hetes kezelése után 80%, illetve 64%-ban mérséklődött a nyálkahártya gyulladása 2 pontszámról kisebb értékre a különböző mesalazin adaggal (4,8 g/nap, illetve 2,4 g/nap) kezelt betegekben. Hat hét után 0 pontszám (a nyálkahártya nem egyenetlen, nem sérülékeny, érrendszere szabályos), 32%, illetve 24%-ban volt észlelhető.

Az enyhe colitises betegek (n = 57) adatainak elemzésekor javulást 84%, illetve 88%-ban (4,8 g/nap, illetve 2,4 g/nap), 0 endoszkópos pontszámot pedig 44%, illetve 42%-ban észleltek.

A mesalazinkezelésről megjelent további beszámolók a klinikai tünetek változására összpontosítanak, a vizsgálatok elrendezése, a gyógyulás feltételeinek megfogalmazása és a gyógyszer adagjai azonban különbözők, így összehasonlító elemzést nem tesznek lehetővé.[33] Lichtenstein post hoc elemezése enyhe és mérsékelt colitis ulcerosás betegein alapul, amelyekből a nyálkahártya-gyógyulás és a mesalazinkezelés összefüggéséről általános érvényű megalapozott közvetkeztetések nem vonhatók le.

Ardizzione a kortikoszteroid-kezelés hatását vizsgálta colitis ulcerosában a nyálkahártya gyógyulására és a kórlefolyás változására.[3] Tanulmányukban 157 újonnan felismert, közepesen súlyos, illetve súlyos fokú colitis ulcerosában szenvedő beteg kórlefolyását követték 5 éven át a kezdeti szteroidkezelést (40–60 mg/nap kezdő adag) követően.

A klinikai tünetek változását a Powell−Tuck- (PT-) besorolás alapján határozták meg, amely megkülönböztet remissziót (PT 0–1), enyhe fokú (PT 2–5), közepesen súlyos (PT 6–8) és súlyos (PT ≥9) formát. Az endoszkópos kép megítélésére a módosított Baron- (Ba-) besorolást használták, amely 4 fokozatot jelöl meg: remissziót (Ba 0: szabályos nyálkahártya vagy enyhe erythema), mérsékelten aktív (Ba 1: egyenetlen vagy oedemás nyálkahártya az érrajzolat eltűnésével), közepesen aktív (Ba 2: sérülékeny nyálkahártya, erosiók) és súlyosan aktív (Ba 3: spontán vérzés, fekélyképződés) formát.

Három hónapos, fokozatosan csökkenő dózisú szteroidkezelést követően, a korai eredmények értékelésekor 3 betegcsoport volt megkülönböztethető: a) klinikai és endoszkópos remisszió (n = 60; 38%) (PT: 0-1; Ba: 0); b) részleges javulás (n = 39; 25%): a klinikai tünetek mérséklődtek, az endoszkópos kép nem változott (PT: 0-1; Ba: 1–3) és c) változatlan klinikai és endoszkópos tünetek (n = 58; 37%) (PT: ≥2; Ba: 1–3).

A klinikai és az endoszkópos jelek tehát nem párhuzamosan változtak, hiszen a klinikai remisszió 99, az endoszkópos eltérések megszűnése és javulása pedig csak 60 betegben volt észlelhető. Ez azt is jelenti, hogy 3 hónapos kortikoszteroid-kezelést követően a nyálkahártya a betegek 62%-ában nem gyógyult meg.

Az 5 éves megfigyelési idő alatt azok a betegek, akikben a 3 hónapos ellenőrzéskor a nyálkahártya épnek bizonyult, kevesebb alkalommal szorultak kórházi felvételre, immunszuppresszív kezelésre, illetve a vastagbél eltávolítására. A nyálkahártya kezdeti gyógyulása tehát kedvezően befolyásolta a colitis ulcerosa középtávú kórlefolyását. A 3 hónapos szteroidkezelés hatására azonban a colitis ulcerosás betegek 38%-ában gyógyult csak meg a nyálkahártya.

Gross többközpontú vizsgálatában a helyi szteroidkezelés két formájának (enema, illetve hab) hatását vizsgálta aktív, fekélyes proctitisben, illetve proctosigmoiditisben szenvedő betegekben. A kezelés eredményességét Rachmilewitz klinikai és endoszkópos besorolásával értékelte.[21]

Az elsődleges végpont a klinikai remisszió (60%: hab, 66%: enema), a másodlagos pedig az endoszkópos javulás (52%, illetve 54%) volt. A szövettani kép változásáról is beszámoltak. A nyálkahártya gyógyulási rátáját azonban az elemzés nem tartalmazza.

A csak azathioprinnel (AZA) kezelt betegek nyálkahártya-gyógyulásáról érdemi adat nem lelhető fel a közlésekben.[33]

Ardizzione a szteroidfüggő colitis ulcerosás betegek kiegészítő AZA (2 mg/kg/nap), illetve 5-ASA (3,2 g/nap) szteroiddal együtt alkalmazott kezelését hasonlította össze aktív colitis ulcerosában.[2]

A kezelés hatékonyságát a Powell–Tuck- és a Baron-besorolás segítségével értékelték. A 72 beteg részvételével 6 hónapon át elsődleges célként a klinikai és az endoszkópos javulást vizsgálták. A szteroiddal párhuzamosan adott AZA jelentősen nagyobb arányban (53%) javította a betegek állapotát, mint az 5-ASA (21%). A nyálkahártya állapotát jelző Baron-index is jelentősebben javult az AZA-val is kezelt betegekben, a nyálkahártya-gyógyulás aránya azonban nem szerepel az adatok között.

Gisbert metaanalízisében hét ellenőrzött vizsgálat eredményét tekinti át, amelyek a tiopurinkezelés (AZA, 6-mercaptopurin: 6-MP) hatékonyságát 5-ASA-val, illetve placebóval hasonlította össze.[20] Az elemzésből az állapítható meg, hogy a tiopurin a visszaesés megelőzésében hatékonyabb a placebónál. A nyálkahártya gyógyulására vonatkozó adat azonban az áttekintésben nem szerepel. A kezelésre adott választ a vizsgálatok eltérően határozták meg, és a betegség súlyosságát nem azonos skálával mérték. Ebből az elemzésből tehát megalapozott következtetések nem vonhatók le.

A methotrexat (MTX) nyálkahártya-gyógyulást befolyásoló hatásáról érdemi adat nem lelhető fel. A ciclosporin (CSA) hatékony a súlyos colitis ulcerosa indukciós kezelésében, az endoszkópos leletek eltérő értékelése miatt azonban ezek az adatok a más szerekkel történt kezelés eredményességével nem hasonlíthatók össze.[33]

A nyálkahártya-gyógyulás kérdése a biológiai kezelés széles körűvé válásával különösen hangsúlyossá vált. Az infliximabbal (IFX) végzettek közül kiemelkedik a két véletlen besorolású, kettős vak, placebóval ellenőrzött vizsgálat, amely összesen 728 közepesen súlyos, illetve súlyos colitis ulcerosás beteg különböző dózisú (5 mg, illetve 10 mg/tskg) kezelését foglalja össze.[44] A két vizsgálat (ACT I., II.) a kezelés időtartamában (46, illetve 22 hét) és az azt követő megfigyelési időszakban (54, illetve 30 hét) különbözött egymástól. A kezelésre adott klinikai választ, a remissziót és a nyálkahártya gyógyulását hasonlították össze különböző betegcsoportokban.

Klinikai válaszként a Mayo-pontszám (score) legalább 3 pontos csökkenését értékelték azzal együtt, hogy a rectalis vérzés mértéke is legalább 1 ponttal mérséklődjék, vagy abszolút értékben 0 vagy 1 legyen. A klinikai remisszió feltétele a 2 vagy kisebb Mayo-pontszám (score), a nyálkahártya-gyógyulásé pedig az endoszkópos kép 0 vagy 1 pontszáma. A három szempontot a kezelés 8. és 30. hetében, az ACT I-ben pedig az 54. héten is értékelték. A klinikai válasz és a remisszió aránya az IFX-szel kezeltekben egyaránt számottevően meghaladta a placebo értékeit. A nyálkahártya gyógyulását is jelentősen segítette az IFX-kezelés. Nyolc hetes kezelés után a nyálkahártya gyógyulása az IFX csoportokban (ACT I., ACT II.) 60, illetve 62% volt, szemben a placebo csoport 31, illetve 34%-ával. Az 54. héten (ACT I.) végzett ellenőrzéskor az IFX csoportban a gyógyultak aránya 45%, a placebo csoportban 18% volt.

Bár az egyéb gyógyszerekkel végzett különböző vizsgálatok eredményei az eltérő értékelési szempontok miatt nem hasonlíthatók össze, a biológiai kezelésben részesültek nyálkahártyájának gyógyulási hányada feltűnő.

Az adalimumab (ADA) hatékonyságának vizsgálatai közül kiemelkedik a Reinisch által közölt, több központban végzett, véletlen besorolású, kettős vak, placebóval ellenőrzött vizsgálat, amely 186 közepesen súlyos, illetve súlyos colitis ulcerosában szenvedő beteg adatait tekintette át (ULTRA I.).[43] A subcutan ADA-kezelés az indukció során különböző adagokban történt (0. hét 160 mg; 2. hét 80 mg; 4. és 6. hét 40 mg). Az eredeti indukciós kezelési tervhez eltérő adaggal újabb is társult (0. hét 80 mg; 2., 4., 6. hét 40 mg). Az elsődleges végpont a klinikai javulás (remisszió) vizsgálata volt (Mayo-beosztás $\leq$2, 8 hét kezelés után). A másodlagos végpontok között a nyálkahártya-gyógyulás megítélése is szerepelt (Mayo endoszkópos beosztás – subscore – 0 vagy 1). A nyálkahártya gyógyulásának aránya nagyobb ADA-adag esetén 46,9%, kisebb adag hatására 37,7%. Ez az arány azonban jelentős volt a placebo csoportban is (41,5%).

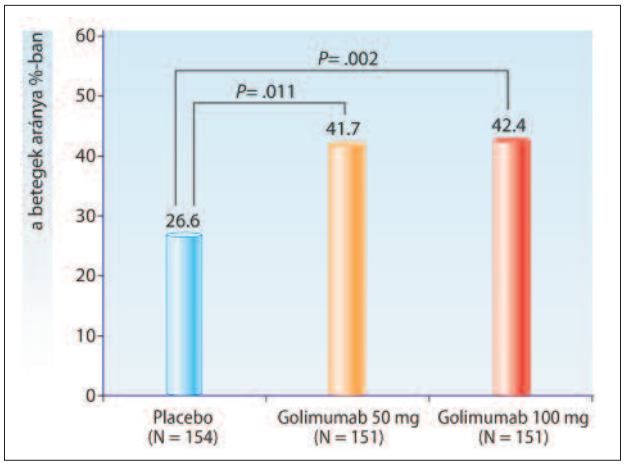
Sandborn és munkatársai is közöltek adatokat az

adalimumabkezelés eredményességéről (ULTRA II. vizsgálat).[48] 494 közepesen súlyos, illetve súlyos colitis ulcerosában szenvedő beteg kapott véletlen besorolással ADA-t (0. hét: 160 mg.; 2. hét: 80 mg.; majd 40 mg), illetve placebót, párhuzamosan szteroiddal és immunszuppresszív szerekkel. A klinikai javulás (remisszió), válasz és a nyálkahártya-gyógyulás feltételei a korábbi vizsgálattal azonosak.[43] A klinikai válasz és a remisszió az adalimumabbal kezeltekben jelentősebb volt. A nyálkahártya gyógyulása a 8. héten végzett ellenőrzés során az ADA csoportban 41,1%, a placebo csoportban 31,7% volt. Ezek az arányok az 52. héten a következők: ADA 25%, placebo 15,4%.

A golimumab humán IgG1 TNF-α-antagonista monoklonális antitest, amelynek alkalmazásáról középsúlyos, illetve súlyos colitis ulcerosában Sandborn és munkatársai számoltak be.[49, 50] Az indukciós (PURSUIT-SC) szakaszban 1064 olyan beteg bevonására került sor, akik még nem kaptak anti-TNF szert, és hagyományos kezeléssel nem javult állapotuk. A dózisvizsgálattal a 200/100 mg, illetve 400/200 mg bizonyult leginkább hatékonynak, ezért a vizsgálat következő szakaszát ezzel a két adaggal, illetve placebóval folytatták 774 beteg bevonásával, akik a kezelést a 0. és a 2. héten kapták. Az elsődleges végpont a 6. héten vizsgált klinikai válasz, a másodlagos pedig a javulás (remisszió), a nyálkahártya gyógyulása és az IBD kérdőív szempontjai voltak. A klinikai válasz feltétele a Mayo-besorolás (score) ≥30%-os és ≥3 pontos javulása, a remisszióé pedig a Mayo-besorolás (score) ≤2 értéke volt. A nyálkahártya gyógyulását a Mayo-féle endoszkópos besorolás 0 vagy 1 értéke jelentette. A klinikai választ és a remissziót a golimumab mindkét adagja szignifikánsan jobban befolyásolta a placebónál. A nyálkahártya gyógyulásának aránya a nagyobb adag esetén 45,1%, a kisebbnél 42,3%, a placebo csoportban 28,7% volt.

A vizsgálat golimumabbal azokban a betegekben folytatódott, akik az indukciós kezelésre jól válaszoltak. Az 52 héten át tartó megfigyelés során a betegek három csoportját alakították ki: 100 mg, 50 mg golimumabbal, illetve placebóval történt a kezelés. Az elsődleges végpont a klinikai válasz, a másodlagosak pedig a klinikai és endoszkópos javulás (remisszió) voltak, amelyeket a 30. és az 54. héten ellenőriztek. A golimumabbal kezeltekben a fenntartott klinikai válasz és a remisszió is nagyobb arányú volt a placebóhoz viszonyítva. A nyálkahártya gyógyulását is jelentősen befolyásolta a golimumabkezelés *(1. ábra)*.

A különböző anti-TNF-alfa monoklonális antitest kezeléseknek a colitis ulcerosás nyálkahártya gyógyulására megfigyelt hatását az *5. táblázat* foglalja össze. A három kezelési lehetőséget (infliximab, adalimumab, golimumab) egyaránt középsúlyos és súlyos colitis ulcerosában vizsgálták. Az összehasonlítás arra utal, hogy az anti-TNFα-kezelés hatékonyan befolyásolja a vastagbél nyálkahártyájának gyógyulását, amely nemcsak az aktuális helyzetet, hanem a kórlefolyást is kedvezően befolyásolja.



1. ábra. Különböző dózisú golumimabkezelés után kialakult nyálkahártya-gyógyulás a placebo csoporttal összehasonlítva
(Sandborn WJ és mtsai: Gastroenterology 2014; 146: 109., 3. ábra, részlet)[50]

A Crohn-betegség kezelése és a nyálkahártya gyógyulása

A nyálkahártya-gyógyulás megítélése Crohn-betegségben nemcsak a meghatározás bizonytalansága, a különböző vizsgálatok eltérő lefolyása miatt körülményes, hanem azért is, mert a Crohn-betegség a bélrendszer valamennyi szakaszán előfordulhat, így a nyálkahártya-változás ellenőrzése több irányú megközelítést igényel.[18]

Előre tervezett, véletlen besorolású vizsgálatban 147 beteg 1 mg/tskg adagú szteroiddal végzett indukciós kezelése során, bár a betegek 87%-ának állapota klinikailag javult (remisszió), a nyálkahártya 70,5%-ban mégis aktív gyulladást mutatott.[28]

D'Haens az azathioprin (AZA) hatásáról számolt be 20 beteg kezelése nyomán, akikben a colon és az ileum egyaránt érintett volt.[11] Az AZA-kezelés időtartama 24,4 ± 13,7 hónap volt. 14 esetben teljesen, 3 esetben részlegesen gyógyult nyálkahártyát észleltek a vastagbélben. 13-ból 7 betegben az ileum-nyálkahártya teljesen, 4-ben részlegesen gyógyult.

Laharine és munkatársai a methotrexat (MTX) hatékonyságát hasonlították össze azathioprinnal és infliximabbal.[26] A vizsgálat elsődleges végpontja a nyálkahártya gyógyulásának mértéke volt a különbözőképpen kezelt betegcsoportokban. Másodlagos végpontként az aktivitási index változását, a nyálkahártya-gyógyulással összefüggő tényezőket, a szövettani aktivitást és a nyálkahártya gyógyulása és a visszaesés gyakorisága közötti összefüggést jelölték meg.

A nyálkahártya-gyógyulás feltétele az eltérések teljes megszűnése valamennyi bélszakaszban. Endoszkópos besorolásként a CDEIS-t és a SES-CD-t alkalmazták. A szövettani aktivitás megítélésére a módosított D'Haens-rendszert használták, amely 1-től (nincs aktivitiás) 13-ig terjedő skálán osztja el a szövettani

5. táblázat. Anti-TNF-alfa monoklonális antitest kezelések hatása a nyálkahártya gyógyulására colitis ulcerosában

Indukciós kezelés

Vizsgálat	Anti-TNF-alfa	Betegek száma	NyG Anti-TNF vs. placebo (pl.)	Utánkövetési idő
ACT I.	infliximab (5, ill. 10 mg/kg. iv.)	364	8 hét: 62%, 59%; pl.: 34% 30 hét: 50%, 49%, pl.: 25% 54 hét: 45%, 46%, pl.: 18%	54 hét
ACT II.	infliximab (5 mg, ill. 100 mg/kg iv.)	364	8 hét: 60%, 62%, pl.: 31% 30 hét: 46%, 57%, pl.: 30%,	30 hét
ULTRA 1	adalimumab (80/40 vagy 160/80 mg sc.)	390	8 hét: 37,7%; 46,9%, pl.: 41,5%	8 hét
ULTRA 2	adalimumab (160–80–40 mg sc.)	494	8 hét: 41,1%; pl.: 31,7%	52 hét
PURSUIT-SC	golimumab (200/100 vagy 400/200 mg sc.)	774	42,3%; 45,1%, pl.: 28,7%	6 hét

Fenntartó kezelés

Vizsgálat	anti-TNF alfa	Betegek száma	NyG Anti-TNF vs. placebo (pl.)	Utánkövetési idő
ACT 1	infliximab (5, ill. 10 mg/kg. iv.)	364	45%, 46%; pl.: 18%	54 hét
ULTRA 2	adalimumab (160–80–40 mg/sc.)	494	25%; pl.: 15,4%	52 hét
PURSUIT-M	golimumab (50, ill. 100 mg/sc.)	464	41,7%; 42,4%, pl.: 26,6 %	54 hét

Rövidítések: ACT: Active Ulcerative Colitis Trial I., II.; ULTRA: Ulcerative colitis long term remission (and maintenance) with adalimumab; PURSUIT: Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment; NyG: nyálkahártya gyógyulása; pl.: placebo

eltéréseket. A D'Haens-féle besorolás azért érdemel különös figyelmet, mert alapja lehet későbbi, fejlettebb, részletgazdagabb megítélést is lehetővé tevő rendszereknek *(6. táblázat)*. A vizsgálatban 51 beteg vett részt. A betegek száma és a kezelés időtartama a következő volt: MTX: 18 beteg átlagosan 24 hétig; AZA: 18 beteg, átlagosan 57 hétig; IFX: 15 beteg, átlagosan 28 hétig.

A nyálkahártya eltérései az MTX csoportban 2, az AZA-val és az IFX-szel kezeltek közül 9 betegben gyógyultak meg. A szövettani aktivitás felmérésében a három különböző módon kezelt csoportban nem volt különbség.

Mantzaris az AZA és a budesonid (BUD) hatékonyságát vizsgálta a nyálkahártya gyógyulására, szteroidfüggő Crohn-betegekben.[32] Az elsődleges végpon-

6. táblázat. A Crohn-betegség szövettani aktivitásának pontrendszere (D'Haens nyomán[10, 11])

Szövettani lelet	Fokozat
Epithelium károsodása	0 = normális, 1 = gócos, 2 = kiterjedt
Szerkezeti változások	0 = normális, 1 = mérsékelt, 2 = súlyos
Mononukleáris sejtek a lamina propriában	0 = normális, 1 = mérsékelten növekedett, 2 = súlyosan fokozott
Polimorfonukleáris sejtek a lamina propriában	0 = normális, 1 = mérsékelten növekedett, 2 = súlyosan fokozott
Neutrofil granulocyták az epitheliumban	0 = felszíni epithelium, 1 = cryptitis, 2 = cryptaabscessus
Erosiók vagy fekélyek	0 = nem, 1 = igen
Granuloma	0 = nem, 1 = igen

7. táblázat. A nyálkahártyagyógyulás fokozatai Crohn-betegségben (D'Haens szerint[11])

Fokozatok a kezdethez viszonyítva	Endoszkópos kép
Teljes nyálkahártya-gyógyulás	Ép nyálkahártya
Részleges-teljes gyógyulás	Ritkán aphtha, felületes erosio, megvastagodott redő
Részleges gyógyulás	A gyulladt terület kiterjedése csökkent, de látható fekély és utcakőszerű rajzolat
Változatlan állapot	Az eltérések változatlanok vagy kiterjedtebbek

tok a nyálkahártya gyógyulása és a szövettani remisszió voltak. A véletlen besorolás szerinti kezelés (AZA: 2,0–2,5 mg/tskg/nap; BUD: 6–9 mg/nap) egy éven át folytatódott. A nyálkahártya-gyógyulás megítélésére D'Haens módosított beosztását használták *(7. táblázat)*.

Az AZA-val kezelt 30 betegből 22-ben teljes, háromban részlegesen teljes gyógyulás volt látható, míg a BUD csoport 25 betegéből csak hatban. Az endoszkópos kép egy AZA-val és 12 BUD-dal kezelt betegben maradt változatlanul aktív. A szövettani aktivitás csak az AZA csoportban csökkent jelentősen, mind a kiindulási értékkel, mind a BUD csoporttal összehasonlítva.

Az anti-TNF-alfa monoklonális antitestekkel kezelt Crohn-betegek adatai a nyálkahártya-gyógyulás különböző meghatározása miatt nehezen hasonlíthatók össze, és a vizsgálatok többségében ez a feltétel nem is szerepel elsődleges végpontként. Hanauer az IFX-szel kezelt betegek 29%-ában észlelt nyálkahártya-gyógyulást az indukciós szakban a placebo 3%-ával szemben.[22] A fenntartó kezelés eredményei (52. hét után) is meggyőzőnek tűnnek: folyamatos IFX 44%, nem folyamatos IFX 18%.

Colombel a korai együttes kezelés hatékonyságának vizsgálatakor azt tapasztalta, hogy az együttesen adott IFX és AZA hatékonyabban segíti a nyálkahártya gyógyulását, mint az IFX, illetve AZA monoterápia.[5]

Rutgeerts az adalimumab hatását vizsgálta Crohn-betegségben a nyálkahártya-gyógyulást tekintve elsődleges végpontként (EXTEND vizsgálat), 135 közepesen súlyos, illetve súlyos állapotú beteg bevonásával.[45] A betegek 160/80 mg ADA-t kaptak a 0. és a 2. héten, majd 52 héten át véletlen besorolás alapján kialakított két csoportban 40 mg ADA-t, illetve placebót kéthetenként. Az ellenőrző ileokolonoszkópia a 12. és 52. héten történt.

A nyálkahártya-gyógyulás aránya a két időpontban a következő volt, ADA: 27%, illetve 24%, placebo: 13, illetve 0%.

Az eredmények arra utalnak, hogy az ADA-val végzett indukciót követően is folytatódó ADA-kezeléssel nagyobb arányú nyálkahártya-gyógyulás érhető el, mint placebóval.

A certolizumab pegol (CZP) hatását a nyálkahártya endoszkópos képének változására közepesen súlyos és súlyos Crohn-betegekben vizsgálták.[23] Az endoszkópos kép megítélésére a CDEIS besorolást használták.

A betegek 400 mg CZP-t kaptak subcutan (0., 2., 4. hét, és havonta az 52. hétig). Az endoszkópos ellenőrzés a 0., a 10. és az 54. héten történt. Az elsődleges végpont a 10. héten a CDEIS változása, a másodlagosak pedig az endoszkópos válasz, a remisszió és a nyálkahártya gyógyulása. A nyálkahártyát akkor tekintették gyógyultnak, ha fekély már nem volt látható. Az endoszkópos válasz a 10. héten 54%, az 54. héten 49%. A nyálkahártya-gyógyulás aránya a két időpontban 4%, illetve 8%.

Következtetések

Az IBD lefolyásának megítélésében a nyálkahártya gyógyulása új szempontként szerepel. A különböző szerek hatékonyságának vizsgálatában ez a feltétel különös jelentőségű lehet. A gyógyulás leírásában a kétágú megközelítés (igen vs. nem) egyértelmű lenne, a nyálkahártya valamennyi eltérésének teljes megszűnése azonban csak ritkán tapasztalható. Ezért a nyálkahártya gyógyulását folyamatként megjelenítő, fokozatokat meghatározó pontrendszer (score) használata szükséges. A nyálkahártya-gyógyulás meghatározásában nem alakult ki egységes álláspont. Az irodalom abban sem egységes, hogy a szövettan része-e a klinikai vizsgálatok értékelésének. A szövettani változások leírására, mennyiségi és minőségi meghatározására használt pontrendszer még kevésbé egységes és elfogadott, mint az endoszkópos jelek értékelése. IBD-ben a nyálkahártya gyógyulása fontos kórjelző tényező: kialakulásakor hosszabb a klinikai remisszió, csökken a szteroidkezelés igénye és a vastagbélrák kockázata. A nyálkahártya-gyógyulás az IBD kezelésében használt szerekkel különböző arányban érhető el. Az irodalmi adatok egyértelműen arra utalnak, hogy az anti-TNFα monoklonális antitesttel történő kezelés az eddigi legígéretesebb lehetőség a nyálkahártya-gyógyulás eléréséhez IBD-ben.

Irodalom

1. **Allez M, Lémann M:** Role of endoscopy in predicting the disease course in inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology 2010; **16:** 2626-2632.

2. **Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Porro BG:** Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. Gut 2006; **55:** 47-53.
3. **Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G, Marmo R, Massari A, Molteni P, Maconi G, Porro BG:** Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2011; **9:** 483-489.
4. **Casellas F, Acosta de Barreiro M, Iglesias M, Robles V, Nos P, Aguas M, Riestra S, Francisco de R, Papo M, Borruel N:** Mucosal healing restores normal health and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol & Hepatol 2012; **24:** 762-769.
5. **Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W:** Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Eng J Med 2010; 362, **15:** 1383-1395.
6. **Colombel JF, Rutgerts P, Reinisch W:** Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. Gastroenterology 2011; **141:** 1194-1201.
7. **Corte CJ, Fernandopulle AN, Cauneanu A:** Correlation between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2013; **144:** S-102.
8. **Daperno M, D'Haens G, Van Assche G:** Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc 2004; **60:** 505-512.
9. **De Cruz P, A. Kamm M, Prideaux L, B. Allen P, Moore G:** Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review. Inflamm Bowel Dis 2013; **19:** 429-444.
10. **D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezand R:** Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. Gastroenterology 1999; **116:** 1029-1034.
11. **D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P:** Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. Gastrointest Endosc. 1999; **50:** 667-671.
12. **D'Haens, Baert F, Assche van G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynmann H, Vos D.M, Deventer van S, Sitt L, Donner A, Vermeire S, Mierop de FJ, Coche JCR, Woude van der J, Ochsenkühn T, Bodegraven van AA, Hootegem van PP, Lambrecth GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D, Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group and the North-Holland Gut Club:** Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet 2008; **371:** 660-671.
13. **Farkas K, Lakatos PL, Szűcs M, Kunstár-Pallagi É, Bálint A, Nagy F, Szepes Z, Vass N, Kiss SL, Wittmann T, Molnár T:** Frequency and prognostic role of mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis after one-year of biological therapy. World J Gastroenterol 2014; **20:** 2995-3001.
14. **Feagan BG, Lemann M, Befrits R:** Recommendations for the treatment of Crohn's disease with tumor necrosis factor antagonists: an expert consensus report. Inflamm. Bowel Dis 2012; **18:** 152-160.
15. **Frey FK, Jahnsen J, A Moum B, H Vatn M, the IBSEN Group:** mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. Gastroenterology 2007; **133:** 412-422.
16. **Frosile KF, Jahnsen J, Moum BA:** Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a population-based cohort. Gastroenterology 2007; **133:** 412-422.
17. **Gecse KB, Lakatos PL:** Golimumab: új anti-TNF a colitis ulcerosa kezelésében. Magyar Belorvosi Archivum 2014; **67:** 193-196.
18. **Gerassimos J. Mantzaris, Angeliki Christidou, Michael Sfakianakis, Anasassios Roussos, Stavroula Koilakou, Kalliopi Petraki, Paraskevi Polyzou:** Azathioprine is superior to budenoside in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid dependent Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2009; **15:** 375-382.
19. **Gheorghe C, Cotruba B, Iacob R:** Endomicroscopy for assessing mucosal healing in patients with ulcerativ colitis. J. Gastrointest. Liver Dis 2011; **20:** 423-426.
20. **Gisbert J.P, Linares M, Mcnicholl A.G, Maté J, Gomollón F:** Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2009; **30:** 126-137.
21. **Gross V, Bar-Meir S, Lavy A, Mickisch O, Tulassay Z, Pronai L, Kupcinskas L, Kiudelis G, Pokrotnieks J, Kovács ÁL, Faszczy M, Razbadauskas A, Margus B, Stolte M, Müller R, Greinwald R, The International Budesonide Foam Study Group:** Budenoside foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. Aliment Pharmacol Ther 2006; **23:** 303-312.
22. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR:** Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002; **359:** 1541-1549.
23. **Hébuterne X, Lémann M, Bouhnik Y:** Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. Gut 2013; **62:** 201-208.
24. **Kiesslich R, Duckworth CA, Moussata D:** Local barrier dysfunction identified by confocal laser endomicroscopy predicts relapse in inflammatory bowel disease. Gut 2012; **61:** 1146-1153.
25. **Korelitz B, Sultan K, Kothari M, Arapos L, Schneider J, Panagopoulos G:** Histological healing favors lower risk of colon carcinoma in extensive ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2014; **20:** 4980-4986.
26. **Laharine D, A Reffet, G. Belleannée, E. Chabrun, C. Subtil, S. Razaire, M. Capdepont, V. de Lédinghen:** Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab. Aliment Pharmacol Ther 2011; **33:** 714-721.
27. **Laharine D, Filippi J, Roblin X, Nancey S, Chevaus J-B, Hébuterne X, Flourié B, Capdepont M, Peyrin-Biroulet L:** Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: a multicenter experience Aliment Pharmacol Ther 2013; **37:** 998-1004.
28. **Landi A, Anh TN, Cortot A:** Endoscopic monitoring of

Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Euteds Therapeutiques des Affections Inflammatories Digestives. Gastroenterology 1992; **102:** 1647-1653.
29. **Lemmens B, Arijs I, Van Assche G:** Correlation between the endoscopic and histologic score in assessing the activity of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2013; **19:** 1194-1201.
30. **Lichtenstein G.R, Rutgeerts P:** Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2010; **16:** 338-346.
31. **Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT:** Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing – ASCEND I and II combined analysis. Aliment Pharmacol Ther 2011; **33:** 672-678.
32. **Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M**: Azathioprine is superior to budenoside in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. Inflamm. Bowel Dis. 2009; **15:** 375-382.
33. **Miheller P, D Mandel M, Müllner K, Lakatos PL:** Clinical aspects of mucosal healing in inflammatory bowel diseases: what is it and what is the real value for the everyday practice? Expert Rev Clin Immunol 2013; **9:** 871-882.
34. **Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, Kuriyama M, Akita M, Hirakawa T, Okada H, Yamamoto K:** Evaluation of mucosal healing of ulcerative colitis by a quantitative fecal immunochemical test. Am J Gastroenterol 2013; **108:** 83-89.
35. **Neumann H, Monkemuller K, Gunther C:** Advanced endoscopic imaging for diagnosis of Crohn's disease. Gastroenterol Res Pract 2012; **30:** 1541.
36. **Neumann H, Vieth M, Atreya R:** Assessment of Crohn's disease activity by confocal laser endomicroscopy. Inflamm Bowel Dis. Published Online First: 16 February 2012, doi: 10.1002/ibd.22907
37. **Neurath FM, Travis PLS:** Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. GUT 2012; **61:** 1619-1635.
38. **Ohno K, Masunaga Y, Ogawa R, Hashiguchi M, Ogata H:** A systematic review of the clinical effectiveness of azathioprine in patients with ulcerative colitis. Yakugaku Zasshi 2004; 124: 555-560.
39. **Orlando A, Guglielmi W.F, Cottone M, Orlando E, Romano C, Sinagra E:** Clinical implications of mucosal healing in the management of patients with inflammatory bowel disease. Digestive Liv Disease 2013; **45:** 986-991.
40. **Osterman MT:** Mucosal healing in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Clinical Gastroenterology 2013; **47:** 212-221.
41. **Pagnini C, Menasci F, Festa S, Rizzatti G, Delle FG:** „Mucosal healing" in ulcerative colitis: Between clinical evidence and market suggestion. World J Gastrointest Pathophysiol 2014; **5:** 54-62.
42. **Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidder H, Strid H, Ardizzone S, Weereman-Wausters G, Baptisete CJ, Allez M, Danese S, Sturm A:** Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO (I): Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis 2011; **5:** 477-483.
43. **Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW:** Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis. Results of a randomised controlled trial. Gut 2011; **60:** 780-787.
44. **Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagen B.G, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJS, Present D, Sands B.E, Frederic-Colombel J:** Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005; **353:** 2462-2476.
45. **Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ:** Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. Gastroenterology 2012; **142:** 1102-1112.
46. **Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH:** Cancer surveillance in long-standing ulcerative colitis: endoscopic appearance help predict cancer risk. Gut 2004; **53:** 1813-1816.
47. **Samuel S, Bruining DH, Loftus Jr EV:** Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; **11:** 49-54.
48. **Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W:** Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative coltitis. Gastroenterology 2012; **142:** 257-265.
49. **Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun JO, Guzzo C, Colombel J.F, Reinisch W, Gibson R.P, Collins J, Jarnerot G, Hibi T, Rutgeerts P, the Pursuit SC Study Group:** Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014; **146:** 85-95.
50. **Sandborn JW, Feagan GB, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun JO, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson RP, Collins J, Jarnerot G, Hibi T, Rutgeerts P, the Pursuit-Maintenance Study Group:** Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014; **146:** 96-109.
51. **Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M:** Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2009; **15:** 1295-1301.
52. **Seidelin BJ, Coskun M, Nielsen HO:** Mucosal healing in ulcerative colitis: pathophysiology and pharmacology. Advances in Clinical Chemistry 2013; **59:** 101-123.
53. **Solberg IC, Lygren I Jahnsen J:** Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN study). Scandinavian Journal of Gastroenterology 2009; **44:** 431-440.
54. **Thia KT, Loftus EV, Pardi DS:** Measurements of disease activity in ulcerative colitis: inter-observer agreement and predictors of severity. Inflamm Bowel Dis 2011; **17:** 1257-1264.
55. **Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK:** Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; **24:** CD000478.
56. **Travis SP, Higgins PD, Orchard T:** Review article: defining remission in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2011; **34:** 113-124.
57. **Travis SPL, Schnell D, Krzeski P:** Developing and instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: The

Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). Gut 2012; **61:** 535-542.
58. **Travis SP, Schnell D, Krzeski P:** Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. Gastroenterology 2013; **145:** 987-985.
59. **Walsh A, Palmer R, Travis S:** Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity. Gastrointest Endoscopy Clin N. Am 2014; **24:** 367-378.

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

A TNF-α-TERÁPIA-REZISZTENCIA OKAI GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN

Dr. Müllner Katalin, Dr. Herszényi László, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A gyulladásos bélbetegség kezelésében napjainkban egyre nagyobb jelentőségűek a biológiai terápiás készítmények. A kezelés során a betegek egy részében azonban nem észlelünk kellő terápiás választ. A terápiarezisztencia több formája ismert, mindegyik esetben más etiológia és más kezelési stratégia vethető fel. A közlemény az anti-TNF-kezelés során észlelt rezisztencia lehetséges okait foglalja össze, és az intervenciós lehetőségeket tekinti át.***

Kulcsszavak: ***anti-TNF-kezelés, gyulladásos bélbetegségek***

MÜLLNER K, HERSZÉNYI L, TULASSAY Z: REASONS OF TNF-α RESISTANCE IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY: ***Nowadays, the anti-TNF monoclonal antibodies represent an important step in the treatment of inflammatory bowel disease. However, patients often fail to respond to the treatment; either primary or secondary forms of non-response can occur. Distinct mechanisms underlie the different forms of anti-TNF treatment failures. The aim of the present review is to provide an overview of the causes and management strategies of primary and secondary forms of non-response to anti-TNF treatments.***

Keywords: ***inflammatory bowel disease, anti-TNF therapy***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *28–33.*

Az anti-TNF monoklonális antitestek (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) hatásos készítmények a gyulladásos bélbetegségek és egyéb autoimmun kórképek kezelésében. A kezelés azonban sok esetben eredménytelen lehet. A terápiás sikertelenségnek megkülönböztetjük elsődleges és másodlagos formáját. Az elsődleges forma esetén már a kezelés elején sem észlelünk terápiás választ. A másodlagos formánál vagy a folyamatos kezelés során csökken a hatás (loss of response = LOR), vagy a reindukciós kezelés során a korábban a kezelésre jól reagáló betegben nem észlelünk terápiás választ.[2]

A csökkenő, vagy eltűnő terápiás válasz hátterében különböző okok állhatnak. A terápiás sikertelenség hátterében az immunogenitás szerepét vizsgálják a leggyakrabban, bár ennek inkább a másodlagos terápiás eredménytelenségben lehet elsősorban szerepe. Valószínűleg azonban más okai is lehetnek az anti-TNF-kezelés mellett sem kontrollált gyulladásos folyamatnak, így egyre inkább az egyénre szabott kezelés lehetőségét vizsgálják mind a hatásvesztés patomechanizmusának tisztázásában, mind annak ellátásában.[2]

E közlemény célja az anti-TNF-kezelés elsődleges és másodlagos eredménytelensége előfordulásának, hajlamosító tényezőinek, okainak áttekintése, különös tekintettel az immunogenitás szerepére. A klinikai gyakorlat szempontjából igen fontos a megelőző stratégiák vizsgálata, illetve az anti-TNF-kezelésre nem reagáló esetek további kezelési lehetőségeinek áttekintése.

Az elsődleges hatástalanság (primary non-response)

Az elsődleges forma esetén a kezelés kezdeti időszaka alatt sem észlelünk terápiás választ. A jelenlegi finanszírozási protokollok alapján, ha anti-TNF-α indukciós kezelést követően nem észlelünk terápiás választ, a kezelés folytatása nem javasolt.

Az egyes vizsgálatok során a terápiás választ eltérő módon, ill. eltérő időpontban értékelik, általában a 8–12. hét során, a 3. kezelést követően vizsgálják, így tulajdonképpen a terápiás eredménytelenség elsődleges formájának nincs is egységes meghatározása.

A terápiás válasz elsődleges hiányának az előfordulása meglehetősen változó, az egyes gyulladásos bélbetegeknél végzett klinikai vizsgálatokban a betegek kb. 20–40%-át érintette infliximab- és adalimumabkezelésnél.[2]

Az elsődleges hatástalanság hátterében több rizikótényezőt tártak fel;[11] a genetikai háttér, a kialakult be-

tegségfenotípus és a környezeti hatások együttesét feltételezik kialakulásában. A hosszabb betegségfennállást (>2 év), vékonybél-érintettséget, dohányzást és normális CRP-értéket figyeltek meg azokban a betegekben, akikben már a kezelés kezdetén sem észleltek megfelelő terápiás választ.[11] Bizonyos mutációk és/vagy polimorfizmusok az apoptózissal összefüggő géneknél (FAS-L, kaszpáz-9, IBD5 lokusz) társulhatnak az elsődleges hatástalansággal, míg a TNFR gén változásainál nem figyelték ezt meg.[15, 26] Lényeges azonban, hogy a terápiás válasz hiányát nemcsak genetikai faktorok alakítják ki, hanem a betegek által befolyásolható tényezők is. Ezért különösen fontos a dohányzás elhagyásának jelentőségére felhívni a betegek figyelmét a gondozás során, a TNF-α-kezelés bevezetésekor pedig különösképpen. A várható terápiás válasz ismert tényezőket integráló egységes modellezése azonban még nem lehetséges a napjainkban rendelkezésre álló információk alapján.[6]

Jelenleg a megelőzés a legjobb klinikai stratégia az elsődleges hatástalanság ellátásában. Bár nincs közvetlen bizonyíték arra, hogy a betegeknél a dohányzás elhagyása a TNF-α-kezelésre adott választ javítja, mégis, mivel ismert, hogy a dohányzó Crohn-betegeknél a fellángolások kockázata nagyobb, fokozott a colorectalis carcinoma rizikója, és a nem dohányzóknál megfigyeltnél gyakoribb a TNF-α-kezelés elsődleges hatástalansága, kötelességünk kezelés előtt a terápiás választ kezdvezőtlenül befolyásoló e fontos tényező szerepét a rendelkezésre álló lehetőségekkel csökkenteni.[11]

A kezelés megkezdése előtt az aktivitást jelző klinikai tünetek (pl. hasmenés, véres széklet, hasi fájdalom, láz) fokozódásának egyéb, nem IBD-vel összefüggő okait is ki kell zárni; keresni kell, nincs-e a háttérben más ok, amely későbbiekben a TNF-α-kezelésre adott választ is csökkenti, illetve mellékhatásokhoz, szövődményekhez (pl. szepszis) vezethet.[6] A kezelés megkezdése előtt az infektív okok, így a Clostridium difficile okozta hasmenés feltétlenül kizárandó.

Ha a TNF-α-kezelés megkezdése után észleljük a kezelésre adott válasz hiányát, a kezelőorvos előtt álló legfontosabb, legizgalmasabb kérdések egyike, hogy vajon valamennyi TNF-α-gátló hasonlóan hatástalan lesz-e az adott betegnél, és más immunmoduláns kezelésre való váltás szükséges, vagy pedig a más TNF-α-gátlóra való áttérés eredményes lehet.

Irodalmi adatok alapján ismert, hogy valamely TNF-α-gátlóra elsődlegesen nem reagáló betegnél egy újabb, vagy ezt követő másik TNF-α-inhibitorral végzett kezelés 50–65%-ban eredményes lehet.[2, 3, 14, 29] Tehát az elsődleges hatástalanság nem a TNF-α-gátlók csoportjára egységesen jellemző jelenség. E klinikai adatok alapján az egyik TNF-α-gátlóról a másikra történő áttérés járható terápiás útvonal, bár a jelenséget magyarázó okok, adatok korlátozottan állnak rendelkezésre.[6]

A másodlagos hatástalanság, hatásvesztés (secondary loss of response, LOR)

A hatásvesztés (LOR) fogalmát tekintve sem egységes az irodalom.[2] A hatásvesztés akkor mondható ki, ha a beteg újonnan jelentkező tünetei mellett a két alábbi körülmény is fennáll:

- korábban a beteg az indukciós kezelésére jól reagált,
- a megjelenő tünetek a gyulladásos bélbetegség aktivitásának fokozódásával hozhatóak összefüggésbe.[2, 5]

A tüneteket okozó egyéb tényezőket (pl. fertőzés, heges szűkület) érdemes kizárni a TNF-α-hatásvesztés lehetőségének felvetése, és a terápiás következtetések levonása előtt.[6]

A dózisnövelés arányának vizsgálata alapján a hatásvesztés/csökkenés az infliximab és adalimumab vonatkozásában a Crohn-betegek 23–46%-ánál figyelhető meg 12 hónappal a TNF-α-gátló kezelés megkezdését követően, míg a kezelést a betegek 7–25%-ánál hagyják abba.[5, 26] Ha a dózisintenzifikációs arány alapján közelítették meg a LOR incidenciáját, akkor 13%/beteg/év mértékűnek találták az infliximab esetében és 24%/beteg/év arányban fordult elő adalimumabkezelésnél a Crohn-betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok alapján.[9, 12]

A hatásvesztéssel kapcsolatban hármas stratégiát követhetünk:

- elsőként a hatásvesztés megelőzésére kell törekednünk,
- majd a LOR okainak pontos feltárására, ha a hatásvesztés már megfigyelhető,
- ezt követően jöhet szóba valamilyen intervenció a hatásvesztés mértékének csökkentésére, terápiás válasz elérésére.

A hatásvesztés megelőzése

A hatásvesztés megelőzésének egyik lehetséges módja a rendszeres, azonos időközökkel alkalmazott, tervezett kezelések alkalmazása a fellángolások időszakos, epizodikus kezelése helyett. Az utóbbi stratégia esetén a fellángolások gyakoribb előfordulásával kell számolni, hiszen ebben az esetben nem is a fellángolások megelőzése a cél, hanem csak az adott fellángolás kezelése. Az epizodikus kezelés esetén a sebészeti beavatkozások is nagyobb gyakorisággal fordultak elő, akár infliximab-, akár adalimumabkezelésről volt szó.[17, 23] Az együttesen adott immunszuppresszív kezelés (azathioprin, 6-merkaptopurin vagy methotrexat) csökkentette az antitestképződést, és ezáltal az epizodikusan kezelt betegek esetében úgy tűnt, hogy védelmet jelent a hatásvesztéssel szemben.[32] Az IMID vizsgálat eredményei azonban a monoterápia irányába terelték a figyelmet.

Ebben, a Crohn-betegek részvételével végzett vizsgálatban azokat a betegeket, akik legalább hat hónapja klinikai remisszióban voltak, infliximab + immunomodulátor kezelés mellett randomizálták a kombinációs kezelés folytatására, vagy a másik karon az immunszuppresszív kezelés megszakítására, és az infliximab monoterápia folytatására.[30] A kétéves adatok alapján mindkét karon hasonló gyakorisággal fordult elő hatásvesztés (LOR), bár megjegyezendő, hogy a monoterápiás vizsgálati kar esetén alacsonyabb „trough" infliximabszintet mértek, és az átlagos CRP-koncentráció nagyobbnak bizonyult.[30]

A SONIC és SUCCESS vizsgálatok eredményei a kombinációs kezelés irányába terelik a figyelmet. A SONIC és SUCCESS vizsgálatok az infliximab vagy azathioprin monoterápia vagy infliximab + azathioprin kombinációs kezeléseket hasonlították össze. Az infliximab + azathioprin kombinációs kezelésnél nagyobb arányban tapasztaltak klinikai remissziót a 6 és 12 hónapos kezelés után Crohn-betegekben, illetve colitis ulcerosa esetén.[10, 20] A SONIC vizsgálat esetében felróható, hogy a bevont Crohn-betegeket csak rövid betegségfennállás jellemezte, ill. immunomodulátor-naivak voltak, míg a mindennapi klinikai gyakorlatra sokkal inkább az a jellemző, hogy az immunmoduláns-kezelés elégtelensége esetén kezdenek kombinációs kezelést vagy TNF-α-gátló monoterápiát.

Két, közelmúltban végzett vizsgálat során azonban a valósághoz közeli helyzetet modellezve szintén azt találták, hogy a immunomodulátor + infliximab/adalimumab kombinációs kezelés előnyösebb az anti-TNF hatásvesztésének megelőzésében az adalimumab vagy infliximab monoterápiával összevetve.[27, 31] Érdemes megjegyezni, hogy az anti-TNF + immunmodulátor kombinációs kezelés rheumatoid arthritis esetében is jobbnak bizonyult az anti-TNF monoterápiához képest. Ezek az eredmények is az IBD esetében nyert hasonló klinikai vizsgálati adatokat támasztják alá.[4]

A hatásvesztés okai

Az anti-TNF-kezelés során kialakuló hatásvesztés esetén, ha annak megelőzése már nem lehetséges, a legfontosabb teendőnk a tüneteket kiváltó okok tisztázása, különös tekintettel a gyulladásos bélbetegséggel összefüggésben álló és az attól teljesen független okok elkülönítésére.

Az *1. táblázat* tartalmazza mindazokat a szempontokat, amelyeket érdemes végiggondolni, ill. kizárni, ha a korábban eredményes kezelés hatásának csökkenését észleljük.

A LOR kialakulásában a legnagyobb figyelmet az immunogenitás vizsgálatának szenteli a témakör irodalma. Mind az infliximab-, mind az adalimumabkezelés során antitestképződés jöhet létre a recipiensben, amely a molekula F(ab)2 fragmens ellen irányul.[8] Előfordulhat, hogy a gyógyszer elleni antitestek (anti-drug antibody, ADA) közvetlenül semlegesítik az anti-TNF-molekula biológiai aktivitását a TNF-α-kötődés befolyásolása révén. Ennél sokkal gyakoribb azonban az, hogy az immunkomplexek képződése révén a clearance módosul, mivel az immunkomplexek eltávolítása a reticuloendothelialis rendszeren keresztül valósul meg.[22] Igazolt, hogy az antitestképződés a hatóanyag alacsonyabb szérumszintjét eredményezi. Klinikailag ez sok esetben a kezelés utáni rövidebb vagy csökkenő terápiás válaszban jelenik meg.[8, 22] A hatásvesztés, úgy tűnik, hogy sokkal inkább a gyógyszer csökkent szérumszintjével függ össze, mint az antitesttermeléssel.[19, 25] A szérumgyógyszerszint és az antitesttermelés mértéke közötti eltérő vizsgálati összefüggések hátterében az ablak jelenség állhat: miközben a gyógyszer/antitest komplexek clearance-e nyomán csökkent gyógyszerszérumszint alakul ki, egyúttal az antitestek titere is csökken az adott időpillanatban a már említett komplexek képződése miatt.[5] Ezt a lehetőséget támasztja alá, hogy az antitestnegatív, alacsony gyógyszer-koncent-

1. táblázat. Az anti-TNF-α-kezelés során észlelt csökkent klinikai hatás vagy hatásvesztés lehetséges okai[6]

Nem gyulladásos bélbetegséggel összefüggő	Gyulladásos bélbetegséggel összefüggő
Infekció (CMV-colitis, Clostridium difficile, egyéb bakteriális vagy virális gastroenteritis, colitis)	Nem megfelelő mértékű TNF-α gátlás, elégtelen adag
Strictura, heges stenosis	Csökkent anti-TNF-hatás ADA-termelés miatt
Daganat	Nem immuneredetű ok miatt megváltozott clearance
Diétás probléma, pl. laktózintolerancia	Valódi IBD-fellángolás miatt a korábbi fenntartó adag nem elégséges
Egyéb intestinalis ok, amely nem IBD-eredetű (pl. vékonybél-dysbacteriosis, epés diarrhoea, vasculitis, amyloidosis, ischaemia)	Adherenciaprobléma
IBS-szerű komponensek, pszichés faktorok	Paradox fellángolás, az anti-TNF-kezelés okoz új tünetet (pikkelysömör, arthritis stb.)
Dohányzás	A betegségben szerepet játszó mediátorok más, nem TNF-α-függő útvonalra terelődnek

IBS: irritábilis bél szindróma, ADA: gyógyszerellenes antitest (anti-drug antibody)

rációval rendelkező colitis ulcerosás betegek 77%-a antitestpozitívvá válik rövid megfigyelési időt követően.[25] Nagymértékben befolyásolja továbbá az eredményeket, hogy milyen módszert használnak az antitestek kimutatására.

A leggyakrabban használt kettős antigén ELISA-módszer nem alkalmas a gyógyszerellenes antitestek mérésére, ha a szérumban a gyógyszer detektálható mértékben jelen van.[6] Ebben az esetben más módszerek, radioimmuno-assay vagy anti-lambda antitest ELISA alkalmazásával kimutathatók a gyógyszerellenes antitestek. Az utóbbi módszer alkalmazásával az infliximabbal kezelt gyulladásos bélbetegek közel 9%-ánál keringő gyógyszerellenes antitestek mutathatóak ki, mérhető infliximabszint mellett.[6]

Az infliximabhoz hasonlóan, az adalimumab, bár teljesen humán mAb, gyógyszerellenes antitestek képződését válthatja ki, még ha kisebb mértékben is, mint a kiméra antitestek. Az antiadalimumab antitestek jelenléte összefügg a csökkent gyógyszer-koncentrációval és a csökkent klinikai válasszal.[33]

A hatásvesztés kezelése

Anti-TNF hatásvesztése esetén az első lépés a betegek ellátásában a tünetek fokozódását okozó egyéb lehetséges okok kizárása (l. 1. táblázat). Segítségünkre lehet a CRP- és a kalprotektinszint mérése az aktív gyulladás jelenlétének megerősítésében, illetve az endoszkópos vizsgálat elvégzése a mucosalis aktivitás, ill. súlyosság mértékének felmérésére.

Enyhe fellángolás esetén, ha egyéb okokat kizártunk, 1-2 hetes várakozás megengedhető az anti-TNF-kezelés módosítása nélkül, kiegészítő kezelés (pl. lokális kezelés, per os budenosid) mellett.[6] Súlyos aktivitásfokozódás esetén, ill. ha enyhébb esetben várakozás és/vagy fenti kiegészítéseket követően érdemi változás nem észlelhető és az adherencia is megfelelő, akkor érdemi beavatkozás szükséges.[6] Ha az IBD-aktivitás fokozódott a folyamatos anti-TNF-kezelés ellenére, az egyik járható út a dózisintenzifikálás. Általánosságban elmondható, hogy a betegek 60–90%-ában a dózis változtatásával vagy az adagolás gyakoriságának módosításával a klinikai válasz rövid távon visszatér.[5]

A dohányzás ismert módon csökkenti a dózisnövelés eredményességét,[16] így bár a betegek gondozása során mindig hangsúlyos pont a dohányzással kapcsolatos tanácsadás, azoknál a betegeknél, akiknél hatásvesztés állt be, újra, ismételten hangsúlyossá válik ezen életmódot érintő tanácsok megismétlése.

A rheumatoid arthritisre vonatkozó farmakokinetikai eredmények alapján az adagolási intervallum csökkentése nagyobb AUC-t eredményez, mint az egyenértékű dózisnövelés.[28] Crohn-betegekben nyert adatok alapján a dózisintenzifikálás tartós válaszhoz vezet a CD-s betegek 47%-ában, akik a standard infliximab dózis esetén hatásvesztést mutattak, de az adagolási időtartam felére csökkentése nem bizonyult jobbnak a dózis kétszeresére történő növelésénél. E munkacsoport a költségek és betegek érdekében a növekvő infúziós vizitszám helyett a dózisnövelést javasolta.[16] Az aktivitási tünetekkel járó időszak lecsengése után a dózis eredetire történő visszacsökkentése (deeszkaláció) is megpróbálható a betegek egy részében.[24]

A másik lehetőség hatásvesztés esetén a dóziseszkaláció kimerítése után egy másik anti-TNF szerre történő áttérés. Az infliximabkezelés után hatásvesztést mutató betegeket több klinikai tanulmányban vizsgálták.[18, 23] A rövid távon megfigyelt klinikai válasz aránya adalimumabra történő váltást követően 41–83%, míg a 12. hónapnál a klinikai választ mutató betegek aránya 19–68% volt.[18]

Az ellenanyagszint-mérések választ adhatnak arra, hogy egyes betegekben miért alakul ki hatásvesztés, azonban az antitestek kimutatása és a klinikai válasz sok esetben nem mutat összefüggést. Egy retrospektív vizsgálat során az infliximab-/ATI+ betegek 60%-a jól reagált a dóziseszkalációra.[21] A farmakokinetikai mérések és az antitest-meghatározások bár hasznos információval szolgálhatnak a hatásvesztés okával kapcsolatban, az eredmények interpretációja a terápiás döntések során egyenlőre kérdéses.[6]

Másodlagos hatásvesztés reindukció során

Az anti-TNF reindukciós kezelés alkalmazása során észlelt klinikai hatás hiánya a gyógyszerszünetet követően teljesen más klinikai helyzetet jelent, mint a folyamatos kezelés során jelentkező hatásvesztés. E betegcsoport az immunogenitás kialakulása szempontjából fokozott kockázatú, gyakrabban fordul elő infúziós reakció, ill. hatásvesztés is.[32] Mégis, a finanszírozási szabályozás miatt, vagy terhesség, sebészeti beavatkozás, compliance-problémák vagy egyéb okok miatt leállított kezelés újraindítása gyakran válik szükségessé a klinikai gyakorlatban.

Ebben az esetben több szerző javasolja az immunomodulátor együttes alkalmazását az antitestképződés kockázatának csökkentése érdekében, bár ennek a stratégiának az előnyéről nem egyértelműek az adatok.[6] Ismert, hogy az infliximab ellen termelt antitest (ATI-) titerek a mérhetőség határa alá csökkennek 12 hónappal az infliximabkezelés felfüggesztése után, ezért hosszabb kihagyást követően meghatározásuk gyakorlati jelentősége csekély. Érdekes módon az adalimumab elleni antitestek (ATA) kimutathatósága hosszabb ideig fennáll, amelyet valószínűleg a sc. adagolással lehet magyarázni.[7] Hasznos információval szolgálhat tehát az újrakezdés előtt a gyógyszerellenes antitestek meghatározása,[1] de a jelen szabályozás ezt nem teszi kötelezővé, ill. ettől függetlenül is gyakorlati konzekvenciája kérdéses, mivel a reindukcióra adott válasz, ill. a hiperszenzitivitási reakció az ATA és ATI mérési eredmények alapján nem sejthetők előre.[7]

Hanauer és mtsainak eredményei alapján az infliximab infúziós kezelésre az antitestpozitív és az antitest-

negatív betegek hasonló arányban (64% vs. 62%) reagáltak, függetlenül attól, hogy mi volt a kezelés előtti ATI-státusz, de gyakrabban fordult elő infúziós reakció az antitestpozitív betegcsoportban. Az immunmoduláns kezelésben részesülő betegekben ritkábban fordult elő antitestképződés az infliximab monoterápiához képest (10% vs. 18%; p = 0,02).[13]

Fontos tudni azonban, hogy mi volt a kezelés megszakításának oka, mert ez nagyban befolyásolja a reindukció eredményességét. Ha korábban csak részleges választ figyeltek meg az infliximabkezelés kapcsán, ez előrejelzője volt a reindukciós kezelés eredménytelenségének.[7]

A fentiek alapján jól látható, hogy a reindukciós kezelések bár a betegek jelentős hányadánál eredményesnek bizonyulnak, a várható kimenetel mégsem határozható meg előre. További vizsgálatok szükségesek annak meghatározására, hogyan optimalizálható a reindukcióra szoruló betegek kezelési stratégiája.

Következtetések

Az anti-TNF-kezelés eredménytelenségének több formája ismert gyulladásos bélbetegségekben. Az elsődleges hatástalanság nem a TNF-α-gátlókra egységesen jellemző jelenség, tehát érdemes lehet más TNF-α-gátlóra áttérni. A másodlagosan kialakuló hatásvesztést a betegek 23–46%-ában figyelték meg 12 hónappal a TNF-α-gátló kezelés bevezetése után.

A TNF-α-gátló és a gyógyszerellenes antitest (anti-drug antibodies = ADA) szintek mérése tisztázhatja az egyes betegek esetében a hatásvesztés hátterében álló okokat, bár e mérések gyakorlati klinikai hasznával, az eredményeknek a gyakorlatba történő átültetésével kapcsolatos irodalmi adatok korlátozottak és sok esetben ellentmondóak.

A TNF-α-gátló kezelés leállítása a tartós és mély klinikai, biológiai és nyálkahártya-remissziót mutató betegek esetében járható út.

Irodalom

1. **Afif W, Loftus EV, Jr Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, Sandborn WJ:** Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2010; **105:** 1133-1139.
2. **Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, Van der Woude J,Baert, Eliakim R, Katsanos K, Brynskov J, Steinwurz F, Danese S, Vermeire S, Teillaud JL, Lemann MChowers Y:** Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. J Crohns Colitis 2010; **4:** 355-366.
3. **Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, Michetti P, Laharie D, Louis E, Bigard M A, Hebuterne X, Treton X, Kohn A, Marteau P, Cortot A, Nichita C, van Assche G, Rutgeerts P, Lemann MColombel J F:** The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. Aliment Pharmacol Ther 2010; **31:** 92-101.
4. **Bazzani C, Filippini M, Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Favalli EG, Marchesoni A, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Gorla R:** Anti-TNFalpha therapy in a cohort of rheumatoid arthritis patients: clinical outcomes. Autoimmun Rev 2009; 8: 260-265.
5. Ben-Horin S,Chowers Y: Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; **33:** 987-995.
6. **Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y:** Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev 2014; **13:** 24-30.
7. **Ben-Horin S, Mazor Y, Yanai H, Ron Y, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Maor Y, Lahat A, Coscas D, Eliakim R, Dotan I, Chowers Y:** The decline of anti-drug antibody titres after discontinuation of anti-TNFs: implications for predicting re-induction outcome in IBD. Aliment Pharmacol Ther 2012; **35:** 714-722.
8. **Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Kopylov U, Picard O, Fudim E, Coscas D, Bar-Meir S, Goldstein I, Chowers Y:** The immunogenic part of infliximab is the F(ab')2, but measuring antibodies to the intact infliximab molecule is more clinically useful. Gut 2011; **60:** 41-48.
9. **Billioud V, Sandborn W J, Peyrin-Biroulet L:** Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. Am J Gastroenterol 2011; **106:** 674-684.
10. **Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P:** Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2010; **362:** 1383-1395.
11. **D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Lofberg R, Quary A, Sands B, Sood A, Watermeyer G, Lashner B, Lemann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S:** The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? Am J Gastroenterol 2010; **106:** 199-212.
12. **Gisbert JP, Panes J:** Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. Am J Gastroenterol 2009; **104:** 760-767.
13. **Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, Olson A, Bao W, Rutgeerts P:** Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; **2:** 542-553.
14. **Ho GT., Smith L, Aitken S, Lee HM, Ting T, Fennell J, Lees CW, Palmer KR, Penman ID, Shand AG, Arnott ID, Satsangi J:** The use of adalimumab in the management of refractory Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; **27:** 308-315.
15. **Ingegnoli F, Favalli EG, Meroni PL:** Does polymorphysm of genes coding for pro-inflammatory mediators predict the clini-

cal response to tnf alpha blocking agents? A review analysis of the literature. Autoimmun Rev 2011; **10:** 460-463.

16. **Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, Lin K, Steenholdt C, Mantzaris GJ, Atreja A, Ron Y, Swaminath A, Shah S, Hart A, Lakatos PL, Ellul P, Israeli E, Svendsen MN, van der Woude CJ, Katsanos KH, Yun L, Tsianos EV, Nathan T, Abreu M, Dotan I, Lashner B, Brynskov J, Terdiman JP, Higgins PD, Chaparro M, Ben-Horin S:** Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. Inflamm Bowel Dis 2012; **18:** 2026-2033.
17. **Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE:** Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology 2005; **128:** 862-869.
18. **Ma C, Panaccione R, Heitman SJ, Devlin SM, Ghosh S, Kaplan GG:** Systematic review: the short-term and long-term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab. Aliment Pharmacol Ther 2009; **30:** 977-986.
19. **Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR:** Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006; **4:** 1248-1254.
20. **Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P:** Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology 2011; **146:** 392-400.
21. **Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, Baudry C, Gornet JM, Desreumaux P, Emilie D, Colombel JF, Allez M:** Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2012; **18:** 1199-1206.
22. **Rojas JR, Taylor RP, Cunningham MR, Rutkoski TJ, Vennarini J, Jang H, Graham MA, Geboes K, Rousselle SD, Wagner CL:** Formation, distribution, and elimination of infliximab and anti-infliximab immune complexes in cynomolgus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 2005; **313:** 578-585.
23. **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF:** Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; **146:** 829-838.
24. **Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P:** Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. Gut 2009; **58:** 492-500.
25. **Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR:** Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. Gut 2010; **59:** 49-54.
26. **Siegel CA, Melmed GY:** Predicting response to Anti-TNF Agents for the treatment of crohn's disease. Therap Adv Gastroenterol 2009; **2:** 245-251.
27. **Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, Cosnes J:** Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. Gut 2010; **59:** 1363-1368.
28. **St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, Keystone EC:** The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002; **46:** 1451-1459.
29. **Swaminath A, Ullman T, Rosen M, Mayer L, Lichtiger S, Abreu MT:** Early clinical experience with adalimumab in treatment of inflammatory bowel disease with infliximab-treated and naive patients. Aliment Pharmacol Ther 2009; **29:** 273-278.
30. **Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, Ternant D, Watier H, Paintaud G, Rutgeerts P:** Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. Gastroenterology 2008; **134:** 1861-1868.
31. **van der Valk ME, van Oijen MG, Ammerlaan M, Siersema PD, Oldenburg B:** Crohn's disease patients treated with adalimumab benefit from co-treatment with immunomodulators. Gut 2012; **61:** 324-325.
32. **Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P:** Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. Gut 2007; **56:** 1226-1231.
33. **West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, Kuipers EJ, Stokkers PC, van der Woude CJ:** Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; **28:** 1122-1126.

Levelezési cím: Dr. Müllner Katalin
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
e-mail: mullner.katalin@gmail.com

A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK IMMUNSZUPPRESSZÍV ÉS ANTI-TNF-ALFA-KEZELÉSÉNEK BŐRGYÓGYÁSZATI MELLÉKHATÁSAI

Dr. Gyöngyösi Nóra[(1)], Dr. Lőrincz Kende[(1)], Dr. Mihály Emese[(2)], Dr. Herszényi László[(2)], Dr. Tulassay Zsolt[(2)], Dr. Wikonkál Norbert[(1)]

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest
(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A gasztroenterológiai gyakorlatban alkalmazott kezelések számos bőrgyógyászati mellékhatással járnak. Az összefoglaló áttekinti a gyakori gyógyszermellékhatások bőrtüneteit és a kevésbé nyilvánvalóan a gyógyszerhez köthető nemkívánatos bőrgyógyászati kórképeket. Az utóbbiak ismerete azért fontos, mert ezek potenciálisan életet veszélyeztetőek, és a gyógyszerrel való időbeli összefüggésük nem mindig egyértelmű. A TNF-alfa-gátlók alkalmazása során észlelt adverz reakcióval járó eseteik bemutatására is sor kerül.***

Kulcsszavak: ***gyulladásos bélbetegségek, immunszuppresszív kezelés, anti-TNF-alfa***

GYÖNGYÖSI N, LŐRINCZ K, MIHÁLY E, HERSZÉNYI L, TULASSAY Z, WIKONKÁL N: DERMATOLOGIC SIDE-EFFECTS OF IMMUNOSUPPRESSIVE AND ANTI-TNF-ALFA THERAPY OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

SUMMARY: ***Therapies in the gastroenterological practice have usually several dermatological side effects. This paper reviews the most common undesirable effects along with those which relation to the treatment is not always obvious. Knowledge of these phenomena is very important because their causal relation to the treatment may be less evident in some cases, but they are often potentially life-threatening. In addition, the authors also present their case reports about adverse events during TNF-alfa inhibitor therapy, which is a relatively novel option in our therapeutic arsenal.***

Keywords: ***IBD, immunosuppressive therapy, anti-TNF-alfa***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *34–45.*

A bőrgyógyász és a gasztroenterológus munkája sok szállal kötődik egymáshoz. Ennek egyik oka az, hogy bizonyos kórképek, mint az IBD és a pikkelysömör kezelése hasonló, mivel mindkettő az autoinflammatorikus kórképek közé tartozik. Bizonyos kórképek kórisméjében azok lehetséges bőrgyógyászati vagy gasztroenterológiai vonatkozása fontos adat. Az összefoglalóban az IBD-k kezelése során leggyakrabban alkalmazott szerek bőrgyógyászati mellékhatásait tekintjük át, elsődlegesen a kevésbé egyértelmű, ritkábban előforduló, a kezelés változtatását gyakrabban szükségessé tevő bőrtüneteket ismertetjük. A gasztroenterológus számára a bőrgyógyászati mellékhatások ismerete két okból is fontos. Részben azért, mert ezek esetenként jól felismerhetőek a beteg gondos megtekintésével, részben pedig azért, mert a belgyógyászati gondolkodás elsődlegesen nem hozná összefüggésbe a kezeléssel, így ezek ismerete a mindennapi gyakorlat számára alapvető.

A gyulladásos bélbetegségek kezelésében leggyakrabban a következő immunszuppresszív szereket alkalmazzuk: kortikoszteroidok, azathioprin, methotrexat.

Kortikoszteroidok

A kortikoszteroidok szervezetre gyakorolt kedvezőtlen hatásai igen széles körben ismertek, amelyek elsősorban tartós szisztémás alkalmazás mellett jelentkeznek. Kialakulásuk valószínűsége és súlyosságuk mértéke főként a kezelés időtartamától függ, de emellett az adag nagysága, illetve az adagolás módja is fontos tényező. Hosszan elhúzódó kezeléskor a folyamatos dózisleépítés, másnaponkénti adagolás, valamint a víz- és sóháztartás rendezése ellenére is kialakulhatnak. A legismertebb mellékhatás a jellegzetes klinikai megjelenéssel járó iatrogén Cushing-szindróma. Az ezt kísérő belső szervi, illetve anyagcsere-mellékhatások, mint a hyperglykaemia, hypertonia, osteoporosis, izomat-

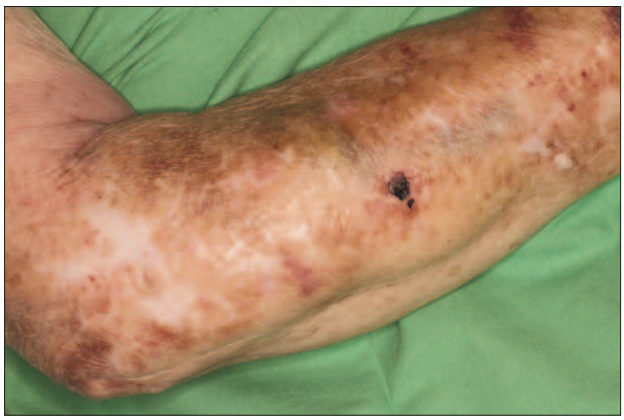
1. ábra. Iatrogén Cushing-szindróma.
Bal oldal: Obesitas, bölénypúp, striák, teleangiectasiák, haematomák, hypertrichosis a felkaron.
Jobb oldal fent: Holdvilágarc, hypertrichosis, vírusos szemölcsök a homlokon.
Jobb oldal lent: Alopecia

rophia, hypogonadismus, menstruációs zavar, depresszió részletei ismertek.[70, 72] Közleményünkben elsősorban néhány jellegzetes és gyakori bőrtünetet mutatunk be. A cushingoid küllem jellemzői a testsúly növekedése, a holdvilágarc, a bölénypúp, a striák kialakulása, az alopecia és a hirsutismus *(1. ábra)*. Ezek a szteroidokhoz köthető egyéb bőrelváltozásokkal is megjelennek.

A szisztémás kortikoszteroid-terápia mellékhatásai anyagcsere- és fertőzéses mellékhatásokként csoportosíthatóak.

Bőratrophia

A metabolikus mellékhatások közül a bőratrophia a leggyakoribb, amely a bőr fokozott fragilitásával, az epidermis és a dermis elvékonyodásával jár. Bár elsősorban helyi szteroidkezeléssel hozható összefüggésbe, hosszan tartó szisztémás alkalmazáskor is gyakran kialakul.[38] Kezdeti stádiumában a bőr elvékonyodik és a bőr alatti erezet áttűnik, később mind a bőr, mind pedig az erek sérülékennyé válnak. Ennek következtében kis traumák hatására kialakuló erosiók, valamint az érrendszer sérülékenysége miatti purpurák láthatóak. Súlyosabb esetben mélyebben kialakuló subcutan vérzés, nagy kiterjedésű haematoma és akár felületes necrosis is kialakulhat. A bőr sérülékenysége és a bőr csökkent gyógyhajlama miatt a klinikai képet gyakran tarkítják jellegzetes hegek. A bőratrophia leggyakrabban a végtagokon, alkarokon, illetve a lábszár alsó részének feszítő felszínén jelentkezik *(2. ábra)*.



2. ábra. Atrophia, haematomák, teleangiectasiák, kóros pigmentáció, hegek (pseudo-cicatrices stellaires)

Striák

Főleg a bőr feszülő részein alakulnak ki a feszülés irányára merőlegesen. Széles, livid csíkok formájában jelentkeznek a csípő, hát, has, köldöktájék, hónalj, belső comb területein. Megjelenése főleg Cushing-szindrómában jellegzetes, de a tünetcsoport egyéb jeleitől függetlenül is kialakulhat (1. ábra).

Szteroid acne

A bőrelváltozások röviddel a kezelés kezdete után kialakulhatnak, gyakran már egy hónapon belül. Kezdetben számos kis erythemás papula jelentkezik, amelyekből később kialakul a jellegzetes monomorf papulo-pustulosus forma. Elsőként az arcot érinti, majd a törzsön, illetve karon is megjelenik. Hónapok után retenciós cisztákká alakulhatnak. Az acne hagyományos kezelése (pl. retinoidok) gyakran hatástalan, és az elváltozások a szteroid elhagyása után megmaradhatnak *(3. ábra)*.[18]

3. ábra. Bal oldal: Teleangiectasia, szteroid rosacea. Jobb oldal: Cushingoid arc, hirsutismus, monomorf, papulo-pustulosus típusú szteroid acne

Teleangiectasiák

A dermalis endothelsejtek serkentése miatt kialakuló felületes értágulatot elsősorban az arcon rosacea formájában észleljük, amely együtt járhat gyulladásos papulo-pustulosus elváltozásokkal. Helyi és szisztémás alkalmazású szteroid egyaránt kiválthatja.[30] A kezelési lehetőségek szűkkörűek, ha a szteroidkezelést fenn kell tartani. A szteroid után tetraciklin, lézer vagy IPL hatásos lehet (3. ábra).

Hirsutismus és alopecia

Nőkön nem ritka jelenség a férfias típusú szőrzet, főként az arcon és a karon (3. ábra). A hirsutismus mellett férfiakon is megfigyelhető olykor hypertrichosis. A szőrnövekedés rendellenességeihez tartozik még a telogén effluviumot kiváltó hatás miatt a hajas fejbőrön megjelenő alopecia, amely klinikailag az androgén alopeciára hasonlíthat *(4. ábra)*.

4. ábra. Acanthosis nigricans, acrochordonok

Pigmentáció zavarai és acanthosis nigricans

Elhúzódó szteroidkezelés során diffúz, homogén bőrpigmentáció alakulhat ki. Ritkábban, elsősorban az elhízáshoz és inzulinrezisztencia kialakulásához köthetően csak bizonyos területeken alakul ki, ilyenkor acanthosis nigricansról beszélünk.[68] Megvastagodott, bársonyos tapintatú, hiperpigmentált bőr figyelhető meg a nyakon, illetve nagyobb bőrredők hajlataiban, gyakran fibroid bőrkinövésekkel, acrochordonokkal tarkítva, ami külön kezelést nem igényel (4. ábra).

Sebgyógyulási zavarok

A szteroidkezelés gyakori szövődménye az elhúzódó sebgyógyulás. Befolyásolja a bőratrophia miatt kialakuló sérülések mellett a műtéti sebek, illetve a krónikus hámhiányok, sebek, így például a lábszárfekélyek gyógyhajlamát is. A gyógyulást a felülfertőződés is hátráltatja.[82]

Jelentősek a fertőzéses szövődmények is. A másodlagos felülfertőződés valószínűsége nagyobb, részben az immunszuppresszió, részben a hosszasan fennálló sebek miatt. Fertőzéses szövődmény azonban sérülés nélkül is kialakulhat, mivel mind az obligát patogének, mind pedig az opportunista kórokozók által okozott betegségek iránti fogékonyság is megnő.

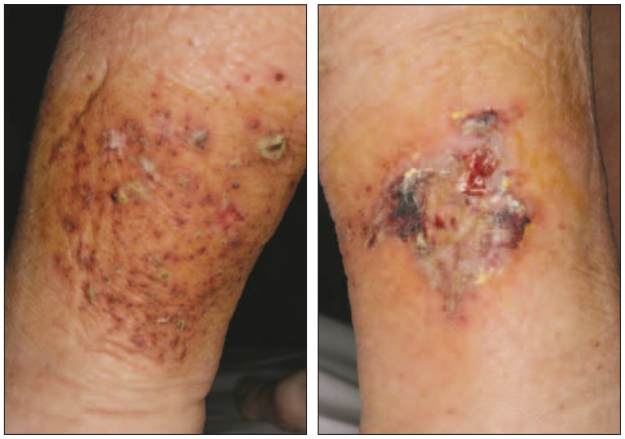
Gombás fertőzések

A gombás fertőzések enyhe lefolyásúak, mint a Malassezia furfur nevű sarjadzó gomba által okozott pityriasis versicolor vagy az élesztőgombák közé tartozó Candida által okozott fertőzések. A fonalas gombák, dermatophytonok által okozott fertőzések igen kiterjedtek

és atípusosak lehetnek a gyulladásos tünetek hiánya miatt. Egyes opportunista gombás fertőzések azonban, mint a sporotrichosis vagy aspergillosis súlyos szövődményekkel járhatnak.[44]

Baktériumfertőzések

A gennykeltők által okozott fertőzések gyakorisága és súlyossága növekszik meg jelentősen. Az opportunista kórokozókra, atípusos és típusos Mycobacterium fertőzésekre, granulomatosus folyamatokra is fel kell azonban készülnünk. Az empirikus antibiotikum-kezelés megkezdése előtt utóbbiakat ki kell zárnunk *(5. ábra)*.[73]



5. ábra. Bal oldal: Nagy dózisú szteroidkezelés után kialakult folliculitis. Jobb oldal: fertőzéses eredetű pyoderma

Vírusfertőzések

Immunszuppresszió állapotában jelentősek a herpesvírusok által okozott fertőzések. A disszeminált herpes simplex fertőzés súlyos esetben belső szerveket is érinthet; főként tüdő- és neurológiai szövődmények várhatóak. A varicella zoster által okozott övsömör is elhatalmasodhat. Ilyen esetekben nagyon fontos a nagy adagú intravénás antivirális kezelés, 10 mg/ttkg acyclovir mielőbbi elkezdése.[67] Egyszerűbb vírusfertőzések is megjelenhetnek súlyosabb formában, pl. molluscum contagiosum vagy nagyszámú verruca vulgaris. Utóbbiakban különböző bőrsebészeti eljárások (krioterápia, elektrokauter, lézer, Volkmann-kanalas eltávolítás), illetve helyi ecsetelők alkalmazhatók *(6. ábra)*.

Parazitózis

A scabies tünetei, illetve a beteg szubjektív panaszai eltérőek lehetnek a szokásostól. A viszketés mértéke gyakran kisebb, a bőrtünetek kiterjedése ellenben inkább nagyobb. Utóbbiak a kórisme és kezelés késedelméhez, ezáltal diffúz, hiperkeratotikus bőrelváltozásokhoz vezethetnek, kialakítva a rühesség scabies norvegica elnevezésű szövődményes formáját.[9]

Azathioprin

Az azathioprin prodrug, a szervezetben előanyagából 6-merkaptopurinná alakul, amely a máj és a bél szöveteiben tioguanin-nukleotidokká válik. A tioguanin-nukleotidok és egyéb metabolitok épülnek be a replikálódó DNS-be, ezzel gátolva a sejtek osztódását, illetve közvetlenül gátolják a de novo purinszintézist. Ezért a B-, a citotoxikus T-lymphocyták és a plazmasejtek szintézise gátolt, ez vezet az immunszuppresszív hatáshoz. A 6-merkaptopurin és bomlástermékeinek átalakulásában a tiopurin-S-metil-transzferáz enzim jelentős, amelynek polimorfizmusa miatt a betegek 10%-ában a merkaptopurinból mieloszuppresszív anyagcse-

6. ábra. Jobb oldal: Disszeminált herpes simplex fertőzés. Bal oldal fent: Molluscum. Bal oldal lent: Multiplex vírusos szemölcs

re-termékek képződnek, és a toxicitás megnő. Ez az azathioprin elhagyásának leggyakoribb oka.

Az azathioprin bőrtüneteit a kóreredet alapján osztályozhatjuk dózisfüggő, nem allergiás reakciók és kevésbé dózisfüggő, idioszinkráziás, feltételezetten allergiás reakciók csoportjára. Ezek a kezelés korai és késői szakában egyaránt bekövetkezhetnek. Ezeken kívül a megjelenés ideje alapján rövid távú, középtávú és hosszú távú toxicitási reakciók is megkülönböztethetők.

Bőrtünetekkel járó hiperszenzitivitási reakció rövid távon a betegek 12%-ában alakul ki. A tünetek közül leggyakrabban az urticariform és a maculopapulosus exanthemák észlelhetők.[20] Az azathioprinkezelés megkezdése után a neutrophil dermatosisok csoportjába tartozó betegségek közül Sweet-szindróma, erythema nodosum és akut generalizált pustulosis is kialakulhat.[15] E betegségek esetén az azathioprin mint kiváltó ok szerepe kérdéses, hiszen ezek a kórképek az IBD-hez kezelés nélkül is társulhatnak. Ritkább az erythema gyratum repens, amely azathioprinkezelést követően alakul ki.[26] A gyógyszermellékhatás oki szerepének tisztázása nem könnyű, mivel az *in vivo* gyógyszerterhelés a szóba jövő szerrel jelentős kockázatot jelent, így a gyakorlatban nem végezzük. *In vitro* végezhető az LTT tesztelés, amely viszont a gyógyszer sejttoxicitáson alapuló hatásmódja miatt korlátozottan értékelhető. Az azathioprinre allergiás betegek 60%-a jól tűri a merkaptopurinkezelést, ami arra utal, hogy a hiperszenzitivitási reakció a molekula imidazol része ellen irányul.

Középtávú toxicitás: Herpes zoster gyakrabban alakul ki IBD miatt azathioprinnal kezelt betegeken.[27] A nemzetközi ajánlásokban a varicella zoster elleni vakcinációt ajánlják a tiopurinkezelés kezdetekor.[61] A kezelés során kialakuló herpes zosterben a gyógyszer felfüggesztésére és hatékony intravénás antivirális kezelésre van szükség.

Diffúz alopecia gyakran alakul ki közép- vagy hosszú távú azathioprinkezelés során. Ugyan a sejtosztódást gátló kezelések mellett a diffúz hajvesztés általában megjelenik, az azathioprin esetén a pontos mechanizmus nem tisztázott. Esetenként az alopecia súlyossága a kezelés megszakításához vezet.

Hosszú távú toxicitás: A tiopurintartalmú immunszuppresszív kezelés összefüggésbe hozható a szervátültetést követően megjelenő különböző daganatokkal.[48] A veseátültetés után nem melanoma típusú bőrrák alakulhat ki.

Bőrtumorok: Hosszú távon nagy dózisú azathioprinnel kezelt beteg kockázata százszorosára nő nem melanoma bőrdaganatok kialakulására, amelyek közül különösen jelentős a laphámcarcinoma veszélye.[57] Hasonló megfigyelés reumatológiai kórképek kezelése esetén is ismert.[3] Ennek oka részben az immunsurveillance alacsonyabb foka, azaz a bőr antigénprezentáló Langerhans-sejtjeinek deplédiója, illetve részben a hámsejtekben felgyülemlő 6-TGM UV-fénnyel való interakciója lehet. Újabb adatok ismertek az UV-sugárzásnak fokozottan kitett, azathioprinnel kezelt betegekről. Az UVA, ami a napsugárzás 95%-át adja, roszszul abszorbeálódik a DNS purinbázisaiban, és így ártalmatlannak tekinthető. Ez ellentmond annak, hogy a 6-TG abszorpciós maximuma 340 nanométernél van. A 6-TG-t tartalmazó DNS-ben UVA fotonok hatására oxigén szabad gyökök képződnek, amely DNS-károsodáshoz és laphámrák kialakulásához vezet. IBD-ben az adatok nagy része retrospektív gyűjtésből származik. A laphámrákok incidenciájának fokozódását írták le 1961 IBD-s beteg vizsgálatában.[28] Egy másik tanulmányban 5550 colitis ulcerosás betegben a nem melanoma bőrtumorok relatív kockázata 1,4 volt az egészséges népességgel összehasonlítva.[52] A laphámrák kockázata 4776 Crohn-beteget vizsgálva 5,5-szeres volt. Ezekben a vizsgálatokban azonban az alkalmazott kezelést nem tüntették fel. Kevés vizsgálat célozta az immunszuppresszió hatását a bőrdaganatokra, kisebb vizsgálatokban azonban nem találtak összefüggést. Ötvennégyezer IBD-s beteg retrospektív vizsgálatakor azonban pozitív összefüggés volt kimutatható.[46] Olyan betegekben mutatkozott a nem melanoma bőrdaganatok fokozott kockázata, akik legalább 90 napig kaptak azathioprint vagy biológiai kezelést. A kockázat növekedett azokban a betegekben, akik egy évnél hosszabb ideig kaptak azathioprint. Az egyenlítőtől való távolság fontos tényező volt a kockázat meghatározásánál, de a betegek etnikai hovatartozását, bőrtípusát nem mérlegelték.[71] A francia CESAME nagy esetszámú adatbázis az IBD és a nem melanoma bőrdaganat összefüggését új adatokkal egészítette ki.[58] A legnagyobb laphámrákkockázatot a fehér bőrű, 65 évnél idősebb betegekben figyelték meg, akikben a vizsgálatkor is zajló tiopurinkezelés 5,9, míg a korábbi 3,9-szeres kockázatot jelentett. Melanománál mindössze három eset közlése található az irodalomban.

Lymphoma: cutan T-sejtes lymphoma kialakulását 67 éves betegben észlelték, aki korábban EBV-fertőzésen átesett, két éve dermatomyositis miatt kapott prednisolont és azathioprint. Ebben az esetben az immunszuppresszív kezelés elhagyásával a lymphomás laesiók visszafejlődnek. Az EBV-fertőzés és a lymphoma közötti összefüggés azzal magyarázható, hogy a tiopurin gátolja a T-sejt-mediált választ az EBV-vel fertőzött B-sejtekre, így rosszindulatú B-sejt-klón választódik ki.[51] A tiopurinkezelés és a lymphoma közötti összefüggésről három metaanalízis ellentmondó adatokat nyújt. Az egyik szerint a lymphoma kockázata a tiopurinnal kezelt IBD-s betegekben 4,18-szoros.[37] E vizsgálat kontroll csoportjában nem IBD-s betegek, hanem egészségesek szerepeltek. A metaanalízisben a kockázat mértéke 1,69-szeres volt.[74] A harmadikban nem derült ki fokozott kockázat.

Methotrexat (MTX)

A MTX egy szerkezeti analógián alapuló antimetabolit, amely a dihidrofolsav folinsavvá alakulását gátolja a dihidrofolát-reduktáz enzim gátlásával. Ez a purin-

anyagcsere enzimjeinek gátlása útján adenozinfelhalmozódáshoz vezet, amely a T-sejtek aktivációját és a T-sejtek intercelluláris adhéziós molekula (ICAM) kifejeződését gátolja. Az MTX mellékhatásai gyakran dózisfüggőek. Leginkább a hepatitis, az émelygés, a csontvelői sejtképzés gátlása és a bőrtünetek ismertek.[33] A methotrexat okozta bőrtünetek a következők: generalizált maculopapulosus toxicoderma (15%), alopeciav (9%), fényérzékenység (5%) és urticaria (4%).[69] A methotrexat adagjától függő bőrtünetek ott fordulnak elő, ahol a citotoxikus T-sejt és mononukleáris sejtek által kiváltott apoptózis jelentős, és olyan szövetekben valósul meg, ahol gyorsan oszló hámsejtek érintettek, így pl. a szájnyálkahártyán. Erosiók, fekélyek, bevérzett hólyagok, nyálkahártya-necrosis formájában jelennek meg a száj és a hüvely nyálkahártyáján, a térdeken, valamint a hát bőrén *(7. ábra)*. Más,

7. ábra. Methotrexat-túladagolás során létrejött kiterjedt szájnyálkahártya-erosiók fiatal férfi betegben

súlyos bőrgyógyászati kórképek, így Stevens–Johnson-szindróma,[31] TEN, erythema gyratum repens[75] szintén az MTX apoptózisra gyakorolt hatásának következményei lehetnek. Az MTX-hez társuló lymphoproliferativ betegségek ritkák, alig több, mint 100 közölt eset található. Ezeknek az eseteknek a 40%-a extranodalis elhelyezkedésű. A methotrexatkezeléshez társuló elsődleges cutan lymphoma kialakulásáról szóló közlés kevés.[49] Ezen esetek többsége B-sejtes, 50%-uk EBV-pozitív. Ezek kedvező lefolyású multifokális jellegű lymphomák, amelyek az MTX elhagyása után visszafejlődhetnek.[81] B-sejtes tüdőlymphoma esetét is közölték rheumatoid arthritis miatti 5 éves methotrexatkezelés után, akiben a kezelés elhagyásával a betegség visszafejlődött.[19]

A bőr festéksejtes daganatára, a melanomára nézve háromszoros kockázatot jelent a reumatológiai betegek MTX-kezelése.[11] Ennek részben ellentmond az a tény, hogy a methotrexatnak interferon-alfával együtt adva a melanoma kialakulását gátló szerepére vannak újabb kísérletes adatok.[55] A pikkelysömör kezelése során is felmerült a methotrexat esetleges melanomát kiváltó szerepe.[62] A nem egyértelmű adatok ellenére is a methotrexattal kezelt IBD-s betegekben a melanoma kockázatával számolnunk kell.

Calcineuringátlók

A ciclosporin hatékony lehet súlyos akut colitis ulcerosa esetén, és létjogosultsága van a szteroidra nem reagáló esetekben. Bőrgyógyászati szempontból a ciclosporin mellékhatásai nem jelentősek.[14] Vese-, máj- és szívátültetést követően tapasztaltak alapján a bőr- és a sebfertőzések voltak a leggyakoribb bőrgyógyászati mellékhatások, 7%-os gyakorisággal. Hirsuitismus, acne és fogíny-hyperplasia az esetek 3%-ában alakult ki. Gyógyszer-túlérzékenységi reakció, kézköröm-rostozódás az esetek 2%-ában fordult elő. A bőrdaganatok kialakulásának fokozott kockázata már hosszabb ideje ismert a ciclosporinkezelés alatt álló pikkelysömörös betegekben, főleg olyan esetekben, akik korábban MTX-, fény- vagy PUVA-kezelést kaptak.[42]

TNF-alfa-gátlók

Az IBD kóreredetében a TNF-alfa kiemelkedő jelentőségű. Az elmúlt évtizedben az anti-TNF-alfa biológiai kezelés megváltoztatta az IBD kezelését. Bár e kezeléssel psoriasisban is kitűnőek a tapasztalatok, számos bőrgyógyászati mellékhatás is ismertté vált.[34]

A bőrtüneteket súlyosságuk és a mellékhatás jellege alapján osztályozhatjuk.

Helyi bőrreakciók és fertőzések

A subcutan adott biológiai készítményeknél jellemző a rövidebb-hosszabb ideig tartó, többnyire kezelést nem igénylő helyi bőrreakció a beadás helyén: cellulitis, valamint kisebb bőrnecrosis, amelynek esélye 0,5–0,1% a kontroll csoporttal összehasonlítva.[39] A bőr fertőzései a kezeltek kb. 1,5%-át érintik. A beadás helyén leggyakrabban átmeneti viszketés vagy csalánkiütés megjelenése várható. Ezek többnyire a kezelés előrehaladtával csökkennek, és el is múlnak. Infúziós készítményeknél kb. 1%-ra tehető az akut infúziós reakció kialakulása, amelynek súlyossága az enyhétől a kezelés teljes elhagyását igénylő mértékig terjedhet. A bőrfertőzések közül kiemelendő a herpes simplex reaktiváció, akut cutan Staphylococcus folliculitis, tinea corporis, pityriasis versicolor, amelyek TNF-gátló szertől függetlenül alakulhatnak ki, de gyakoriságuk a kezelt betegek számához képest csekély. Súlyosabb, mély lágyrész-fertőzés, necrotizáló fasciitis irodalmi ritkaságnak tekinthető.[12]

Gyógyszer kiváltotta lupus erythematosus (DILE)

A gyógyszer okozta szisztémás lupus erythematosus kialakulásának módja pontosan nem ismert. Egyes

elméletek szerint az anti-TNF kiváltotta leukocyta-apoptózis során mag antigének válnak hozzáférhetővé, amelyek hatására antitest képződik.[8] Az anti-TNF-alfa-kezelés okozta citotoxikus sejtgátlás a sejtmag egyes alkotói ellen antitestet termelő B-sejtek eltűnését is megakadályozza. A citokinátváltás elmélet szerint az anti-TNF-alfa-kezelés Th1-Th2 irányú váltást eredményez, amely lupusszerű fenotípus kialakulását okozza.[76] Az autoantitestek jelenléte nem azonos a DILE-vel. Antitestek kialakulását RA miatt kezelt betegekben is észlelték. A placebóval ellenőrzött és nyílt végű klinikai vizsgálatok szerint a kezelés előtti 29%-os antinukleáris antitest pozitivitás aránya 53%-ra emelkedik infliximabkezelés után.[13] Hasonló jelenség Crohn-betegségben is tapasztalható: a kezelt betegek 50%-ában, a placebo kar betegeinek 20%-ában alakult ki antinukleáris antitest.[80] A duplaszálú DNS elleni antitest pozitivitás az infliximabbal kezelt betegek 20%-ában, az adalimumabbal kezeltek 10–12%-ában alakul ki, szemben a közel 0%-os placebo aránnyal. Ezek az antitestek főképp IgM típusúak, csak kisebb arányú a rosszabb kórjóslatú IgG típusú antitestek kialakulása. Az IBD-ben kialakuló DILE-ről az európai regiszterek eltérő adatokat tartalmaznak. Az FDA adatai szerint nem gyakoribb, mint 1%, és többnyire csupán pillangószárny-erythema bőrtüneteivel jelentkezik.[45] A TNF-alfa-gátló kezelés során kialakuló DILE tünetei a következők: fényérzékenység, discoid bőrtünetek, szájnyálkahártya-fekélyek, arthralgia, serositis, vérképzőszervi rendellenességek. Lupus nephritis kialakulását eddig nem észlelték.[84]A klasszikus SLE-hez képest a DILE valamelyest eltérő klinikai és laboratóriumi jellegzetességekkel jár, amelyet a *1. táblázat* foglal össze.

1. táblázat. Klinikai és laboratóriumi jellegzetességek összehasonlítása szisztémás lupus erythematosusban (SLE) és gyógyszer kiváltotta lupus erythematosusban (DILE)

	SLE	DILE (TNF-α-gátló esetén)
Klinikai adatok		
Kor	20–30 év	50–70 év (45–51)
Nő/férfi arány	9 : 1	1 : 1 (5 : 1)
Láz	80%	40% (50%)
Myalgia	80%	>57%
Arthralgia	80%	>63% (>51%)
Szervi érintettség	általános	ritka
Bőrérintettség	>75%	25% (fényérzékenység 67%)
Raynaud-jelenség	50%	25%
Laboratóriumi adatok		
Hiszton elleni antitest	50%	>95% (ritkán)
dsDNS elleni antitest	>80%	ritkán (50%)
ANA-pozitivitás	>99%	>99%
Alacsony komplementszint	51%	1% (59%)

A DILE kivédésére nincsen egyértelmű ajánlás, az antitest-pozitivitás önmagában nem teszi szükségessé a kezelés elhagyását. A klasszikus SLE-hez képest feltűnő, hogy a DILE a gyógyszer elhagyásával az esetek 94%-ában visszafejlődik, pusztán a betegek 40%-a szorul szisztémás kortikoszteroid-kezelésre.[63]

Esetismertetés

Kilenc éve fennálló psoriasis miatt gondozott betegünkben DILE alakult ki.[29] A pikkelysömör kezdetben csak helyi kezelést igényelt, később fototerápiára, majd annak hatástalansága miatt szisztémás kezelésre került sor. Az acitretin és a methotrexat a mellékhatások miatt nem bizonyult megfelelőnek, így infliximabkezelés történt, jó eredménnyel. A terápia harmadik évében szisztémás tünetek jelentkeztek, fáradékonyság, subfebrilitas, súlyvesztés. A vizsgálatok fertőzést, daganatot, autoimmun betegséget nem igazoltak, de a biológiai kezelést elhagytuk.

Néhány hónappal később az arcon, a fénynek kitett területen bőrtünetei jelentkeztek, a korábbi általános tünetek mellett *(8. ábra)*. Laborvizsgálatokban az immunszerológia ANA-pozitivitást, kromatin elleni At-pozitivitást, dsDNS elleni antitest Crithidia pozitivitást mutatott. Így lupusszerű szindróma gyanúja merült fel. A direkt Coombs-teszt pozitívnak bizonyult, és jelentős mértékű proteinuria is kiderült. Az immun-elfo-vizsgálat csökkent albumint és poliklonális gamma-globulin-szaporulatot jelzett, C3 és C4 komplementfehérjék normális tartományban voltak. Az ARA-feltételek-

8. ábra. Jelzett pillangószárny-erythema infliximabkezelés mellett kialakult gyógyszer okozta lupus erythematosus esetében

nek megfelelően az ANA-pozitivitás, ds-DNS elleni antitest pozitivitás, haemolyticus anaemia és kóros mértékű proteinuria alapján az SLE kórisméje megállapítható volt, az észlelt arci bőrtünetek és mérsékelt arthralgia figyelembe vétele nélkül is. Kis adag (24 mg/nap) methylprednisolon hatására a klinikai tünetek és a laboratóriumi eltérések egyaránt mérséklődtek.

A szteroidkezelés fél évig folytatódott, amely után a psoriasis ismét fellángolt. Ustekinumab biológiai kezelés mellett a beteg tünetmentes, lupusra utaló jel nem észlelhető.

Psoriasis

A psoriasis fellángolása anti-TNF-alfa-kezelés során paradox jelenségként értelmezhető, hiszen ezen szerek hatékonyak súlyos plakkpsoriasisban is. A psoriasis és az IBD az esetek közel 10%-ában együttesen is előfordulnak. Irodalmi adatok olvashatók az anti-TNF-kezelés során 0,1%–3% gyakorisággal de novo kialakuló psoriasisról.[4, 23, 32] A nők gyakrabban érintettek, jellemzően a kezelés kezdete után 2–6 hónap között jelennek meg az első bőrtünetek. Az esetek felében korábban már ismert pikkelysömör fellángolása figyelhető meg, míg más esetekben minden korábbi előzmény nélkül kezdődik. A psoriasis pustulosus jellegű, különösen a palmoplantaris pustulosus formák fordulnak elő.[25]

Az anti-TNF-alfa gyógyszer okozta psoriasis az autoreaktív T-sejtek aktiválódásán és az interferon-alfa-termelés fokozódásán keresztül jön létre. Az interferon-alfa főként a plasmacytoid dendritikus sejtekből származik, amelyek jelen vannak korai psoriasisos bőrlaesiókban.[47] Ezt követően a T-sejtek a bőrbe jutnak az interferon-alfa-mediált CXCR3 fokozott kifejeződése miatt. Az interferon-alfa hatására a dendritikus sejtekből fokozott mennyiségű IL-12, a keratinocytákból IL-23 szekretálódik.[59] A TNF-alfa csökkenti az interferon-alfa kifejeződését a plasmacytoid dendritikus sejtek érésének gátlásával, így az anti-TNF-alfa gyógyszerek fokozott interferon-alfa-szintet okoznak, amely a psoriasis kialakulását magyarázhatja. A kezelés elhagyása általában nem szükséges, a bőrtünetek helyi kezeléssel megszüntethetők.[41]

Esetismertetés

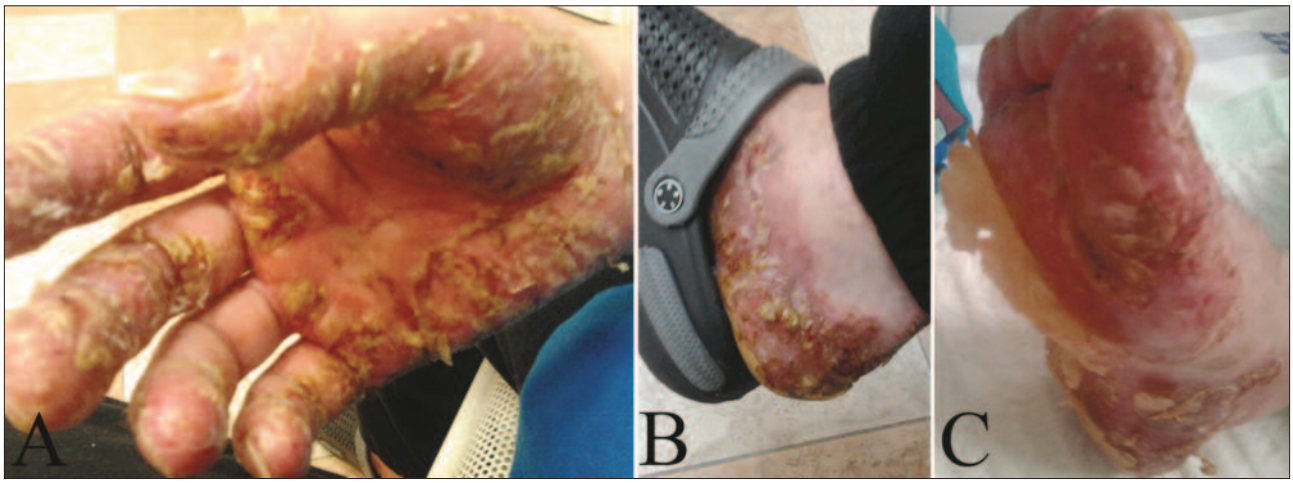
25 éves férfi, Crohn-betegsége 6 éve volt ismert.[53] Kortikoszteroid és azathioprin hatástalansága miatt adalimumabkezelés történt, amelynek kezdete után 7 hónappal a tenyereken és a talpakon súlyos pustulosus tünetek jelentkeztek *(9. ábra)*. A palmoplantaris pustulosus psoriasis kórisméjét szövettani vizsgálat is igazolta. Az adalimumab elhagyás után nagy adagú iv. kortikoszteroid és heti 15 mg methotrexat a tüneteket csökkentette. A methotrexat májkárosodást okozott, a kortikoszteroid önmagában nem volt elég hatékony a psoriasis tüneteinek javítására, és a Crohn-betegség is újra aktívvá vált. Ezt követően ustekinumabkezelés kezdődött, amelynek hatására mind a bőr-, mind a béltünetek teljesen megszűntek.

Alopecia

A haj diffúz megritkulását önállóan ritkán észleljük biológiai kezelés során. Az anti-TNF-alfa-kezelés mellett megjelenő alopeciát el kell különíteni a hajas fejbőr psoriasisának fellobbanásától.[21] Ez utóbbi esetén a hajzat másodlagos módon ritkul a fennálló gyulladás hatására.[17] Ennél lényegesen ritkább a biológiai kezelés mellékhatásaként elsődlegesen kialakuló diffúz alopecia. Erről csupán egy-egy esetközlés található adalimumab- és infliximabkezelés során. Egy összefoglaló közlemény öt esetet közöl, ebből négyben a kezelés megváltoztatása is szükséges volt.[56]

Lichen ruber planus, lichenoid reakciók

Lichenoid gyógyszerkiütések is kialakulhatnak TNF-alfa-gátló kezelés során.[2] A lichenoid tünetek szövettanilag három fő típusra oszthatóak: I. lichen ruber planus klinikai képében; II. aspecifikus maculopapulosus tünetek formájában; III. psoriasiform klinikai képpel és lichenoid szövettani jellemzőkkel járó formában jelentkező tünetek. Ezek közül a lichen ruber planus a legjelentősebb, klinikailag típusos, livid, polygonalis papulák jelennek meg erős viszketés kíséretében a végtagok hajlító felszínén, amihez gyakran típusos szájnyálkahártya-tünet is társul.[83] A pontos kóreredet nem ismert, de feltételezik a dermoepidermalis junctio felé szabaddá váló antigének szerepét, amelyek T-lymphocytákat és Langerhans-sejteket vonzanak, ezáltal a klasszikus interface dermatitis szövettani képét hozzák létre. Ezzel magyarázható az az eset is, amely során toxikus epidermalis necrolysis kezelésére alkalmazott infliximab után alakult ki erosiv lichen ruber planus.[85]



9. ábra. Crohn-betegség miatt adalimumabkezelésben részesült betegen fellépő pustulosus psoriasis (A) tenyéri és (B, C) talpi tünetei

Ekcéma

Az ekcematiform tünetek közül leginkább az atópiás dermatitis fellobbanása jelentős.[86] Az anti-TNF-alfa-kezelés hatására kialakuló ekcéma kóreredetében a CD8+ szuppresszor/citotoxikus T-sejt depléció és a csökkent aktivitású NK-sejtek szerepe az elsődleges.[64] Genetikailag hajlamos betegekben ez az átrendeződés okozza a Langerhans-sejtek és az egyéb immunsejtek számának és aktivitásának változását, amely az ekcéma bőrtüneteinek kialakulásához vezet.[43] Az anti-TNF-alfa-kezelés felfüggesztése csupán helyi kezelésre rezisztens esetekben szükséges.

Vitiligo

A vitiligo önmagában is gyakori bőrbetegség, amely a melanocytaműködés elvesztése révén vezet hypopigmentált maculák megjelenéséhez. A melanocyták működésvesztése összetett immunológiai folyamat, amely melanocyta-ellenes antitestek termelődésével is jár. A TNF-alfa szerepet játszik a nem szegmentális vitiligo megjelenésében, bár közlések találhatók az infliximab-kezelés hatékonyságáról[1] és a tünetek súlyosbodásáról is.[40]

Acneiform kórképek

Az acne vulgaris gyakori bőrbetegeség, amely számos gyógyszer hatására kialakulhat (pl. kortikoszteroid, androgének, azathioprin, ciclosporin). Acneiform bőrtünet infliximab- vagy adalimumabkezelés következtében is kialakulhat,[5, 78] sőt SAPHO szindróma (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) is megjelenhet.[7] Acneiform tünetek megjelenése anti-TNF-alfa-kezelés során rendkívül ritka.

Vasculitis

Az anti-TNF-kezelés során kialakuló vasculitis gyakoribb. A reumatológiai irodalomban 30 éves adatok alapján a társuló vasculitisek arányát 5,1%-osnak találták.[35] Nem egyértelmű azonban, hogy a vasculitis a kezelés, vagy az alapbetegség következtében jelenik-e meg. A Mayo Klinika 13 éves beteganyagában nyolc vasculitis esetet észleltek,[77] amelyek mindegyike kisérvasculitis volt, amihez csak esetenként társult perifériás neurológiai vagy veseérintettség. Az anti-TNF-alfa-kezeléshez társuló vasculitis kialakulására számos magyarázat vethető fel. Az anti-TNF-alfa gyógyszer és a TNF-alfa által alkotott komplexek klasszikus leukocytoclasticus vasculitist válthatnak ki a komplement-3 aktiválásával. Megváltozhat a Th1-Th2 aránya is, amely antitestmediált immunreakciókhoz vezet. A vasculitisek kezelésében TNF-alfa-gátlóval is történt próbálkozás, számottevő hatás azonban nem igazolódott.[36]

Granuloma anulare

A granuloma anulare jóindulatú, látványos tünetekkel járó bőrbetegség. Prevalenciája idült betegségekben jelentős, de az irodalomban található 3,9%-os arány több, mint amit az anti-TNF-naiv reumatológiai betegcsoportban várnánk.[36] A pontos kóreredet nem ismert, de feltételezik, hogy a TNF-alfa-gátlás autoreaktív T-sejtek aktiválódásához vezet, ami granuloma anulare formájában jelenik meg. Ismert olyan anti-TNF-alfa-kezelésben részesülő Crohn-beteg, akiben a granuloma anulare javulásáról számolnak be.[22]

Interstitialis granulomatosus dermatitis

Ritkán előforduló bőrbetegség, többnyire ízületi érintettséggel társulva. Panaszt nem okozó, anularis, lividerythemás plakkok összefekvő bőrterületeken, combok, karok hajlító felszínén. Gyakran társul autoimmun betegségekhez, rheumatoid arthritishez, SLE-hez, lymphoproliferativ betegségekhez. A pontos kóreredet nem ismert, feltételezhető, hogy immunkomplexek az irha ereiben az érfalhoz kötődve komplementet aktiválnak, amelyet neutrofil granulocytákból álló beszűrődés és kollagénleépülés követ. Ritkán jelentkezhet anti-TNF-terápia és methotrexatkezelés során is,[16] de IBD javallattal kezelt betegekben közlés nem lelhető fel.

Erythema nodosum

Az erythema nodosum a lábszár extensor felszínén hevenyen kialakult, fájdalmas, gyulladt csomó. Ez a leggyakoribb bőrjelenség kezelés nélküli IBD-ben, 2–15%-ban jelentkezik.[79] A biológiai kezelés hatékony a Crohn-betegséghez társuló erythema nodosum esetében is, de jelennek meg közlések az anti-TNF-kezelés mellett kialakuló esetekről is.[66]

Bőrdaganatok

A nem melanoma bőrtumorok gyakorisága anti-TNF-alfa-kezelés során 0,3–1,4%-ban fokozódik.[10, 24] Az anti-TNF-kezelés a malignus folyamatok kialakulásának kedvez az immunsurveillance változtatásával, azonban ezek a betegek korábban tiopurint vagy fototerápiát is kaptak.[24] Nagy betegcsoportban végzett elemzések tanulsága szerint az összmalignitás nem növekszik jelentősen anti-TNF monoterápia mellett, de a nem melanoma bőrtumorok gyakorisága hozzávetőleg kétszerese az átlagos népességben tapasztalhatónak.[46] A mindennapi gyakorlatban tehát számolnunk kell basaliomák, spinaliomák megjelenésével.[50, 54] E tumorok áttétképzése viszonylag csekély. Ha az anti-TNF-alfa-kezelést a tiopurinkezeléssel vetjük össze, akkor az előbbi biztonságosabb a bőrdaganatok megjelenése szempontjából.[6] Nem melanoma tumorok megjelenése általában nem teszi szükségessé az anti-TNF-terápia felfüggesztését.

Metaanalízis adatai szerint a melanoma kockázata nem nő a psoriasis miatt végzett anti-TNF-alfa-kezelés során.[60] Cutan lymphomákról elszórt esetközlések ismertek.[65]

Következtetések

A fenti összegzés meglehetősen sötét képet rajzol a gyulladásos bélbetegségek kezelése során fellépő lehetséges mellékhatásokról, pedig pusztán a bőrgyógyászati aspektust tekintettük át, és több, ezen kórképekben alkalmazott terápiás szer mellékhatásait nem is tárgyaltuk. A fent részletezett hosszú lista ellenére kijelenthető, hogy ezek a készítmények a kezelésbe vont betegek nagy számát nézve ritkán okoznak mellékhatást, ami a bőrtüneteket illeti, és ezek a potenciális mellékhatások is eltörpülnek a kezelések által elérhető egészségnyereség fényében.[54] Ismeretük azért rendkívül fontos, hogy megjelenésükkor időben diagnosztizálásra és ellátásra kerülhessenek, de a bőrtünetektől való félelem a kezelés megkezdésekor nem lehet akadály. Az IBD-k kezelése ezen gyógyszerek nélkül ma már elképzelhetetlen; használatuk, főleg a biológiai terápiás szerek arzenálja a közeli jövőben is bővülni fog, potenciálisan még több bőrgyógyászati mellékhatás várható tehát. Ez azonban az igazságnak pusztán az egyik fele, a másik, a betegek életminőségének minden korábbi lehetőséget túlszárnyaló fokú javulása ennél sokkal fontosabb szempont. Az IBD-k kezelés nélkül gyakran szolgálnak malignus folyamat kiindulásaként, így a fent vázolt készítmények alkalmazása nemcsak lehetősége, de kötelessége is a szakorvosnak. A bőrgyógyászok készségesen segítenek a gasztroenterológus kollégáknak az esetleges problémás állapotok felismerésében és ellátásában.

Irodalom

1. **Alghamdi KM:** Treatment of generalized vitiligo with anti-TNF-alpha Agents. J Drugs Dermatol 2012; **11:** 534-539.
2. **Asarch A:** Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. J Am Acad Dermatol 2009; **61:** 104-111.
3. **Asten Barrett PJ, Symmons D:** Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. J Rheumatol 1999; **26:** 1705-1714.
4. **Baeten D:** Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? Ann Rheum Dis 2003; **62:** 829-834.
5. **Bassi E:** Infliximab-induced acne: report of two cases. Br J Dermatol 2007; **156:** 402-403.
6. **Beigel F:** Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014; **23:** 735-744.
7. **Ben Abdelghani K:** Tumor necrosis factor-alpha blockers in SAPHO syndrome. J Rheumatol 2010; **37:** 1699-1704.
8. **Bickerstaff MC:** Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity. Nat Med 1999; **5:** 694-697.
9. **Binic I:** Crusted (Norwegian) scabies following systemic and topical corticosteroid therapy. J Korean Med Sci 2010; **25:** 188-191.
10. **Bongartz T:** Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 2006; **295:** 2275-2285.
11. **Buchbinder R:** Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. Arthritis Rheum 2008; *59:* 794-799.
12. **Chan AT, Cleeve V, Daymond TJ:** Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. Postgrad Med J 2002; **78:** 47-48.
13. **Charles PJ:** Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. Arthritis Rheum 2000; **43:** 2383-2390.
14. **Day A:** The spectrum of oculocutaneous disease: Part II. Neoplastic and drug-related causes of oculocutaneous disease. J Am Acad Dermatol 2014; **70:** 821 e1-19.
15. **de Fonclare AL:** Erythema nodosum-like eruption as a manifestation of azathioprine hypersensitivity in patients with inflammatory bowel disease. Arch Dermatol 2007; **143:** 744-748.
16. **Deng A:** Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. Arch Dermatol 2006; **142:** 198-202.
17. **Doyle LA:** Psoriatic alopecia/alopecia areata-like reactions secondary to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: a novel cause of noncicatricial alopecia. Am J Dermatopathol 2011; **33:** 161-166.
18. **Du-Thanh A:** Drug-induced acneiform eruption. Am J Clin Dermatol 2011; **12:** 233-245.
19. **Ebeo CT:** Methotrexate-induced pulmonary lymphoma. Chest 2003; **123:** 2150-2153.
20. **El-Azhary RA, Brunner KL, Gibson LE:** Sweet syndrome as a manifestation of azathioprine hypersensitivity. Mayo Clin Proc 2008; **83:** 1026-1030.
21. **El Shabrawi-Caelen L:** Adalimumab-induced psoriasis of the scalp with diffuse alopecia: a severe potentially irreversible cutaneous side effect of TNF-alpha blockers. Inflamm Bowel Dis 2010; **16:** 182-183.
22. **Fanning SB:** Education and imaging. Gastrointestinal: Improvement of granuloma annulare with anti-tumour necrosis factor alpha therapy for Crohn's disease. J Gastroenterol Hepatol 2010; **25:** 215.
23. **Fiorino G:** Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2009; **29:** 921-927.
24. **Flendrie M:** Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Arthritis Res Ther 2005; **7:** 666-676.
25. **Fry L, Baker BS:** Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clin Dermatol 2007; **25:** 606-615.

26. **Gunther R:** [Erythema gyratum repens: drug reaction following azathioprine administration in a patient with type I autoimmune hepatitis]. Med Klin (Munich) 2002; **97:** 414-417.
27. **Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD:** Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; **4:** 1483-1490.
28. **Greenstein AJ:** Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. Cancer 1985; **56:** 2914-2921.
29. **Gyongyosi N:** [Development of lupus erythematosus during infliximab therapy]. Orv Hetil 2013; **154:** 590-598.
30. **Hameed AF:** Steroid dermatitis resembling rosacea: a clinical evaluation of 75 patients. ISRN Dermatol 2013; **2013:** 491376.
31. **Hani N:** Stevens-Johnson syndrome-like exanthema secondary to methotrexate histologically simulating acute graft-versus-host disease. Eur J Dermatol 2000. **10:** 548-550.
32. **Harrison MJ:** Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis 2009; **68:** 209-215.
33. **Haustein UF, Rytter M:** Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; **14:** 382-388.
34. **Hawryluk EB:** Broad range of adverse cutaneous eruptions in patients on TNF-alpha antagonists. J Cutan Pathol 2012; **39:** 481-492.
35. **Jarrett SJ:** Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy-induced vasculitis: case series. J Rheumatol 2003; **30:** 2287-2291.
36. **Jarrot PA, Kaplanski D:** Anti-TNF-alpha therapy and systemic vasculitis. Mediators Inflamm 2014; **2014:** 493593.
37. **Kandiel A:** Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. Gut 2005; **54:** 1121-1125.
38. **Kaya G, Saurat JH:** Dermatoporosis: a chronic cutaneous insufficiency/fragility syndrome. Clinicopathological features, mechanisms, prevention and potential treatments. Dermatology 2007; **215:** 284-294.
39. **Kerbleski JF, Gottlieb AB:** Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. Gut 2009; **58:** 1033-1039.
40. **Kim NH:** Tumor necrosis factor-alpha in vitiligo: direct correlation between tissue levels and clinical parameters. Cutan Ocul Toxicol 2011; **30:** 225-227.
41. **Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF:** Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. J Dermatolog Treat 2009; **20:** 100-108.
42. **Krupp P, Monka C:** Side-effect profile of cyclosporin A in patients treated for psoriasis. Br J Dermatol 1990; **122 (Suppl 36):** 47-56.
43. **Lee HH:** Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. Br J Dermatol 2007; **156:** 486-491.
44. **Lewis RE, Kontoyiannis DP:** Invasive aspergillosis in glucocorticoid-treated patients. Med Mycol 2009; **47 (Suppl 1):** S271-281.
45. **Lin J:** TNFalpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. Clin Immunol 2008; **126:** 13-30.
46. **Long MD:** Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; **8:** 268-274.
47. **Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG:** Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature 2007; **445:** 866-873.
48. **Maddox JS, Soltani K:** Risk of nonmelanoma skin cancer with azathioprine use. Inflamm Bowel Dis 2008; **14:** 1425-1431.
49. **Maruani A:** Reversal of multifocal cutaneous lymphoproliferative disease associated with Epstein-Barr virus after withdrawal of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. J Am Acad Dermatol 2007; **57(Suppl 5):** S69-71.
50. **Marzano AV:** Immune-mediated inflammatory reactions and tumors as skin side effects of inflammatory bowel disease therapy. Autoimmunity 2014; **47:** 146-153.
51. **McAleer MA:** Primary cutaneous lymphoma associated with Epstein-Barr virus and azathioprine therapy. Clin Exp Dermatol 2010; **35:** 674-676.
52. **Mellemkjaer L:** Cancer in patients with ulcerative colitis. Int J Cancer 1995; **60:** 330-333.
53. **Mihaly E:** Letter: dermatological complications with therapy for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2014; **39:** 232-233.
54. **Moran GW:** Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2013; **38:** 1002-1024.
55. **Nihal M, Wu J, Wood GS:** Methotrexate inhibits the viability of human melanoma cell lines and enhances Fas/Fas-ligand expression, apoptosis and response to interferon-alpha: Rationale for its use in combination therapy. Arch Biochem Biophys 2014; **563:** 101-107.
56. **Osorio F:** Anti-TNF-alpha induced psoriasiform eruptions with severe scalp involvement and alopecia: report of five cases and review of the literature. Dermatology 2012; **225:** 163-167.
57. **Patel AA, Swerlick RA, McCall CO:** Azathioprine in dermatology: the past, the present, and the future. J Am Acad Dermatol 2006; **55:** 369-389.
58. **Peyrin-Biroulet L:** Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011; **141:** 1621-1628 e1-5.
59. **Piskin G:** In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. J Immunol 2006; **176:** 1908-1915.
60. **Pouplard C:** Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; **27 (Suppl 3):** 36-46.
61. **Rahier JF:** European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis, 2009; **3:** 47-91.
62. **Rahima S, Najeeba R:** Psoriatic arthritis with acral lentiginous melanoma: role for methotrexate? Indian J Dermatol 2013; **58:** 492.
63. **Ramos-Casals M:** Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; **22:** 847-861.
64. **Rodriguez-Martin M, Saez M, Carnerero A, Garcia-Bustinduy M, Guimera A, Rodriguez Garcia F, Cabrera de Paz R, Sidro M, Sanchez R, Martin Herrera A, Noda A:** Infliximab-induced eczematoid eruption. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; **20:** 1157-1159.
65. **Rojas-Feria M:** Cutaneous lymphoma in a patient with ulcera-

tive colitis after immunosuppressive therapy. J Crohns Colitis 2011; **5:** 608-611.
66. **Rosen T, Martinelli P:** Erythema nodosum associated with infliximab therapy. Dermatol Online J 2008; **14:** 3.
67. **Santos-Antunes J:** Disseminated cutaneous herpes simplex infection in a patient with Crohn's disease under azathioprine and steroids: First case report and literature review. J Crohns Colitis 2014; **8:** 326-330.
68. **Saraiya A, Al-Shoha A, Brodell RT:** Hyperinsulinemia associated with acanthosis nigricans, finger pebbles, acrochordons, and the sign of Leser-Trelat. Endocr Pract 2013; **19:** 522-525.
69. **Scheinfeld N:** Three cases of toxic skin eruptions associated with methotrexate and a compilation of methotrexate-induced skin eruptions. Dermatol Online J 2006; **12:** 15.
70. **Seguro LP, Rosario C, Shoenfeld Y:** Long-term complications of past glucocorticoid use. Autoimmun Rev 2013; **12:** 629-632.
71. **Setshedi M:** Use of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of non-melanoma skin cancer in an at-risk population: a cohort study. J Gastroenterol Hepatol 2012; **27:** 385-389.
72. **Shibli-Rahhal A, Van Beek M, Schlechte JA:** Cushing's syndrome. Clin Dermatol, 2006; **24:** 260-265.
73. **Shibuya R:** Cutaneous miliary tuberculosis in a patient with long-term steroid treatment for microscopic polyangiitis. Eur J Dermatol 2013; **23:** 286-287.
74. **Siegel CA:** Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; **7:** 874-881.
75. **Singal A, Sonthalia S, Pandhi D:** Erythema gyratum repens-like eruption occuring in resolving psoriasis during methotrexate therapy. Int J Dermatol 2010; **49:** 306-307.
76. **Singh VK, Mehrotra S, Agarwal SS:** The paradigm of Th1 and Th2 cytokines: its relevance to autoimmunity and allergy. Immunol Res 1999; **20:** 147-161.
77. **Sokumbi O:** Vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. Mayo Clin Proc 2012; **87:** 739-745.
78. **Sun G, Wasko CA, Hsu S:** Acneiform eruption following anti-TNF-alpha treatment: a report ot three cases. J Drugs Dermatol 2008; **7:** 69-71.
79. **Timani S, Mutasim DF:** Skin manifestations of inflammatory bowel disease. Clin Dermatol 2008; **26:** 265-273.
80. **Vermeire S:** Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. Gastroenterology 2003; **125:** 32-39.
81. **Viraben R, Brousse P, Lamant L:** Reversible cutaneous lymphoma occurring during methotrexate therapy. Br J Dermatol 1996; **135:** 116-118.
82. **Wang AS, Armstrong EJ, Armstrong AW:** Corticosteroids and wound healing: clinical considerations in the perioperative period. Am J Surg, 2013; 2**06:** 410-417.
83. **Wendling D:** Lichen planus under anti TNF therapy for ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine 2013; **80:** 227-228.
84. **Wetter DA, Davis MD:** Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. Mayo Clin Proc 2009; **84:** 979-984.
85. **Worsnop F:** Reaction to biological drugs: infliximab for the treatment of toxic epidermal necrolysis subsequently triggering erosive lichen planus. Clin Exp Dermatol 2012; **37:** 879-881.
86. **Wright RC:** Atopic dermatitis-like eruption precipitated by infliximab. J Am Acad Dermatol 2003; **49:** 160-161.

Levelezési cím: Dr. Gyöngyösi Nóra
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
1085 Budapest, Mária u. 41.
e-mail: gyongyosi.nora@gmail.com

A HUMÁN MIKROBIÓTA ÉS AZ EMÉSZTŐSZERVI RÁKBETEGSÉGEK

Dr. Baffy György

Department of Medicine, VA Boston Healthcare System and Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az emberi szervezettel tartósan együtt élő, nagyszámú és diverz mikroorganizmus (mikrobióta) legjelentősebb populációja a tápcsatornában található, ahol bizonyos élettani funkciók ellátásában nélkülözhetetlen szerepet tölt be, és a külső környezet behatásaira dinamikusan változik. Az obesitas és számos életmódbeli tényező hozzájárulhat a mikrobióta összetételének kóros változásához (diszbiózis), amelynek helyreállítása komoly előnyökkel járhat. A mikrobiótáról és annak patogenetikai szerepéről rohamosan gyarapodó tudásunk reményt ad új megelőzési és kezelési stratégiák kialakítására. A szerző áttekinti a tápcsatornai mikrobióta kapcsolatait az emésztőszervi carcinogenesis molekuláris mechanizmusaival, valamint a mikrobióta befolyásolásának várható hasznát és lehetőségeit.***

Kulcsszavak: ***mikrobióta, mikrobiom, diszbiózis, carcinogenesis, vastagbélrák, hepatocellularis carcinoma***

BAFFY GY: THE HUMAN MICROBIOTA AND DIGESTIVE CANCER

SUMMARY: ***The human body lives in mutual coexistence with a large number of diverse microorganisms (microbiota) of which the largest population resides in the gastrointestinal tract, contributes to a number of physiological functions, and changes dynamically in response to the external environment. Unfavorable alterations in the microbiota (dysbiosis) are linked to various lifestyle and health conditions such as obesity, while correction of dysbiosis may carry important benefits. Therefore, our rapidly growing knowledge about the microbiota can hopefully guide novel preventive and therapeutic strategies. The impact of microbiota on the risk and development of digestive cancer and current attempts to modify the composition of microbiota are reviewed.***

Keywords: ***microbiota; microbiome; dysbiosis; carcinogenesis; colorectal cancer; hepatocellular carcinoma***

Magy Belorv Arch 2014; ***68:*** *46–55.*

Az emberi test és a vele együtt élő mikroorganizmusok összessége, amely mikrobióta néven vált ismeretessé, komplex ökoszisztémát képvisel. A mikrobióta számtalan módon kölcsönhatásban áll szervezetünkkel, és meghatározó szerepet játszik egészségben és betegségben egyaránt. Az emberi testben tartósan megtalálható mikroorganizmusok száma mintegy tízszerese a bennünket alkotó összes sejtek számának, míg a mikrobiótában foglalt genetikai állomány (mikrobiom) több mint 100-szorosan meghaladja a gazdaszervezet DNS-tartalmát.[32, 74] A mikrobióta nemcsak baktériumokból áll, hanem annak részét alkotják különböző archeobaktériumok, gombák, protozoonok és vírusok is.[58]

A humán mikrobiótáról alkotott ismereteink az elmúlt néhány évben látványosan fejlődtek. Az ismert baktériumfajok túlnyomó többsége hagyományosan nem tenyészthető, azonban az ún. „high throughput next generation sequencing" eljárások segítségével mára már számos mikrobióta populáció kollektív genetikai információját (metagenom) sikerült feltárni.[4, 52] Mindez lehetővé teszi a bennünk lakozó mikroorganizmusok funkciójának és a humán betegségekkel való kapcsolatuknak a megismerését. Összefoglalásunkban ismertetésre kerülnek azok a kísérletes, klinikai és epidemiológiai eredmények, amelyek segíthetik a humán mikrobióta emésztőszervi rákok patogenezisében játszott szerepének jobb megértését, valamint reményt adnak új és hatékony módszerek kialakítására ezen betegségek megelőzésében és hatékony kezelésében.

A tápcsatorna-mikrobióta élettani jelentősége

A mikrobióta az emberi szervezet számára igen fontos környezeti tényező, amely homeosztatikus egyensúly esetén (eubiózis) segíti a sikeres adaptációt és az élettani folyamatok érvényre jutását, míg a mikrobióta összetételének kóros változása (diszbiózis), valamint a szervezettel való szimbiotikus kapcsolatának megbomlása számos betegség patogenezisének kiindulópontja lehet.[59, 68] A humán mikrobióta 99%-a a tápcsatornában

található. A tápcsatorna a szülés során kolonizálódik, és ez a folyamat több mint 1000 különböző baktériumfaj megtelepedését eredményezi.[8, 52] A tápcsatornamikrobióta (régebbi nevén bélflóra) számos élettani folyamatban alapvetően fontos szerepet játszik, így például az emberi szervezet számára amúgy emészthetetlen szénhidrátok (rostok) hozzáférhetővé tételében, egyes vitaminok (pl. B és K) termelésében, a veleszületett és adaptív immunitásban, valamint a bélnyálkahártya barrierfunkciójának biztosításában.[8, 35]

A szájüreg jelentős és változatos összetételű mikrobiótával rendelkezik.[66] Ezzel szemben a nyelőcső, gyomor és a proximális vékonybél a tápcsatorna baktériumok által legkevésbé lakott szakaszai, amit magyaráz az erőteljes perisztaltikus hullámok, a gyomorban uralkodó alacsony pH, valamint a duodenumból visszaáramló epe hatása.[66] Ennek megfelelően az egészséges gyomorban a csíraszám nem több mint 10–1000 CFU (colony forming units)/g. Fontos azonban megemlíteni, hogy hypochlorhydria esetén (ami gyakran társul a *Helicobacter pylori* által okozott idült gastritishez) számos organizmust leírtak a gyomorban, amelyek patogenetikai szerepe valószínűsíthető.[76] A vastagbélben található mikroorganizmusok száma sok nagyságrenddel nagyobb (10^{10}–10^{12} CFU/g), és tömegét tekintve ez a populáció a humán mikrobióta legjelentősebb komponense.[46, 64] A vastagbél-mikrobióta mintegy 2/3-át a Gram-pozitív *Firmicutes* (pl. *Clostridium, Ruminococcus, Lactobacillus*) és *Actinobacteria* (pl. *Bifidobacterium*) törzsek alkotják, míg további része zömmel a Gram-negatív *Bacteroidetes* (pl. *Bacteroides, Fusobacterium*) és *Proteobacteria* (pl. *Enterobacteriaceae*) törzsekből kerül ki.[44, 67]

Elég egy pillantást vetni a vastagbél-baktériumflóra kladogramjára, hogy megértsük annak hihetetlen diverzitását.[1, 78] Ennek a komplexitásnak a rendszerbiológiai megközelítése máris számos izgalmas felfedezést eredményezett. Metagenomikus analízissel a mikrobiótát alkotó baktériumok jelenléte és relatív mennyisége alapján legalább három fő enterotípust sikerült megkülönböztetni, amelyekben a *Bacteroides, Prevotella* vagy *Ruminococcus* törzsek dominálnak.[4] Az egyes baktériumok által reprezentált bioszintetikus és egyéb funkciók szerinti rendszerezés alapján számos baktériumfaj elenyészően csekély jelenléte ellenére fontos feladatokat lát el, ami azt igazolja, hogy pusztán a baktériumok relatív mennyiségén alapuló analízis nem elégséges a mikrobióta biológiai jelentőségének tisztázásához.[4]

A humán mikrobióta szerepének jobb megértését több tényező nehezíti. A mikrobióta összetétele nemcsak egyénről egyénre, hanem sokszor egy személyen belül is hétről hétre, sőt akár napról napra drámaian változik, és azt számos külső környezeti tényező befolyásolhatja.[17] Egy másik probléma, hogy a vastagbélben a mikroorganizmusok vagy a nyálkahártyához asszociáltan (adherens) vagy luminálisan (a széklet-ben) helyezkednek el.[24] Az adherens mikroorganizmusok zömmel mentesek a perisztaltikus hullámok sodró hatásától, és sokkal inkább kölcsönhatásban vannak a vastagbél-nyálkahártya sejtjeivel, ami markánsabb biológiai szerepükre utalhat. Az adherens és a széklet-ben található mikrobióta összetétele jelentősen eltér egymástól.[66] Az eddigi tanulmányok túlnyomó része ugyanakkor a luminális csoporttal kapcsolatos, hiszen az adherens mikrobióta tanulmányozásához általában endoszkópos biopsziás anyagra van szükség, míg a széklettel folyamatosan kiürülő baktériumok vizsgálata egyszerűbben kivitelezhető.[36]

A mikrobióta jellemzése a tápcsatorna rákos betegségeiben

Ismert patogenetikai kapcsolatok

Klasszikus ismereteink szerint a bélflóra egyes baktériumai specifikus szerepet játszhatnak a daganatos betegségek patogenezisében. A mikrobióta összetevői és az emésztőszervi rákok között számos ilyen összefüggést írtak le. Közismert a *H. pylori* és a gyomorrák patogenetikai viszonya, amelynek hátterében azonban felvethető, hogy a carcinogen hatású nitrát anyagcseretermékek felszabadulását okozó egyéb baktériumok jóval nagyobb számban találhatók a hypochlorhydriás gyomorban.[63] Ezt a feltevést alátámasztja az a megfigyelés, hogy *H. pylori* fertőzéssel kevesebb tumor keletkezik a csíramentes környezetben nevelt (germ-free) kísérleti állatok gyomrában.[38] További specifikus példákkal szolgál a *H. pylori* és a MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma, az epehólyagrák és a *Salmonella* kapcsolata, valamint a *Streptococcus bovis* (újabb rendszertani nevén *Str. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*) keringésbe történő transzlokációjának ismert társulása a vastagbélrákkal.[60, 62] Az *Escherichia coli* által termelt colibactin rákkeltő hatását támasztja alá az a megfigyelés, miszerint a colibactint kódoló gén kiiktatása jelentős mértékben csökkenti a kémiai carcinogenesist.[3] Végül pedig megemlíthető a *Bacteroides fragilis* által termelt toxin (fragilizin), hiszen ez a cinkfüggő metalloproteáz enzim semlegesíti a tumorszuppresszor E-kadherint, és a Myc onkogén fokozott aktiválódásához vezet.[60]

Diszbiózis és carcinogenesis

A mikrobióta funkcionális megközelítése azt sugallja, hogy a fentebb említett specifikus példákkal szemben a mikroorganizmusok együttes hatása alapvető a homeosztázis fennmaradásához, míg a potenciálisan protektív és patogén baktériumok egyensúlyának megbomlása, vagyis a diszbiózis segítheti a rákképződést. Valóban úgy tűnik, hogy a diverzitás mértéke fontosabb jellemzője a mikrobiótának obesitasban, gyulladásos bélbetegségben vagy vastagbélrákban, mint egyes specifikus fajok jelenléte vagy hiánya.[27, 33, 39, 56] Így tehát a mikrobióta egyes betegségekhez társuló

„konzorciumainak” és azok mintázatainak jobb megismerése és módosítása kritikus eleme lehet a sikeres megelőző, illetve gyógyító stratégiáknak. Bár ez a megközelítés nyilvánvalóan bonyolultabb és nehezebb, mint egy adott baktériumfaj patogenitását bizonyítani, a rendszerbiológia és hálózatmedicina egyre inkább képes megbirkózni hasonló feladatokkal.[10, 51]

Természetesen a rákkal együtt járó diszbiózis diagnózisa önmagában nem elégséges ahhoz, hogy egyértelmű ok-okozati összefüggést állapíthassunk meg a mikrobióta változásai és a rákképződés között. A kutatásokban fontos szerepet játszik a gnotobiotikus modell, aminek lényege ismert összetételű mikrobióta fenntartása csíramentes (germ-free) környezetben nevelt kísérleti állatokban, majd a beavatkozások hatásának monitorozása és összehasonlítása a konvencionális csoporttal. Érdekes módon, germ-free állatokban vagy a mikrobióta antibiotikumokkal történő manipulálása során sokszor csökken a kémiai szerekkel indukált tumorképződés mértéke, ugyanakkor germ-free egerek **repopulálása** tumoros állatokból származó mikrobiótával szignifikánsan gyorsítja a tumorképződést ahhoz képest, amikor a restitúció egészséges mikrobiótával történik.[83] Fontos megfigyelés továbbá, hogy a germ-free egerek magasabb kalóriafelvételük ellenére jóval soványabbak maradnak.[7] Innen származik az alább részletezendő felismerés, miszerint a mikrobióta növelheti a táplálékban rejlő energia hasznosításának mértékét, és hozzájárulhat a testsúlyfelesleg és obesitas kialakulásához, ami ismerten több proonkogén mechanizmus kiindulópontja lehet.

A mikrobióta és a vastagbélrák

A vastagbélrák az emberiség harmadik leggyakoribb malignus daganata.[34] A vastagbélben található jelentős méretű és heterogén bélflórának valószínűleg szerepe van abban, hogy a vastagbélben a malignus daganatképződés jóval gyakoribb, mint pl. a vékonybélben, ahol a mikrobióta mérete azzal összehasonlítva elenyésző. Széles körben elfogadott, hogy a vastagbél idült gyulladása hajlamosít a rákképződésre.[31, 57] Jelenlegi tudásunk szerint a mikrobióta változásai nem elhanyagolható mértékben hozzájárulnak a gyulladás kialakulásához és fenntartásához, ami közvetett módon a mikrobióta vastagbélrákban játszott szerepét is bizonyítja.[30]

Több adat utal arra, hogy a mikrobióta összetétele jelentősen megváltozik vastagbélrákos betegekben. Egy kínai munkacsoport 20 vastagbélrákban szenvedő és 20 egészséges egyén mikrobiótájának filogenetikai összehasonlítása során azt találta, hogy a rákos betegek mikrobiótája számos ponton különbözik a kontrolltól, beleértve a potenciálisan patogén *Fusobacterium* és *Campylobacter* túlsúlyát és a butiráttermelő *Faecalibacterium* és *Roseburia* viszonylagos hiányát.[78] Hasonló megállapításra jutottak amerikai szerzők 47 vastagbélrákos beteg és 94 kontroll egyén mikrobiótájának taxonómiai vizsgálata során.[1] A diverzitás mértéke jócskán csökken a vastagbélrákos csoportban, és megcsappan a Gram-pozitív, rostemésztő *Clostridia* jelenléte, míg viszonylagos többségbe kerülnek a Gram-negatív, proinflammatorikus *Fusobacterium* és *Porphyromonas* nemzetség tagjai.[1] Az adherens mikroorganizmusok vizsgálata is rendkívül érdekes eredményekre vezetett. A tumoros vastagbélszövetet kolonizáló mikroorganizmusok összetétele jelentősen különbözik a szomszédos, nem tumoros bélszövetben látottaktól. Meglepő módon a tumorszövet közvetlen szomszédságából kiszorulnak az *Enterobacteria* képviselői, és túlsúlyra jutnak egyes probiotikus baktériumok (pl. *Roseburia* és *Faecalibacterium*), ami feltételezések szerint inkább következménye, semmint oka a tumorszövet metabolikus átprogramozásának és a Warburg-effektussal (aerob glikolízis) együtt járó mikrokörnyezetnek.[40] Bár a diszbiózisból fakadó folyamatok teljes megértése további kutatást igényel, a változások patogenetikai szerepét alátámasztják azok az állatkísérletes megfigyelések, miszerint a bélgyulladás és a vastagbéltumorok iránti fogékonyság átvihető diszbiotikus mikrobióta segítségével.[20] Reménytkeltőek továbbá azok az adatok, miszerint az eddig feltérképezett változások segíthetik mikrobióta-alapú biomarkerek kifejlesztését a korai stádiumú vastagbélrák felfedezésére és időben történő kezelésére.[78, 84]

A mikrobióta és a hepatocellularis carcinoma

Jelenlegi ismereteink szerint a májszövetben nem találhatók kommenzális mikroorganizmusok, ám a tápcsatorna mikrobiótájának közvetett módon számottevő befolyása lehet a máj betegségeire, ideértve a malignus daganatok kialakulását. Ismert a kapcsolat az obesitasszal társuló diszbiózis és zsírmájbetegség között. A kórosan fokozott bélpermeabilitásnak tulajdonított endotoxinaemia, amelynek következtében magasabb LPS-szintekkel társultan jelentős mértékű hepatocellularis károsodás jöhet létre a patogén felismerési mechanizmusok aktiválódásával.[79] További adatok szerint a mikrobióta egyes elemeinek transzlokációjához társuló fokozott TLR4 jelátvitel gyorsítja a hepatocellularis carcinoma növekedési ütemét, míg a bélflóra kiirtása a hepatocarcinogenesis folyamatát jelentősen meglassítja.[22]

A bélflóra szerepére utalnak azok a kísérletek is, amelyekben parenteralisan adagolt aflatoxin B1 által indukált májtumorok növekedését jelentősen serkentette, ha egyúttal a kísérleti egereket *Helicobacter hepaticus* infekciónak tették ki.[28] Érdekes módon a *H. hepaticus* mindvégig a coecumban maradt, transzlokáció vagy hepatitis jelei nélkül, azonban a Wnt/β-katenin jelátviteli útvonal aktiválódott, és meggyengült a károsodott sejtek eltakarítása a májszövetben. A jelek szerint tehát a mikrobióta egyetlen elemének hozzáadása képes befolyásolni a májrák biológiai lefolyását.[28]

Egy nemrégiben megjelent tanulmányban a 7,12-

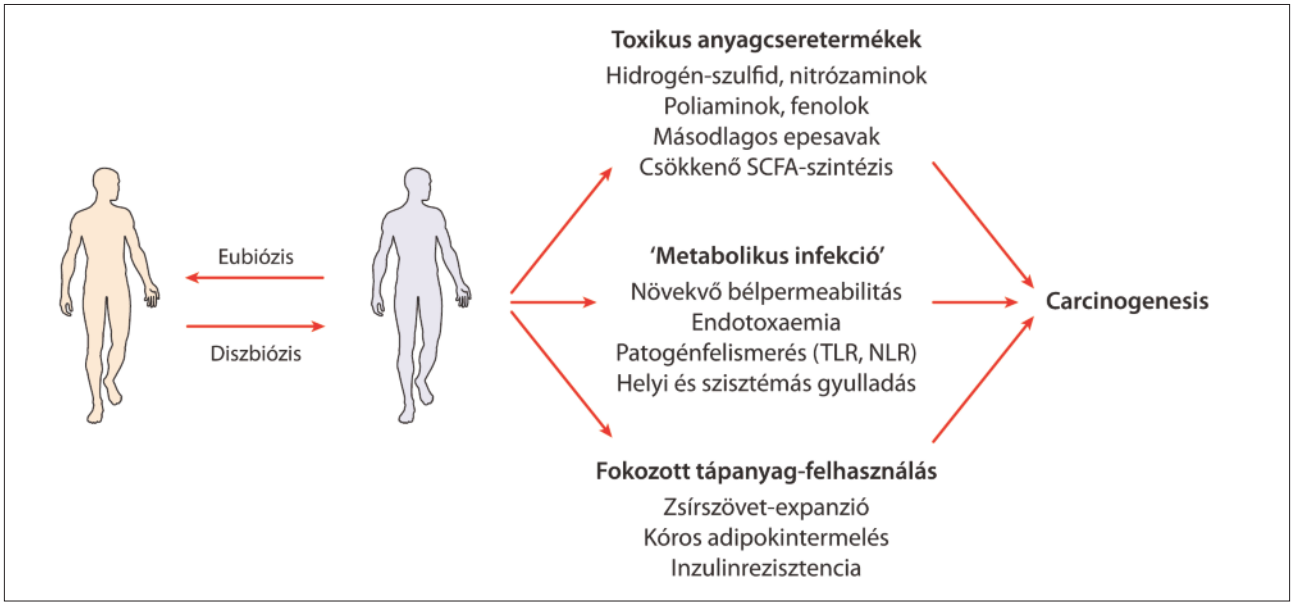
dimetilbenzantracén segítségével sokkal több és nagyobb májtumort sikerült indukálni, ha a kísérleti egerek egyúttal magas zsírtartalmú étrendet kaptak.[81] Komplex antibiotikumok hatására jelentősen csökkent a májtumorok száma, és ez a hatás reprodukálható volt pusztán a Gram-pozitív baktériumok kiölésével (vancomycin). A zsírdús étrenden tartott állatokban a vastagbél-mikrobióta részletesebb vizsgálata *Firmicutes* túlsúlyt mutatott, beleértve a *Clostridium* törzset, ami jelentős egy másodlagos epesav, a dezoxikólsav szintézisében. A dezoxikólsavnak szerepet tulajdonítanak a hepatocarcinogenesisben, amit alátámaszt, hogy ebben a kísérleti modellben a dezoxikólsav szintézisének és felszívódásának megakadályozása nagyrészt kivédi a májtumorok képződését.[81] Megemlíthető, hogy a dezoxikólsav nemcsak a májban, hanem a vastagbélben és nyelőcsőben is fokozza a malignus daganatok kialakulását, és így ez a mechanizmus egyik alapja lehet az obesitasban észlelt általánosan nagyobb rákképződés iránti fogékonyságnak.[48, 80]

A mikrobióta kölcsönhatásai a rákképződés mechanizmusaival

Amint a fenti példákból is látható, a mikrobióta számos úton befolyásolhatja a gazdaszervezet kockázatát a rákképződésre. Ezek a folyamatok alapvetően három fő mechanizmus köré csoportosíthatóak *(1. ábra)*. Először, a mikrobióta anyagcseréje számos olyan molekulát eredményez, amelyek védő- vagy toxikus hatást fejthetnek ki közvetlenül a tápcsatornában vagy távolhatások révén az egész szervezetben. Másodszor, a mikrobióta helyi vagy szisztémás gyulladást okozhat a bélnyálkahártya barrierfunkciójának károsításával, valamint a testidegen molekuláris struktúrák felismerésére szakosodott, veleszületett immunitás aktiválásával. Harmadszor, a mikrobióta befolyásolja a tápanyag-hasznosítás mértékét, és ezzel a gazdaszervezet energia-háztartását. Ezeket a folyamatokat a környezeti változások (étrend, stressz, utazás, fertőzés, gyógyszerek stb.) felerősíthetik vagy gyengíthetik aszerint, hogy a mikrobióta összetétele kedvező vagy kedvezőtlen irányba változik.

A mikrobióta anyagcseretermékek szerepe

A vastagbél baktériumai az emberi szervezet számára emészthetetlen rostokat fermentálják, amelynek eredményeképpen rövid szénláncú zsírsavak (short-chain fatty acids, SCFA) szabadulnak fel. Az így képződő acetát, propionát és különösen a butirát (vajsav) a bélnyálkahártya-sejtek energiaszükségletének több mint 70%-át fedezik, és számos kedvező biológiai hatásuk van.[55] A baktériumtörzsek közül elsősorban a *Firmicutes* és az *Actinobacteria* érzékelik az étrendben történő változásokat, mivel ezek a baktériumok zömmel szénhidrátok fermentálásából nyerik az energiát, és emiatt alacsony szénhidráttartalmú diéta során megcsappan a számuk. Ezzel párhuzamosan az állati eredetű fehérjékben és zsírokban gazdag étrend a *Bacteroides* szaporodásának kedvez. Továbbá, míg szénhidrátdús diéta esetében változatos a mikrobióta összetétele, addig a fehérjében és zsírban gazdag étrend fogyasztása esetén jóval szegényesebb a genetikai diver-



1. ábra. Diszbiózis és carcinogenesis. A humán mikrobióta összetételének és funkciójának kóros változása révén a rákképződéssel összefüggésbe hozott mechanizmusok

SCFA: rövid szénláncú zsírsavak (short-chain fatty acids); TLR: Toll-like receptor; NLR: Nod-like receptor

zitás.[39] Bár a klinikai és epidemiológiai adatok némiképpen ellentmondásosak, újabb adatok megerősítik a diétás rostfogyasztás és a vastagbélrák rizikója közötti negatív összefüggést.[6] SCFA hatására csökken a proinflammatorikus citokinek termelése, és aktiválódnak a gyulladást szabályozó Treg sejtek, mindez pedig a sejtproliferációs jelátviteli utak gátlásához, valamint az apoptózis erősödéséhez vezet, ezáltal csökkentve a rákképződést.[39]

Az SCFA szerepével kapcsolatosan rendkívül érdekes mechanizmusra hívta fel a figyelmet egy nemrégiben megjelent közlemény. A szerzők a jól ismert azoximetán/dextrán nátrium-szulfát kémiai carcinogenesis modell segítségével vastagbéltumorokat indukáltak egerekben, és vizsgálták, hogy vajon a magas rosttartalmú étrend segít-e kivédeni a daganatképződést. Azt találták, hogy azokban a gnotobiotikus állatokban, amelyeket egy vajsavtermelő baktériummal (*Butyrivibrio fibrosolvens*) kolonizáltak, markánsan érvényesült a rostgazdag diéta protektív hatása.[23] A megfigyelések hátterében a butirátnak a hiszton-deacetiláz enzimet gátló hatása valószínűsíthető, mivel a ráksejtekben a Warburg-effektus eredményeképpen a butirát mitokondriális felhasználása korlátozott, és a jelentősen felszaporodó butirát ezáltal csökkenti a rákképződés folyamatát.[61] Érdekes megfigyelés ugyanakkor, hogy vastagbélrákos betegekben a mikrobióta kevesebb butirátot termel.[11, 75]

Míg a szénhidrátdús diétának az SCFA-termelés révén előnyös hatásai vannak, az étrend magas fehérjetartalma kedvezőtlen mikrobióta-anyagcserefolyamatokat eredményezhet. Számos *Bacteroides, Proteobacteria* és néhány *Firmicutes* baktériumfaj az aminosavak fermentálásával bioaktív fenolokat (pl. *p*-krezol), *N*-nitrozo-vegyületeket (pl. nitrózamin) és poliaminokat (pl. putreszcin, spermidin) produkál, amelyek carcinogenitasa alkiláló hatásuk és oxidatív stressz okozása révén közismert. Ezzel egybevágóan a vörös húsok nagy mennyiségben való fogyasztása növeli a vastagbélrákra való hajlamot.[45] További, potenciálisan káros mikrobióta-anyagcseretermék a hidrogén-szulfid, ami toxikus a bélnyálkahártya sejtjeire, és azok barrierfunkcióját károsítva serkenti a gyulladást.[5, 55] Ezzel kapcsolatban megemlíthető, hogy a hidrogén-szulfid detoxifikálása vastagbélrákos betegekben csökkent mértékű.[53]

A magas zsírtartalmú diéta további hatása, hogy jelentősen fokozza az epesavak szekrécióját, és ezzel is hozzájárulhat a mikrobióta összetételének változásához. Míg az epesavak túlnyomó többsége visszakerül a keringésbe az ileumban zajló enterohepaticus recirkuláció révén, a teljes epesavmennyiség kb. 1-2%-a a terminális ileumba és a vastagbélbe jut, ahol a bakteriális 7α-dehidroxiláció révén másodlagos epesavakká (dezoxikólsav és litokólsav) alakul.[39] A másodlagos epesavak fokozzák a szabadgyök-képződést és oxidatív stresszt okoznak, ami növeli a mutációk és egyéb DNS-károsodás mértékét, és hozzájárul a vastagbélrák kialakulásához.[12, 60] Az epesavak carcinogen szerepét valószínűsítették a vastagbélrákon túlmenően egyéb szervek, így a gyomor, a máj és az endometrium rákos folyamataiban.[70]

A mikrobióta és a gyulladás

Az emberi szervezet és a mikrobióta együttélésének szigorú szabályai vannak. A gazdaszervezet hatékony módszerekkel féken tartja a különböző régiókban megtelepedett mikroorganizmusokat. Az egészséges állapotra jellemző hasznos (vagy legalábbis megtűrt) együttélés fenntartása érdekében a szervezet számos strukturális mechanizmust alakított ki a mikroorganizmusok féken tartása és nemkívánatos transzlokációjuk vagy inváziójuk elkerülése végett.[41] Ezek közül fontosak a nyálkahártya paracelluláris zárószerkezetei (pl. a zonula occludens), maga a nyákréteg, valamint az antibakteriális peptidek és az A típusú immunoglobulin tápcsatornába történő szekréciója.[27] Amikor a mikrobióta összetétele kedvezőtlen irányban változik és a védelmi mechanizmusok ezzel párhuzamosan meggyengülnek, aktiválódik a veleszületett immunrendszer, és megindul a gyulladásos folyamat, amely idővel a szervezet megbetegedéséhez, így akár rákképződéshez vezethet.

A veleszületett immunitás alapvető feladata, hogy a szervezet számára idegen és veszélyesnek ítélt molekulákat felismerje, és azokat ártalmatlanná tegye.[42] Ezt a védekező rendszert számos, a mikroorganizmusok felszínén vagy belsejében található szerkezeti motívum, ún. MAMP (microorganism-associated molecular pattern) képes aktiválni. A különböző patogén molekuláris mintázatok felismerésében részt vevő mechanizmusok két kiemelkedő tagja a Toll-like receptor (TLR) és a Nod-like receptor (NLR) család. Míg a TLR4 sejtfelszíni receptort elsősorban a Gram-negatív baktériumok falában lévő endotoxin (lipopoliszaccharid, LPS) aktiválja, a TLR2 receptor a bakteriális peptidoglikán és *lipoteichoic* sav felismeréséért felelős.[59] A TLR által aktivált jelátviteli útvonalak (pl. NF-κB és STAT3) egyik fontos hatása a sejtek túlélésének és proliferációjának serkentése.[56] Az NLR család legismertebb tagja a NOD2 receptor, amelynek funkciózavara ismert Crohn-betegségben, és így közvetve szerepet kap a vastagbélrák iránti nagyobb rizikóban.[18] A NLRP6 szintén fontos feladatot lát el a bél gyulladásos és onkogén folyamatainak mérséklésében az ún. inflammaszómán keresztül. Az inflammaszóma egy makromolekuláris komplex, és a kiindulópontja több fontos intracelluláris jelátviteli útvonalnak, amelyek gátolják a gyulladást, és segítik a bélnyálkahártya homeosztázisát.[19] Kísérleti adatok szerint a TLR és NLR család tagjainak genetikai módosításán alapuló állatmodellekben jelentősen megváltozik a mikrobióta összetétele, és gyakoribb a kémiai úton indukált colitis és vastagbélrák, ami támogatja a patogénfelismerő receptorok szerepét a rákképződésben.[25, 59]

A mikrobióta hatása a tápanyaghasznosításban

A napjainkban aggasztó méreteket öltő obesitas és a vele társuló betegségek (pl. kettes típusú diabetes) szerepe egyre nyilvánvalóbb a rosszindulatú daganatok kialakulásában, mint ezt számos statisztika mutatja az emlő, az endometrium, a prosztata, a vese és az emésztőrendszer számos daganatának esetében.[13, 15, 43, 54, 77] Ismert tény, hogy a tartósan magas zsírtartalmú étrend a keringő LPS mennyiségének megtöbbszöröződéséhez vezet, és szisztémás gyulladást okoz.[16, 21, 26] Mai tudásunk szerint mindebben alapvető szerepe van az étrend által változó összetételű mikrobiótának, és egyes kutatók odáig mennek, hogy egyenesen „metabolikus infekcióról" beszélnek, hiszen a bélflórának az obesitashoz társuló változásai szerepet játszanak az egész szervezetre kiterjedő, lappangó gyulladás, és az azzal együtt kialakuló inzulinrezisztencia kialakulásában és fenntartásában.[14]

Obesitasban mind a mikrobióta összetétele, mind annak funkciója jelentősen megváltozik. Többen leírták, hogy zsírdús diétán és obesitasban megnövekszik a *Firmicutes* és csökken a *Bacteroides* fajok száma, és a mikrobióta diverzitása összességében csökken.[37, 72] Így kevesebb a gyulladásellenes hatásairól ismert *Bifidobacterium* és a *Faecalibacterium prausnitzii*, míg nagyobb számban van jelen a *Staphylococcus aureus*.[29, 47, 73] A zsírdús étrenddel és obesitasszal társult magasabb *Firmicutes/Bacteroides* arány jelentősége azonban vitatott marad. Így pl. Arumugam és munkatársai nem találtak összefüggést a testtömegindex és a *Firmicutes/Bacteroides* arány között, viszont a *Bacteroides* enterotípus dominanciáját figyelték meg azokban, akik sok állati fehérjét és zsiradékot fogyasztanak.[4] További vizsgálatok remélhetőleg tisztázzák majd ezeket az ellentmondásokat.

Amellett, hogy a vastagbél-mikrobióta étrenddel kapcsolatos számottevő változásai szerepet játszhatnak a bélnyálkahártya permeabilitásának növekedésében és a gyulladásos folyamatok indukálásában, a mikrobióta meglepő módon befolyásolja a gazdaszervezet energiaháztartását is azáltal, hogy növeli a tápanyag-felhasználás hatékonyságát és a kalóriabevitel mérlegét. Az első ezzel kapcsolatos megfigyelések genetikailag elhízott, leptindeficiens (*ob/ob*) egerekben történtek.[71] A kontrollhoz képest *ob/ob* egerekben a vastagbél-mikrobióta magasabb *Firmicutes/Bacteroides* arányt mutatott, és ezekben az állatokban szignifikánsan több SCFA termelődött a vastagbélben, míg a széklettel ürülő SCFA-tartalom kisebb volt. Még fontosabb megfigyelés talán, hogy a kövér egerek bélflórájának átvitele képes volt a kontroll állatokban ezeket a változásokat reprodukálni.[71]

A mikrobióta további mechanizmusok révén is növelheti az obesitasszal összefüggő rákképződés esélyét. Tekintve az SCFA számos értékes biológiai hatását az emésztőrendszer különböző folyamatainak szabályozásában, diszbiózis és csökkenő SCFA-szintek esetén a gazdaszervezet anyagcsere-folyamatai kedvezőtlen irányba változhatnak. Így például az SCFA a peptid YY elválasztásának serkentésével gyorsítja a perisztaltikát és csökkenti a tápanyag-feldolgozás hatásfokát, valamint aktiválja az inkretinelválasztást és javítja az inzulinérzékenységet.[69] Végül, de nem utolsósorban a mikrobióta obesitasszal járó változásai befolyásolják a perifériás zsírszövet zsírtároló kapacitását. A bélnyálkahártya által termelt FIAF (fasting-induced adipose factor) a lipoproteinlipáz gátlása révén megakadályozza a trigliceridek zsírszövetbe történő felvételét, diszbiózisban viszont károsodik a FIAF szabályozó mechanizmusa és növekszik a perifériés zsírtárolás.[9]

A mikrobióta módosítása a rák megelőzésében

Tekintve, hogy a mikrobióta változásai szoros összefüggést mutatnak az emésztőrendszer rákos megbetegedéseivel, a mikrobióta befolyásolása ígéretes stratégia lehet a malignus daganatok megelőzésére és kezelésére. Kézenfekvőnek látszik az étrend megváltoztatása, hiszen ez a beavatkozás a vastagbél-mikrobióta nagyobb diverzitását és a biológiailag kedvező baktériumfajták szaporodását ereményezheti, ha a növényi eredetű táplálékokat és elsősorban a komplex, fel nem szívódó szénhidrátok bevitelét az állati fehérjék és zsiradékok rovására növeljük.[27, 56] Míg az előbbi étrend elősegíti a *Prevotella* enterotípus térnyerését, az utóbbi, jellegzetesen a fejlett társadalmakban elterjedt, „nyugati" táplálkozás a *Bacteroides* enterotípusnak kedvez.[69] Bár a végső konklúzió még várat magára, a mikrobiótákkal kapcsolatos adatok a rostfogyasztás fontosságát igazolják. Nagyobb rosttartalom egyrészt segítheti a vastagbéltartalom gyorsabb ürülését, és ezáltal rövidíti a székletben található carcinogen anyagok és a bélnyálkahártya kölcsönhatását, másrészt a fentebb mondottak alapján egyértelmű, hogy a rostok emésztése által termelt SCFA számos, biológiailag kedvező hatással rendelkezik.

A mikrobióta módosításának másik módja a prebiotikumok, probiotikumok és szinbiotikumok fogyasztása. Ennek a területnek a szakmai és ismeretterjesztő irodalma egyaránt rendkívül kiterjedt, bár az egyes termékek haszna nem mindig bizonyított, és számos kérdés vár megválaszolásra.[27, 62] Prebiotikumoknak nevezzük azokat az emberi szervezet által nem emészthető tápanyagokat, amelyek egyes baktériumfajok növekedését szelektíven serkenteni képesek, és így hozzájárulnak a mikrobióta összetételének változtatásához. A búzakorpa mellett leggyakrabban alkalmazott prebiotikumok az inulin, laktulóz, oligofruktóz, arabinoxilán és egyéb oligoszaccharidok. Probiotikumok azok az élő mikroorganizmusok, amelyek kontrollált fogyasztásával és a mikrobióta befolyásolásával reméljük elérni a kedvező hatást. Ismert probiotikumok a *Lactobacillus, Bifidobacteria, Streptococcus thermophilus*, valamint az élesztőgombák közé tartozó *Saccharomyces boulardii*.[62] Végül pedig a szinbiotikumok lé-

nyege, hogy azok kombinálják a pre- és probiotikumok hatásait. A biotikumok hatásának lemérése az emésztőszervi rákok megelőzésében nem könnyű feladat, hiszen tartós alkalmazásra, sokszor hosszú évekre van szükség, hogy a várt előnyt észlelni tudjuk. Így például egy olasz tanulmány több mint 45 000 önkéntes 12 éven át történő követésével azt találta, hogy a rendszeres nagymértékű joghurtfogyasztás (*Str. thermophilus* és *L. delbrueckii*) szignifikánsan csökkentette a vastagbélrák incidenciáját.[49]

A mikrobióta manipulációjának leghatásosabb módja a széklettranszplantáció (fecal microbiota transplantation). Az egyre szélesebb körben polgárjogot nyerő széklettranszplantáció célja a vastagbélflóra újrateremtése egészséges donorok székletének enema, kolonoszkópos instilláció vagy nasogastricus szonda révén történő bejuttatásával.[2, 65] Legújabban a székletmikrobióta kapszulázott formában, szájon át történő fogyasztásra is forgalmazásra került.[82] Jelenleg a széklettranszplantáció FDA által elfogadott egyetlen javallata az egyéb kezelésekre nem javuló és visszatérő *Clostridium difficile* fertőzés. Ezekben a tradicionális módszerekkel gyógyíthatatlan esetekben a széklettranszplantáció szinte kivétel nélkül drámai javulást eredményez.[50] Tekintettel azonban a széklettranszplantáció számos nehézségére (pl. donorszelekció, potenciális fertőzés), ezt a hatásos, bár ellentmondásos technikát minden valószínűséggel újabbak váltják majd fel. A mikrobióta jobb megismerésével és a módszerek fejlődésével várható, hogy egy szép napon a probiotikumok mintájára a baktériumkonzorciumok precízen összeállított kombinációja a gyógyítás hétköznapi formájává válik.

Kitekintés

A mikrobióta kutatása hatalmas lendületet nyert az elmúlt évtized során. Ebben nem kis szerepe van a molekuláris biológia fejlődésének, hiszen a modern genetika eszközei nélkül kis töredékét ismertük csak annak a hihetetlenül komplex ökoszisztémának, amiben a sejtjeink számát sokszorosan meghaladó mikroorganizmusok együtt élnek velünk. Ma még a megértés kezdeti korát éljük, és csodálkozva figyeljük ennek a belső környezetnek a rejtélyeit, amiben az élettani és patológiás határa egyelőre bizonytalan, és viszonyunkat leginkább a „se veled, se nélküled” jellemzi. Elég azonban visszatekinteni az elmúlt 10 év tudományos fejlődésére, hogy bizakodva tekintsünk a mikrobióta titkainak feltárása elé.

Irodalom

1. **Ahn J, Sinha R, Pei Z, Dominianni C, Wu J, Shi J, Goedert JJ, Hayes RB, Yang L:** Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2013; **105:** 1907-1911.
2. **Aroniadis OC, Brandt LJ:** Intestinal microbiota and the efficacy of fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2014; **10:** 230-237.
3. **Arthur JC, Perez-Chanona E, Muhlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, Campbell BJ, Abujamel T, Dogan B, Rogers AB, Rhodes JM, Stintzi A, Simpson KW, Hansen JJ, Keku TO, Fodor AA, Jobin C:** Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. Science 2012; **338:** 120-123.
4. **Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Dore J, Meta HITC, Antolin M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariaz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Merieux A, Melo Minardi R, M'Rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P:** Enterotypes of the human gut microbiome. Nature 2011; **473:** 174-180.
5. **Attene-Ramos MS, Wagner ED, Gaskins HR, Plewa MJ:** Hydrogen sulfide induces direct radical-associated DNA damage. Mol Cancer Res 2007; **5:** 455-459.
6. **Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T:** Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ 2011; **343:** d6617.
7. **Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI:** The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; **101:** 15718-15723.
8. **Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI:** Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science 2005; **307:** 1915-1920.
9. **Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI:** Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; **104:** 979-984.
10. **Baffy G:** The impact of network medicine in gastroenterology and hepatology. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; **11:** 1240-1244.
11. **Balamurugan R, Rajendiran E, George S, Samuel GV:** Ramakrishna BS. Real-time polymerase chain reaction quantification of specific butyrate-producing bacteria, Desulfovibrio and Enterococcus faecalis in the feces of patients with colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol 2008; **23:** 1298-1303.
12. **Barrasa JI, Olmo N, Lizarbe MA, Turnay J:** Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. Toxicol In Vitro 2013; **27:** 964-977.
13. **Basen-Engquist K, Chang M:** Obesity and cancer risk: recent review and evidence. Curr Oncol Rep 2011; **13:** 71-76.
14. **Burcelin R:** Regulation of metabolism: a cross talk between gut microbiota and its human host. Physiology (Bethesda) 2012; **27:** 300-307.

15. **Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ:** Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003; **348:** 1625-1638.
16. **Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmee E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrieres J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R:** Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 2007; **56:** 1761-1772.
17. **Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, Berg-Lyons D, Gonzalez A, Stombaugh J, Knights D, Gajer P, Ravel J, Fierer N, Gordon JI, Knight R:** Moving pictures of the human microbiome. Genome Biol 2011; **12:** R50.
18. **Caruso R, Warner N, Inohara N, Nunez G:** NOD1 and NOD2: Signaling, Host Defense, and Inflammatory Disease. Immunity 2014; **41:** 898-908.
19. **Chen GY:** Role of Nlrp6 and Nlrp12 in the maintenance of intestinal homeostasis. Eur J Immunol 2014; **44:** 321-327.
20. **Couturier-Maillard A, Secher T, Rehman A, Normand S, De Arcangelis A, Haesler R, Huot L, Grandjean T, Bressenot A, Delanoye-Crespin A, Gaillot O, Schreiber S, Lemoine Y, Ryffel B, Hot D, Nunez G, Chen G, Rosenstiel P, Chamaillard M:** NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. J Clin Invest 2013; **123:** 700-711.
21. **Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher f M, Da Silva NF, Khanolkar M, Evans M, Harte AL, Kumar S:** Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; **292:** E740-747.
22. **Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, Caviglia JM, Khiabanian H, Adeyemi A, Bataller R, Lefkowitch JH, Bower M, Friedman R, Sartor RB, Rabadan R, Schwabe RF:** Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. Cancer Cell 2012; **21:** 504-516.
23. **Donohoe DR, Holley D, Collins LB, Montgomery SA, Whitmore AC, Hillhouse A, Curry KP, Renner SW, Greenwalt A, Ryan EP, Godfrey V, Heise MT, Threadgill DS, Han A, Swenberg JA, Threadgill DW, Bultman SJ:** A Gnotobiotic Mouse Model Demonstrates That Dietary Fiber Protects against Colorectal Tumorigenesis in a Microbiota- and Butyrate-Dependent Manner. Cancer Discov 2014; **4:** 1387-1397.
24. **Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA:** Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005; **308:** 1635-1638.
25. **Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, Peaper DR, Bertin J, Eisenbarth SC, Gordon JI, Flavell RA:** NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. Cell 2011; **145:** 745-757.
26. **Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ:** A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. Am J Clin Nutr 2007; **86:** 1286-1292.
27. **Everard A, Cani PD:** Diabetes, obesity and gut microbiota. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013; **27**: 73-83.
28. **Fox JG, Feng Y, Theve EJ, Raczynski AR, Fiala JL, Doernte AL, Williams M, McFaline JL, Essigmann JM, Schauer DB, Tannenbaum SR, Dedon PC, Weinman SA, Lemon SM, Fry RC, Rogers AB:** Gut microbes define liver cancer risk in mice exposed to chemical and viral transgenic hepatocarcinogens. Gut 2010; **59:** 88-97.
29. **Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Mariat D, Corthier G, Dore J, Henegar C, Rizkalla S, Clement K:** Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. Diabetes 2010; **59:** 3049-3057.
30. **Gagliani N, Hu B, Huber S, Elinav E, Flavell RA:** The fire within: microbes inflame tumors. Cell 2014; **157:** 776-783.
31. **Hartnett L, Egan LJ:** Inflammation, DNA methylation and colitis-associated cancer. Carcinogenesis 2012; **33:** 723-731.
32. **Hattori M, Taylor TD:** The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. DNA Res 2009; **16:** 1-12.
33. **Irrazabal T, Belcheva A, Girardin SE, Martin A, Philpott DJ:** The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer. Mol Cell 2014; **54:** 309-320.
34. **Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D:** Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; **61:** 69-90.
35. **Jones ML, Martoni CJ, Ganopolsky JG, Labbe A, Prakash S:** The human microbiome and bile acid metabolism: dysbiosis, dysmetabolism, disease and intervention. Expert Opin Biol Ther 2014; **14:** 467-482.
36. **Keku TO, Dulal S, Deveaux A, Jovov B, Han X:** The Gastrointestinal Microbiota and Colorectal Cancer. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2014:ajpgi 00360 02012.
37. **Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI:** Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; **102:** 11070-11075.
38. **Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, Muthupalani S, Taylor NS, Mobley M, Potter A, Varro A, Eibach D, Suerbaum S, Wang TC, Fox JG:** Lack of commensal flora in Helicobacter pylori-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. Gastroenterology 2011; **140:** 210-220.
39. **Louis P, Hold GL, Flint HJ:** The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. Nat Rev Microbiol 2014; **12:** 661-672.
40. **Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N, Peters WH, Roelofs R, Boleij A, Tjalsma H:** Towards the human colorectal cancer microbiome. PLoS One 2011; **6:** e20447.
41. **Matter K, Balda MS:** SnapShot: Epithelial tight junctions. Cell 2014; **157:** 992-992 e991.
42. **Medzhitov R:** Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature 2007; **449:** 819-826.
43. **Moller H, Mellemgaard A, Lindvig K, Olsen JH:** Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. Eur J Cancer 1994; **30A:** 344-350.
44. **Neish AS:** Microbes in gastrointestinal health and disease. Gastroenterology 2009; **136:** 65-80.
45. **Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E:** Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. Int J Cancer 2002; **98:** 241-256.
46. **O'Hara AM, Shanahan F:** The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep 2006; **7:** 688-693.

47. **O'Mahony D, Murphy S, Boileau T, Park J, O'Brien F, Groeger D, Konieczna P, Ziegler M, Scully P, Shanahan F, Kiely B, O'Mahony L:** Bifidobacterium animalis AHC7 protects against pathogen-induced NF-kappaB activation in vivo. BMC Immunol 2010; **11:** 63.
48. **Ou J, DeLany JP, Zhang M, Sharma S, O'Keefe SJ:** Association between low colonic short-chain fatty acids and high bile acids in high colon cancer risk populations. Nutr Cancer 2012; **64:** 34-40.
49. **Pala V, Sieri S, Berrino F, Vineis P, Sacerdote C, Palli D, Masala G, Panico S, Mattiello A, Tumino R, Giurdanella MC, Agnoli C, Grioni S, Krogh V:** Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. Int J Cancer 2011; **129:** 2712-2719.
50. **Pamer EG:** Fecal microbiota transplantation: effectiveness, complexities, and lingering concerns. Mucosal Immunol 2014; **7:** 210-214.
51. **Polytarchou C, Koukos G, Iliopoulos D:** Systems biology in inflammatory bowel diseases: ready for prime time. Curr Opin Gastroenterol 2014; **30:** 339-346.
52. **Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Dore J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Meta HITC, Bork P, Ehrlich SD, Wang J:** A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010; **464:** 59-65.
53. **Ramasamy S, Singh S, Taniere P, Langman MJ, Eggo MC:** Sulfide-detoxifying enzymes in the human colon are decreased in cancer and upregulated in differentiation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006; **291:** G288-296.
54. **Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M:** Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008; **371:** 569-578.
55. **Roediger WE:** Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. Gut 1980; **21:** 793-798.
56. **Rogers CJ, Prabhu KS, Vijay-Kumar M:** The microbiome and obesity-an established risk for certain types of cancer. Cancer J 2014; **20:** 176-180.
57. **Rogler G:** Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. Cancer Lett 2014; **345:** 235-241.
58. **Savage DC:** Microbial ecology of the gastrointestinal tract. Annu Rev Microbiol 1977; **31:** 107-133.
59. **Schwabe RF, Jobin C:** The microbiome and cancer. Nat Rev Cancer 2013; **13:** 800-812.
60. **Sears CL, Garrett WS:** Microbes, microbiota, and colon cancer. Cell Host Microbe 2014; **15:** 317-328.
61. **Sebastian C, Mostoslavsky R:** Untangling the fiber yarn: butyrate feeds warburg to suppress colorectal cancer. Cancer Discov 2014; **4:** 1368-1370.
62. **Serban DE:** Gastrointestinal cancers: influence of gut microbiota, probiotics and prebiotics. Cancer Lett 2014; **345:** 258-270.
63. **Sheh A, Fox JG:** The role of the gastrointestinal microbiome in Helicobacter pylori pathogenesis. Gut Microbes 2013; **4:** 505-531.
64. **Simon GL, Gorbach SL:** Intestinal flora in health and disease. Gastroenterology 1984; **86:** 174-193.
65. **Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M:** Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. Gastroenterology 2013; **145:** 946-953.
66. **Stearns JC, Lynch MD, Senadheera DB, Tenenbaum HC, Goldberg MB, Cvitkovitch DG, Croitoru K, Moreno-Hagelsieb G, Neufeld JD:** Bacterial biogeography of the human digestive tract. Sci Rep 2011; **1:** 170.
67. **Tap J, Mondot S, Levenez F, Pelletier E, Caron C, Furet JP, Ugarte E, Munoz-Tamayo R, Paslier DL, Nalin R, Dore J, Leclerc M:** Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. Environ Microbiol 2009; **11:** 2574-2584.
68. **Tilg H, Kaser A:** Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. J Clin Invest 2011; **121:** 2126-2132.
69. **Tilg H, Moschen AR:** Microbiota and diabetes: an evolving relationship. Gut 2014; **63:** 1513-1521.
70. **Tsuei J, Chau T, Mills D, Wan YJ:** Bile acid dysregulation, gut dysbiosis, and gastrointestinal cancer. Exp Biol Med (Maywood) 2014; **239:** 1489-1504.
71. **Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI:** An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature 2006; **444:** 1027-1031.
72. **Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI:** The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. Sci Transl Med 2009; **1:** 6ra14.
73. **Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stroes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M:** Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology 2012; **143:** 913-916 e917.
74. **Weinstock GM:** Genomic approaches to studying the human microbiota. Nature 2012; **489:** 250-256.
75. **Weir TL, Manter DK, Sheflin AM, Barnett BA, Heuberger AL, Ryan EP:** Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults. PLoS One 2013; **8:** e70803.
76. **Williams C, McColl KE:** Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther 2006; **23:** 3-10.
77. **Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyren O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Adam HO:** A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). Cancer Causes Control 2001; **12:** 13-21.
78. **Wu N, Yang X, Zhang R, Li J, Xiao X, Hu Y, Chen Y, Yang F, Lu N, Wang Z, Luan C, Liu Y, Wang B, Xiang C, Wang Y, Zhao F, Gao GF, Wang S, Li L, Zhang H, Zhu B:** Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. Microb Ecol 2013; **66:** 462-470.
79. **Yang S, Lin H, Diehl AM:** Fatty liver vulnerability to endotoxin-induced damage despite NF-kappaB induction and inhibited caspase 3 activation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; **281:** G382-392.

80. **Yen CJ, Izzo JG, Lee DF, Guha S, Wei Y, Wu TT, Chen CT, Kuo HP, Hsu JM, Sun HL, Chou CK, Buttar NS, Wang KK, Huang P, Ajani J, Hung MC:** Bile acid exposure up-regulates tuberous sclerosis complex 1/mammalian target of rapamycin pathway in Barrett's-associated esophageal adenocarcinoma. Cancer Res 2008; **68:** 2632-2640.
81. **Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N:** Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. Nature 2013; **499:** 97-101.
82. **Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL:** Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. JAMA 2014; **312:** 1772-1778.
83. **Zackular JP, Baxter NT, Iverson KD, Sadler WD, Petrosino JF, Chen GY, Schloss PD:** The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. MBio 2013; **4:** e00692-00613.
84. **Zeller G, Tap J, Voigt AY, Sunagawa S, Kultima JR, Costea PI, Amiot A, Bohm J, Brunetti F, Habermann N, Hercog R, Koch M, Luciani A, Mende DR, Schneider MA, Schrotz-King P, Tournigand C, Tran Van Nhieu J, Yamada T, Zimmermann J, Benes V, Kloor M, Ulrich CM, von Knebel Doeberitz M, Sobhani I, Bork P:** Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. Mol Syst Biol 2014; **10:** 766.

Levelezési cím: G. Baffy, MD, PhD
VA Boston Healthcare System, 150 S Huntington Avenue, Room 6A-46,
Boston, Massachusetts 02130
e-mail: gbaffy@partners.org

ALKOHOLOS HEPATITIS

Dr. Werling Klára, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az alkoholos májbetegségek a májkárosodás széles skáláját foglalják magukba az enyhe elzsírosodástól a májzsugor kialakulásáig. Az alkoholos hepatitis egy klinikai tünetegyüttes, amelyre a láz, a sárgaság, az ascites és a megnagyobbodott máj a jellemző. A mindennapi gyakorlatban a betegséget kortikoszteroidokkal vagy pentoxifyllinnel kezeljük. Több pontrendszer létezik, amelyek segítenek az alkoholos hepatitis súlyosságának és prognózisának megítélésében. A kortikoszteroid-kezelés elkezdése indokolt, ha a Maddrey diszkriminációs funkciós index ≥32 és a MELD pontrendszer ≥20. Ha egyhetes kezelés után a Lille-pontszám ≥0,45-nél, az a kezelés leállítását indokolja. Az alkoholos hepatitis kezelésére jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerek nem kellően hatékonyak, ezért fontos a jövőben új gyógyszeres kezelés kifejlesztése.***

Kulcsszavak: ***alkoholos hepatitis, prognózis, pontrendszer, kortikoszteroid, pentoxifyllin***

WERLING K, TULASSAY Z: ALCOHOLIC HEPATITIS

SUMMARY: ***Alcoholic liver disease encompasses a spectrum of liver injury ranging from simple steatosis to cirrhosis. Alcoholic hepatitis is a clinical syndrome with fever, jaundice, and ascites. The liver is enlarged and tender. Corticosteroids and pentoxifyllin are the current treatment option. There are several scoring systems available to assess severity and prognosis of alcoholic hepatitis. In the clinical practice the Maddrey's discriminant function ≥32 or Model for End-Stage Liver Disease score ≥20 is used to quide initiation of treatment with steroids. In the event a Lille score ≥0,45 after 1 week of therapy, discontinuation of steroids is recommended. Because the current limitations of therapeutic options for patients with alcoholic hepatitis there remains a critical need for more effective agents for treating this condition.***

Keywords: ***alcoholic hepatitis, prognosis, scoring system, corticosteroid, pentoxifyllin***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *56–60.*

Világviszonylatban az európai lakosság élen jár az alkoholfogyasztásban.[1, 25] A 15 év felettiek 20%-a jelentős, legalább 50 g-ot meghaladó mennyiségű alkoholt fogyaszt hetente legalább egy alkalommal. 1999 és 2008 között Dániában az alkoholos hepatitis éves előfordulási aránya 100 000 lakosra nézve a férfiaknál 37-ről 46-ra, nőknél 24-ről 34-re emelkedett. Az alkohol okozta májbetegségek 5 éves halálozási aránya 56%.[21] Az alkohol a májcirrhosis legfőbb oka. A májzsugor okozta halálozás összefüggést mutat az alkohol okozta halálozással.[26] Egy 2000–2005 között végzett európai felmérés alapján Magyarország első helyen áll az alkoholos májbetegségekkel összefüggő halálozásban, férfiak és nők esetében egyaránt.[1, 25] Hasonlóan előkelő helyet foglalunk el az európai országok között a májcirrhosis okozta halálozásban.[1, 26]

Az alkoholos májbetegségek közül az alkoholos hepatitisnek legrosszabb a rövid távú túlélése.[20] Az alkoholos hepatitis az enyhe formától az életet veszélyeztető súlyos klinikai képig egyaránt megjelenhet. A betegek több mint 50%-ában májcirrhosis fejlődik ki. Pontos előfordulási aránya nem ismert, de amerikai adatok szerint a kórházba került alkoholos májbetegek 10–35%-ában fordul elő.[20]

Az alkoholos hepatitis időben történő kezelése meghatározza a betegek életkilátásait. Az orvos számára az első és legfontosabb feladat annak megítélése, hogy milyen a beteg prognózisa. Az elmúlt években többféle próbálkozás történt olyan pontrendszer összeállítására, amely a klinikai adatok segítségével jósolja meg a betegség súlyosságát, és segít annak eldöntésében, hogy mennyire sürgető a beteg kezelésének megkezdése. Az alkoholos hepatitis kezelése nem egyszerű feladat az orvos számára. A jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerek nem minden esetben hatékonyak. Próbálkozások vannak újabb és hatékonyabb gyógyszerek kifejlesztésére. A cikk a fenti témákban az elmúlt években megjelent irodalmi adatokat foglalja össze.

Klinikai kép és kórisme

Az alkoholos hepatitis (AH) klinikai megjelenésére a láz, sárgaság, a májmegnagyobbodás, az ascites, a jobb bordaív alatti, tompa fájdalom a jellemző, amelyhez

gyakran társul hepaticus encephalopathia.[4, 23] Fontos tisztázni, hogy a tünetek jelentkezése nagyobb mennyiségű alkoholfogyasztással függ-e össze. Az orvosnak lehetősége van a vér alkoholszintjének mérésére. Óránként 7 g alkohol eliminálódik a vérből, ezért ez a meghatározás csak a pár órával korábbi alkoholfogyasztást mutatja. Az etil-glukuronil kimutatása a vizeletből az elmúlt 3-4 nap, míg ugyanennek a vegyületnek a hajszálból történő meghatározása több hónapra visszamenőleg tükrözi az alkoholfogyasztást.[23]

Az AH laboratóriumi leletei jellegzetesek, amelyre az emelkedett neutrofil granulocyta szám, balra tolt vérkép, vérszegénység, hyperbilirubinaemia jellemző. A szakemberek számára fontos információ a májenzimek emelkedésének aránya. AH-ban az aszpartát-aminotranszferáz (AST) jelentősebben emelkedik, mint az alanin-aminotranszferáz (ALT), így a de Ritis-hányados (AST/ALT) nagyobb lesz kettőnél. Jellemző továbbá a magas MCV (mean corpuscular volumene), az alacsony testtömegindex (BMI). Ezeknek az adatokban a segítségével számolható ki az ANI index, amely az alkoholos és nem alkoholos steatohepatitis elkülönítésére szolgál. Pozitív érték alkoholos, negatív nem alkoholos eredetű májbetegségre utal.[6] A gamma-glutamiltranszferáz (GGT) emelkedése szintén megfigyelhető alkoholos májbetegségekben, de az eltérés nem specifikus. Számos egyéb betegségben találkozhatunk magasabb GGT-értékkel, így gyógyszer okozta májkárosodásokban, nem alkoholos eredetű zsírmájban, rosszindulatú daganatok májáttéteiben és krónikus HCV-fertőzés esetén.[4, 23] AH-ban a betegek 7%-ában hepatorenalis szindróma is jelentkezik, amelyre a magas szérumkreatinin-érték utal.[12]

Az európai szakmai ajánlás a májbiopszia elvégzését a diagnosztikai tevékenység fontos részének tekinti.[7] A betegség szövettani képére a duzzadt májsejtek, a Mallory-testek, a neutrofil leukocyták, a májsejtek elzsírosodása, intrasinusiodalis kötőszövet-átépülés jellemző.[13] A ductalis bilirubinostasis és a megamitochondriumok jelenléte rossz prognosztikai jel.

A prognózis megítélése

A betegség előrehaladásának, súlyosságának, a kezelés indokoltságának eldöntésében sokat segítenek azok a pontrendszerek, amelyeket az elmúlt években dolgoztak ki *(1. táblázat)*. A Maddrey és mtsai[14] által kidolgozott diszkriminációs funkciós indexet (mDF) használják legtöbben. A beteg és a kontroll protrombinidő különbségével és a szérumbilirubin-érték segítségével számolják ki, az értéke utal a betegség prognózisára.[4, 13, 23] Hátránya, hogy a meghatározás függ a tromboplasztin reagens érzékenységétől. Rossz prognosztikai jel, ha értéke meghaladja a 32-t.

A MELD pontrendszert (Model for End-Stage Liver Disease) elsősorban előrehaladott stádiumú májbetegeknél alkalmazzák a májátültetés sürgősségének megítélésére, amelynél a szérumbilirubin-, a protrombin INR- és a szérumkreatinin-értékeket használják. Az Amerikai Májkutatási Társaság szakmai ajánlása szerint AH-ben a nagyobb, mint 18-as MELD-pontszám indokolja a kezelés megkezdését,[20] míg egyéb ajánlások ezt 20 pont felett tartják indokoltnak.[23]

A Glasgow-pontrendszert (GAHS) 2005-ben alkalmazták először, amely a beteg kora, a karbamid-nitrogén, a fehérvérsejtszám, a szérumbilirubin és a protrombin INR-értéke alapján határozza meg a májbetegség súlyosságát.[13, 23] A GAHS ≥9 esetén nagy a korai halálozás esélye.[4] Az ABIC- (Age, Bilirubin, INR, Creatinin) és a GASH-pontrendszerek kevésbé terjedtek el, mert nem történt meg a nemzetközi értékelésük.

Az életkor, a szérumalbumin, a protrombin INR, a kreatinin és a szérumbilirubin 7 napos változását figyelembe vevő Lille-pontrendszert elsősorban a kortikoszteroid-kezelés korai hatékonyságának megítélésére

1. táblázat. Az alkoholos hepatitis prognózisának megítélésére használt pontrendszerek[23]

Pontrendszer	Számítás	Súlyosság és a kezelés indokoltságának megítélése
mDF	4,6 x (beteg – kontroll protrombinidő) x szérumbilirubin	32 felett a kezelés megkezdése indokolt
MELD	szérumbilirubin, INR, szérumkreatinin	20 felett a kezelés megkezdése indokolt
GAHS	kor, karbamid-nitrogén, fehérvérsejtszám, szérumbilirubin, INR	9 felett a kezelés megkezdése javasolt
ABIC	kor, szérumbilirubin, kreatinin, INR	nem megfelelő az érzékenysége
Lille	kor, szérumbilirubin, albumin, protrombinidő, szérumbilirubin változása egy hét alatt	terápia után egy héttel 0,45 felett: nem reagál a kortikoszteroid-kezelésre, gyógyszerváltás szükséges

mDF: Maddrey-féle diszkriminációs funkciós index; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; GAHS: Glasgow-pontrendszer; ABIC: Age, Bilirubin, INR, Creatinin; INR: international ratio

használják.[4, 13, 23] Amennyiben egyhetes kezelés mellett sem csökken az értéke 0,45 alá, az rossz prognosztikai jel, a betegek 75%-a fél éven belül meghal. Ilyenkor a szteroidkezelés leállítását, és egyéb kezelés bevezetését javasolják.

Az AH prognózisát tovább rontja, ha a betegnek egyéb májbetegsége, így például hepatitis C vírus fertőzése van. Rosszabbak a betegek életkilátásai gyomor-bél rendszeri vérzés, illetve fertőzés esetén is.

Kezelés

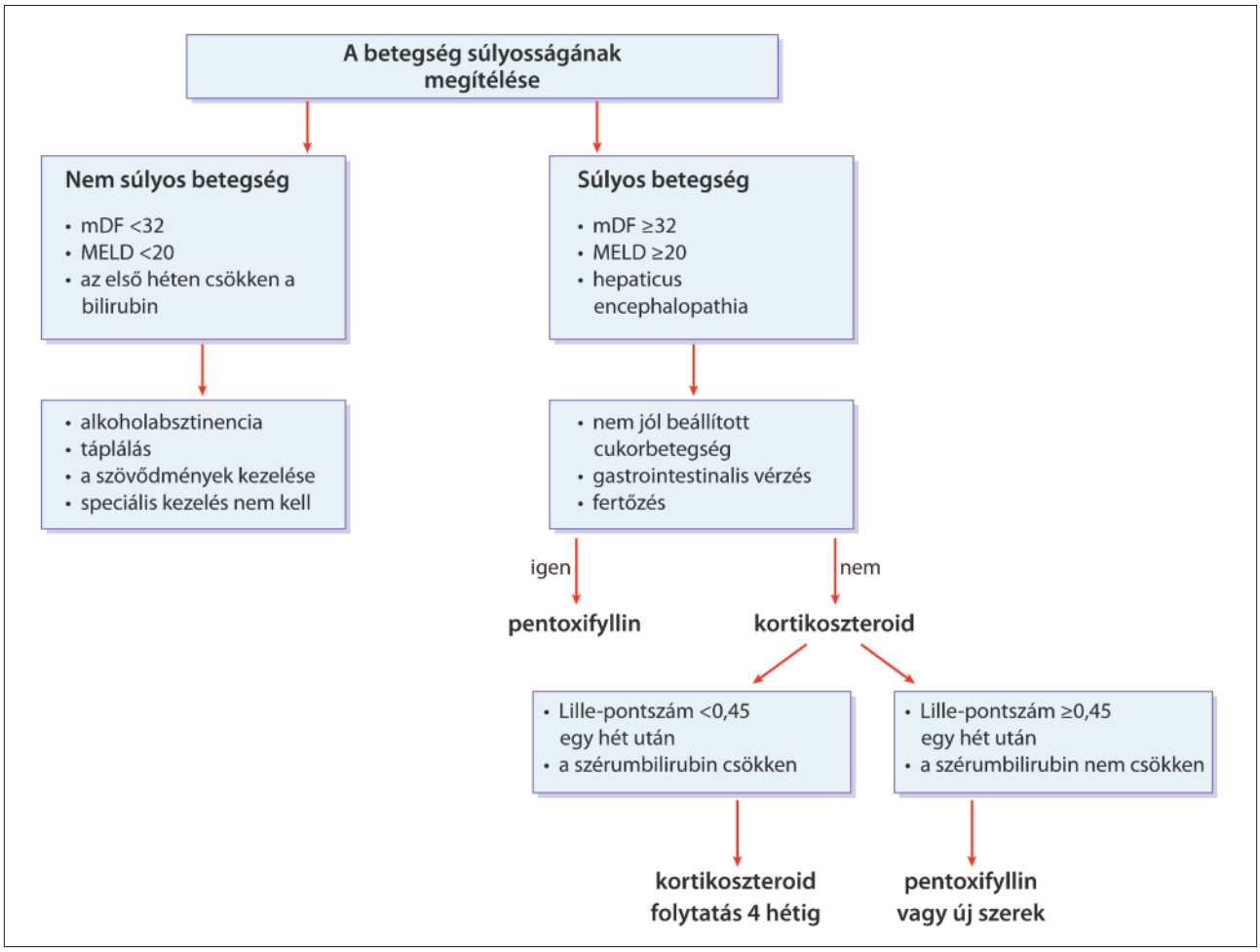
Alkoholabsztinencia

A betegek életkilátásait alapvetően meghatározza, hogy képesek-e letenni az alkoholt, vagy tovább folytatják az ivást. Az alkoholelvonó kúrák mellett sokat segítenek az életvezetési, pszichoterápiás kezelések, valamint a beteg környezete, családja. A betegek jelentős részénél ezek sajnos nem vezetnek eredményre. Az alkoholos hepatitis után a betegek 10–70%-a visszaesik.[5]

Gyógyszeres kezelésként a baclofen kedvező hatásáról számoltak be, amely gamma-amino-vajsav-(GABA-) agonista. Szedése mellett növekszik az abszztinencia aránya, időtartama, és csökken a kórházban eltöltött idő, javulnak a májenzimek.[9] A gyógyszer adagja napi 3 x 5 mg, ami szükség esetén 3 x 10 mg-ra emelhető. A gyógyszer szedésével kapcsolatos kedvező tapasztalatok elsősorban alkoholos májzsugor fennállása esetén születtek.

Táplálás

Az alkoholos májbetegeknél jelentős malnutriciót figyelhetünk meg, amelynek hátterében az alacsony kalóriabevitel mellett a megnövekedett fehérjekatabolizmus játszik szerepet. Ennek ellensúlyozására napi 1,5 g/kg fehérjebevitelt javasolnak.[4] Ha szájon keresztül nem tudják ezt a mennyiséget biztosítani, akkor enteralis táplálás jön szóba. Egy vizsgálat összehasonlította az enteralis táplálás és a kortikoszteroid-kezelés hatásosságát, és azt találták, hogy a 28 napos túlélés-



1. ábra. Az alkoholos hepatitis kezelésének menete (20, 23 irodalom ábrái alapján)

mDF: Maddrey-féle diszkriminációs funkciós index; MELD: Model for End-Stage Liver Disease

ben nem volt különbség a két csoport között.[2] Az AH kezelésénél lényeges az ásványi anyagok és a vitaminok pótlása egyaránt.

Gyógyszeres kezelés

Az alkoholos hepatitist nem kell gyógyszeresen kezelni, ha enyhe a betegség. Ilyenkor a Maddrey-pontszám (mDF) <32, nincs hepaticus encephalopathia, és a kórházi megfigyelés első hetében csökkent a szérumbilirubin-szint és az mDF-pontszám. Ilyenkor elegendő a megfelelő táplálás, az absztinencia betartása és a betegek megfigyelése.[20] A kezelés szükségességét mutatja, ha az mDF-pontszám ≥32, és a MELD-pontszám ≥20. A rossz prognózis miatt ilyenkor a gyógyszeres kezelés megkezdése indokolt *(1. ábra)*.[20, 23]

Kortikoszteroid

A kortikoszteroidokat széles körben használják első választandó szerként az AH kezelésére. Az elmúlt 40 évben 13 randomizált vizsgálatban alkalmazták a gyógyszert. A legtöbb esetben a kis betegszám miatt a statisztikai eltérések nem értékelhetőek.[20] Mindössze öt olyan vizsgálat zajlott, amely a kortikoszteroid előnyéről számolt be AH-ban. Súlyos alkoholos hepatitisben a kezeléssel 85%-os túlélést értek el a nem kezeltek 65%-ával szemben. Az Amerikai Egyesült Államokban a nem egyértelmű hatékonyság miatt az AH kezelését nem kortikoszteroiddal kezdik.[23] A prednisolon ajánlott adagja napi 40 mg, amit 4 hét után lehet csökkenteni.

A Lille-pontszámot a klinikai gyakorlatban a kortikoszteroid-kezelés hatásosságának megítélésére használják. Egyhetes kezelés után 0,45-nél nagyobb érték rossz prognózist jelent, és a gyógyszer elhagyását, új szer bevezetését indokolja. A kortikoszteroid-kezelés ellenjavallatát képezi gastrointestinalis vérzés, fertőzés, akut pancreatitis és veseelégtelenség fennállása.

A Lille-pontszám alkalmas a kezelés hatékonyságának megítélésére is. A kezelésre jól reagálóknál (komplett reszponder) a pontszám ≤0,16, a részlegesen reagálóknál (parciális reszponder) 0,16–0,56, és a nem reagálóknál (null reszponder) >0,56. A betegek életkilátásai jelentősen különböznek a csoportokban. A reagálóknál 91%, a részben reagálóknál 79% és a nem reagálóknál 53% az egy hónapos túlélés.[18]

Pentoxifyllin

A pentoxifyllin gátolja a foszfodiészteráz enzimet, és csökkenti a TNF-α (tumornekrózis faktor-alfa) promoter transzkripciót.[4] A gyógyszerrel végzett vizsgálatok ellentmondó eredményeket adtak AH-ban. Két vizsgálat a hatékonyságát igazolta, 50%-kal növelte a túlélést súlyos alkoholos hepatitisben, míg más vizsgálatok ezt nem támasztották alá.[4, 23] A kortikoszteroid-kezelés kiegészítése pentoxifyllinnel nem javította a betegek életkilátásait.[15] A gyógyszer legkedvezőbb hatása, hogy szignifikánsan csökkenti a hepatorenalis szindróma kialakulását.[16] A pentoxifyllint első választandó szerként ajánlják az AH kezelésére, ha a kortikoszteroid adása ellenjavallt. Ajánlott adagja 3 x 400 mg 28 napig.

Egyéb TNF-α-gátló gyógyszerrel is próbálkoztak az AH kezelésében. Ilyenek az infliximab és az etanercept. Sajnos egyik gyógyszer sem hozott átütő sikert, hatásuk elmaradt a várakozástól.[4, 13, 23]

Egyéb gyógyszerek

Az alkohol fokozza a szabad gyökök képződését, ezért logikusnak tűnt az antioxidáns szerek kipróbálása AH-ban. Sem az E-vitamin, sem az N-acetilcisztein nem hatékonyak a betegség kezelésében.[22] Az oxandrolon egy anabolikus szteroid, amely javítja a tápláltsági állapotot és az izomerőt. AH-ban alkalmazva javította a hosszú távú túlélést, de a rövid távú életkilátást nem.[19] Próbálkozások történtek granulocytaferézissel és albumindialízissel, de a beavatkozások nem voltak hatással a betegek túlélésére.[23]

Májtranszplantáció

A jelenlegi szakmai ajánlások a májátültetés előtt 6 hónapos absztinenciát írnak elő. Egyes adatok szerint a beavatkozás előtti absztinencia nem befolyásolja a transzplantáció utáni visszaesést. A betegek 60–70%-a a májtranszplantáció után ismét fogyaszt alkoholt. A korábban jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztóknál az arány 15–20%.[3]

A legújabb vizsgálatok a korai transzplantáció előnyét írták le a gyógyszerre nem reagáló, súlyos AH-s betegeknél. A betegek féléves túlélési aránya 77% a korai májátültetésnél, és 23%, akiknél a beavatkozás nem történt meg.[17]

Új kezelési lehetőségek

Az elmúlt évek kutatási eredményeinek köszönhetően egyre jobban megismerjük az alkoholos hepatitis kialakulását. Három olyan patogenetikai tényező játszik szerepet a betegségben, amelyek gyógyszeres befolyásolásával a betegség kezelése eredményesebb lehet. A bélbaktériumok összetételének megváltozása, a bélfal védőfunkciójának károsodása, áteresztő képességének fokozódása következtében májkárosító hatású bakteriális termékek, endotoxinok, lipopoliszacharidok kerülnek a vena portaen keresztül a májba. Itt kötődnek a Toll-like 4 receptorhoz, amelynek hatására a természetes immunitás aktiválódik. Fel nem szívódó antibiotikummal – rifaximin – és a szisztémásan ható norfloxacinnal csökken a plazmában a bakteriális endotoxinok szintje, és javul a klinikai kép alkoholos májcirrhosisos betegeknél.[24] Bifidobacterium- és lactobacillus-tartalmú probiotikumokkal szintén kedvező hatást értek el alkoholos hepatitisben és cirrhosisban egyaránt. A sze-

rek helyreállítják a bélflórát, és javul a neutrofil granulocyták fagocitáló képessége.[10] Antipoliszacharid antitestet együtt adtak kortikoszteroiddal, ami szintén előnyösnek bizonyult.[23]

A májba került lipopoliszacharidok aktiválják a Kupffer-sejteket, nő az interleukin-1β szintje, ami tovább fokozza a gyulladásos reakciót. Az anakindra egy IL-1-receptor-gátló, amely kedvező hatást mutat a korai klinikai vizsgálatokban.[8]

Az AH kialakulásában fontos szerepet játszik a TNFα, amely a kaszpáz enzimek segítségével fokozza a sejtek apoptózisát. A teljes kaszpáz rendszert gátló gyógyszer, az emricasan, amely úgy fejti ki kedvező hatását, hogy közben nem gátolja a májsejtek regenerációját.[11] Hasonlóan kedvező hatású gyógyszer lehet az AH kezelésében az IL-22, amely májvédő, antioxidáns, antisteatoticus, antiapoptotikus hatású.[8]

Irodalom

1. **Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavlievic M, Valla DC, Roudot-Thorval F:** The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. J Hepatol 2013; **58:** 593-608.
2. **Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abdad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandes-Banares F:** Effect of total enteral nutrition ont he short-term outcome of severely malnourished cirrhotics: a randomized controlled trial: Gastroenterology 1990; **98:** 715-720.
3. **Cannesson AD, Pageaux G-P, Boleslawski E:** Prevalence and natural history of recurrent alcoholic cirrhosis after liver transplantation. Hepatology 2012; **56:** 506A
4. **Chayanupatkul M, Liangpunsakul S:** Alcoholic hepatitis: a comprehensive review of pathogenesis and treatment. WJG 2014; **20:** 6279-6286.
5. **Chung T, Martin CS, Winters KC:** Diagnosis, course, and assessment of alcohol abuse and dependence in aldolescents. Recent Dev Alcoholism 2005; **17:** 5-27.
6. **Dunn W, Angulo P, Sanderson S:** Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. Gastroenterology, 2006; **131:** 1057-1063.
7. **EASL:** EASL Clinical Practical Guidelines: management of alcoholic liver disease. J Hepatol, 2012; **57:** 399-420.
8. **Gao B:** Hepatoprotective and anti-inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. J Gastroenterol hepatol 2012; **27 (Suppl 2):** 89-93.
9. **Heydtmann M:** The GABA-B agonist Baclofen improves alcohol consumption, psychometrics and may have effect on hospital admission rates in patients with alcoholic liver disease. Hepatology 2012; **56:** 1932A.
10. **Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN:** Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. Alcohol 2008; **42:** 675-682.
11. **Kubes P, Mehal WZ:** Sterile inflammation in the liver. Gastroenterology 2012; **143:** 1158-1172.
12. **Louvet AA, Colin M, Lassailly G:** Patients with severe alcoholic hepatitis and hepatorenal syndrome need new therapeutic strategy. Hepatology, 2012; **56:** 986A.
13. **Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR:** Alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2009; **360:** 2758-2769.
14. **Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI:** Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1978; **75:** 193-199.
15. **Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, Anty R, Diaz E, Thabut D, Moirand R, Lebrec D, Moreno C, Talbodec N, Paupard T, Naveau S, Silvain C, Pageaux GP, Sobesky R, Canva-Delcambre V, Dharancy S, Salleron J, Dao T:** Prednisolon with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. JAMA 2013; **310:** 1033-1041.
16. **Mathurin P, Lucey MR:** Management of alcoholic hepatitis. J Hepatol 2012; **56 (Suppl 1):** S39-S45.
17. **Mathurin R, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, Castel H, Duhamel A, Pageaux GP, Leroy V, Dharancy S, Louvet A, Boleslawski E, Lucidi V, Gustot T, Francoz C, Letoublon C, Castaing D, Belghiti J, Donckier V, Pruvot FR, Duclos – Valleée JC:** Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis N Engl J Med 2011; **365:** 1790-1800.
18. **Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL:** Cortocosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis:meta-analysis of individual patient data. Gut, 2011; **60:** 255-260.
19. **Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA:** Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med, 2011; **365:** 1781-1789.
20. **O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ and Practice Guidelineommittee of AASLD and Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology:** Alcoholic Liver Disease. Hepatology, 2010; **51:** 307-328
21. **Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H:** Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008: a nationwide population based cohort study. J Hepatol 2011; **54:** 760–764.
22. **Singal AK, Jampana SC, Weinman SA:** Antioxidants as therapeutic agents for liver diseases. Liv Int 2011; **31:** 1432-1448.
23. **Singal AK, Kamath PS, Gores GJ, Shah VH:** Alcoholic hepatitis: current challenges and future directions. Clin Gastroenterol and Hepatol, 2014; **12:** 555-564.
24. **Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P:** Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2013; **28:** 450-455.
25. **WHO.** European status report on alcohol and health: World Health Organization. Regional Office for Europe; 2010.
26. **Zatonski WA, Sulkowska U, Manczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB:** Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. Eur Addict Res 2010; **16:** 193–201.

Levelezési cím: Dr. Werling Klára
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
e-mail: werling@freemail.hu

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 45. NAGYGYŰLÉSE

A Magyar Belgyógyász Társaság 45. Nagygyűlését tartotta 2014. november 27–29. között Budapesten, a Hotel Novotel Centrumban.

A háromnapos konferenciára az egész országból érkeztek előadók és résztvevők. A szakmai program felölelte a belgyógyászat szinte valamennyi területét. A plenáris üléseken a szakma jeles képviselői tartottak kitűnő összefoglaló előadásokat, többek között a hematológia, az infektológia, a pulmonalis embolia, az onkológia, a kardiológia, a genetika, a gasztroenterológia, az endokrinológia kérdéseiről. A délutáni párhuzamos szekciókban került sor a bejelentett előadásokra és a poszterek egy részének megbeszélésére. Összesen, a szatellita szimpóziumokon elhangzottakat is beleszámítva, 81 előadás és 70 poszter bemutatására került sor.

A részletes program és a 118 előadás-, illetve poszterkivonat a Magyar Belorvosi Archívum különszámában jelent meg (Magyar Belorvosi Archívum Supplementum/2014). A szupplementumban helyet kapott az MBT alapszabálya, a Társaság eddigi elnökeinek és kitüntetettjeinek névsora, valamint reprint formában „50 éves a Magyar Belorvosi Archívum", továbbá Kiss Lászlónak „Adalékok a Magyar Belorvosi Archívum történetéhez" című írása is.

A most már hagyományosnak mondható elnöki szimpóziumra az első napon került sor Rácz Károly professzor szervezésében, „Quo vadis medicina? – Az orvos-gyógyszer hatóanyaga: a kommunikáció" címmel. A meghívott előadók, Pilling János és Túry Ferenc igen élvezetes, szellemes előadásait nagy érdeklődéssel követte a hallgatóság. Az első előadó az orvos és beteg terápiás együttműködése javításának kommunikációs lehetőségeiről szólt. A második részben a „Test és lélek: közelebb, mint gondoltuk" című előadásban érdekfeszítő megközelítést hallhattunk.

Ezen a nagygyűlésen is külön tudományos ülésre került sor Szegedi Gyula akadémikus emlékére, amit Zeher Margit professzor asszony szervezett. Szegedi Gyula akadémikus tudományos pályáját bemutató, számos dokumentummal illusztrált előadást a debreceni munkacsoport tagjainak immunológiai témájú előadásai követték.

Első alkalommal került a programba, külföldi minták alapján, egy külön blokk, ami az interaktív esetmegbeszélések címet kapta. Magyar Anna háziorvos, Farkas Henriette tanárnő és Szalay Ferenc professzor igen érdekes eseteket mutattak be. A diagnózishoz a hallgatóság bevonásával, a különböző észrevételek és vélemények megvitatásával közösen jutottak el. A ritka, ám gyakorlati szempontból fontos betegségek tömör bemutatása, és a differenciáldiagnosztika kérdéseinek megbeszélése élményt nyújtott a hallgatóság számára, amit számos pozitív visszajelzés igazolt.

A poszterek bemutatása és megvitatása újszerű formában történt. Élő videóközvetítéses módszerrel nem csak a poszter bemutatóját, a moderátort, a vitában résztvevőket, hanem a poszternek az aktuális részletét a kamera vette, és kinagyítva az előadóterem valamennyi kivetítőjén megjelentek a képek. Tehát akik a poszterhez nem férhettek volna hozzá, a helyükön ülve, kényelmesen követhették a megbeszélést. Ez a módszer igen hatékonynak bizonyult. Rövidebb idő alatt, lényegre törően, több posztert lehetett megvitatni.

A szombati program érdekes poszterek videóközvetítéses bemutatásával kezdődött, majd a belgyógyászat aktuális kérdéseiről a szakterület kiválóságai tartottak *state of art* előadásokat, azaz referátumokat.

A zsigeri keringés zavarairól Altorjay István (Debrecen), az inkretin tengelyen ható terápiáról Jermendy György (Budapest), a lipidcsökkentő kezelésről Karádi István (Budapest), a stabil koszorúér-betegség kezeléséről Tóth Kálmán (Pécs), a szisztémás autoimmun betegségekről Zeher Margit (Debrecen), a modern emésztőszervi endoszkópos módszerekről Gasztonyi Beáta (Zalaegerszeg), a graduális belgyógyászati képzés és a belgyógyász szakképzés átalakulásáról Szathmári Miklós (Budapest), a hepatitis-C kezeléséről Hunyady Béla (Kaposvár–Pécs), a felső emésztőrendszer nem varix eredetű vérzéseiről Rácz István (Győr), az elhízás és az emésztőszervi daganatok kapcsolatáról Herszényi László (Budapest), a kapszulás endoszkópiáról Pák Gábor (Esztergom) és a rezisztens hipertóniáról Ábrahám György (Szeged) tartottak kitűnő előadásokat.

A közgyűlés keretében került sor a Magyar Belgyógyász Társaság Emlékérem és Oklevél kitüntetések átadására, amelyet ebben az évben Leövey András (Debrecen) és Kiss László (Felvidék) kaptak. A szokásos főtitkári és pénztárosi beszámolót követően a Magyar Belorvosi Archívum főszerkesztője, Szathmári Miklós tartott gondolatébresztő összefoglalót.

A nagygyűlés szakmai programjába jól illeszkedően, összesen négy szatellita szimpóziumon (Janssen-Cilag, KPS, Takeda, BMS-AstraZeneca) aktuális kérdéseket, új gyógyszereket, egészségügyi-onkológiai informatikai rendszert mutattak be a kitűnő előadók. Szakmai kiállítás is segítette az információk átadását.

A Családorvosi Szekció Kalabay László professzor által szervezett ülésén, ami hagyományosan illeszkedett a nagygyűlés programjába, hat előadásra került sor. Ez után a PhD-hallgatók a kreditpontok megszerzéséhez kötelező tesztlapokat töltötték ki, majd az elnöki zárszó következett.

A nagygyűlést a Semmelweis Egyetem akkreditálta. A kongresszus technikai szervezője a Felabor Hungary Kft. volt. A 46. nagygyűlésre két év múlva, 2016-ban kerül majd sor.

Dr. Németh Dániel és *Dr. Szalay Ferenc*

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG EMLÉKÉREM ÉS OKLEVÉL DÍJAZOTTJAI 2014-BEN

Leövey András belgyógyász, endokrinológus, a Debreceni Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika professzor emeritusa. 1951 óta dolgozik a Debreceni Orvostudományi Egyetemen (jelenleg Debreceni Egyetem); 1951-1974 között a II. Sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa, 1974−1994 között az I. Sz. Belgyógyászati Klinika igazgatója. 1974−1980 között a Debreceni Orvostudományi Egyetem klinikai rektorhelyettese, majd 1985−1991 között rektora. 1990-ben a Magyar Rektori Konferencia elnöke. 1997-től professor emeritus.

Kutatásait az endokrinológia és a klinikai immunológia területén végezte. Hosszabb tanulmányutakon vett részt Lipcsében, Edinburghban, Londonban, Los Angelesben és Richmondban. Az MTA I. Klinikai Tudományos Minősítő Bizottságának elnöke volt 11 évig. A Debreceni Akadémiai Bizottság Orvostudományi és Biológiai Szakbizottságának elnöke volt 17 évig. A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság Pajzsmirigy Szekciójának tiszteletbeli elnöke. 1983-1991 között a Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság elnöke, 1986−89 között az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság alelnöke volt. A Kelet-Német Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság díszoklevelének birtokosa és tiszteletbeli tagja. Kandidátusi disszertációját 1968-ban védte meg, az orvostudományok doktora címet 1983-ban szerezte meg. 256 tudományos dolgozat, 14 könyv, 55 könyvrészlet és 1 egyetemi jegyzet szerzője.

Legfontosabb kitüntetései: Oktatásügy Kiváló Dolgozója (1976), Debreceni Orvostudományi Egyetem Pro Universitate emlékérem (1976, 1994), Rostocki Egyetem „Universitätpreis" első fokozata (1979), Kiváló Orvos (1984), Markusovszky-díj (1986), Kelet-Német Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság díszoklevele és tiszteletbeli tagsága (1987), Markhot Ferenc-emlékérem (1989), Hajós Károly-emlékérem (1990), Debreceni Akadémiai Bizottság jubileumi emlékérme (1996) és „Pro Scientia" érme (2006), Hatvani István-díj (1998, Debrecen város díja), Debreceni Orvostudományi Egyetem Jubileumi Emlékérme (1998), Pro Facultate díj (2000), a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság „Magyar Endokrinológiáért" érdemérme és díszoklevele (2002), Semmelweiss Ignác-érdemérem és -díszoklevél (2004), Magyar Köztársasági Érdemrend Középkeresztje (2006), Magyar Rektori Konferencia emlékérme (2009).

Kiss László orvos és orvostörténész a felvidéki (szlovákiai) Ipolyságon magyarul érettségizett, majd a pozsonyi Komenský Egyetem Orvosi Karán szerzett diplomát 1975-ben. Előbb az Ipolysági Kórház belgyógyászatán dolgozott, ahol megszerezte a belgyógyász szakképesítést. 1985-től Ipolyságon, majd 1990-től 2012-ig Csallóközben, Csilizradványon volt körzeti orvos. Jelenleg a pozsonyi Szent Erzsébet Egészségügyi és Szociális Munka Főiskola docense.

1985-től foglalkozik az orvostörténelem kutatásával, előbb szülőmegyéje, Hont, később az egész Felvidék, a mai Szlovákia orvostörténetét kutatta és dolgozta fel publikációiban magyar és szlovák nyelven. Az Orvosi Hetilap orvostörténeti rovatának szerkesztője, lektora – a lap hasábjain több mint 100 dolgozata jelent meg. A Magyar Tudományos Akadémia külső köztestületének tagja, a Magyar Orvostörténeti Társaság Etikai Bizottságának elnöke.

1998-ban a Szlovák Tudományos Akadémia Történettudományi Intézetében történettudományok kandidátusa címet szerzett, 2011-ben a Debreceni Egyetemen orvostörténelemből habilitált. Legfontosabb orvostörténeti könyvei: Orvostörténeti helynevek a Felvidéken (2006), Kazinczy sógora, Zemplén főorvosa: Dercsényi János (2009), Az orvostudomány felvidéki történetéből (2010).

Kitüntetései: Magyar Orvostörténeti Társaság Zsámboky- (2000) és Weszprémi-emlékérme (2010), Orvosi Hetilap Markusovszky-díja (négyszer), Jedlik Ányos-díj (2006), Genersich Antal-díj, Pátria-díj (2010). Palást és Ipolyság díszpolgára. 2002-ben „a szlovákiai magyar szellemi életet is gazdagító orvosi és történészi munkásságáért" a Szlovák Köztársaság ezüstplakettjét vehette át Csáky Pál miniszterelnökhelyettestől Pozsonyban. Birtokosa a „Nemzeti Kisebbségekért Esterházy János-díjnak" is. Tudományos ismeretterjesztő és egészségnevelő cikkei az Új Nő, a Remény, Carissimi és a Prágai Tükör lapokban jelennek meg.

Életútjáról így ír: „Nem tartom különösebben sikeresnek magamat. Csak azt értem el, amihez az Isten talentumot és lelki erőt adott. Orvosi munkámmal nem gyűjtöttem vagyont, betegeimet mindig lelkiismeretesen gyógyítottam. Orvostörténészi munkámban Sütő András gondolata vezérel: „Havasi emberek megfigyelése, miszerint a viharban eltévelyedettek akkor kerülnek végveszélybe, ha már hátrafelé sem tájékozódhatnak, mert lábuk nyomát a hó befújta". E „hátrafelé", a múltunk felé való tájékozódást, orvos elődeim lába nyomának tisztán tartását tekintem fő feladatomnak. Ha valamire büszke lehetek: mindent, amit elértem, körzeti orvosként, falun, intézményi háttér nélkül, szinte teljesen egyedül kutatva értem el. Egyetlen, de kiváló segítségem a feleségem és az általa megteremtett családi háttér: három gyermek, hét unoka. Boldog embernek tartom magam, mert „egészséges" vagyok, a szó orvosi értelmében: az egészség a testi, lelki és szociális jóllét állapotában.

FISCHER ANNIE RENDKÍVÜLI ÉLETE

Fischer Annie születésének századik évfordulóját 2014-ben emlékévvel ünnepelte a zenei közélet. A 2002-ben kiadott emlékkönyvnek is nemrég jelent meg második, javított kiadása. Akik ennek birtokában vannak, gyakran előveszik, olvasgatnak belőle, nézik a csodálatos fotókat.

A centenáriumi programokból kiemeljük a Zeneakadémia háromnapos Fischer Annie-fesztiválját (2014. október 3–5.) és egy gyönyörű fotókiállítást ugyanott, az Óbudai Társaskörben rendezett programokat születésnapján, július 5-én. Számos művész tartott Fischer Annie emlékhangversenyt az év során. A Hungaroton lemezcég centenáriumi díszkiadásán kívül ritka amatőr felvételeket is kiadott magyarországi koncertjeiről. A XII. kerületi Zeneiskola felvette nevét, és több rádióműsor is készült róla.

Az írás közlése a Parlando zenei folyóirat, a Gramofon magazin és Fejér Gábor fotóművész szíves hozzájárulásával történik.

Dr. Székely György – a Fischer Annie-emlékkönyv egyik szerkesztője

Életképek

Fischer Annie csodagyerekként indult. A komoly feladatok és a sok munka, gyakorlás mellett – szüleinek köszönhetően − harmonikus gyermekkor jutott neki. Édesapja kiváló tollú újságíró, édesanyja pedig rendkívüli asszony volt, aki egy életen keresztül szigorúan igyekezett terelgetni Annie és testvére, Magda életét. Annie gyermekkorában egy zongoratanárnő lakott a szomszédjukban. A kis Annie gyakran volt nála, s a zongora alól figyelte a tanítást. Utána otthon – a szülők megdöbbenésére – hallás után lejátszotta a hallott darabokat. A szomszédban lakó nagynénje gramofonja révén kapta első zenei élményeit. Nem sokkal később már Solti Györggyel együtt jártak órára a Zeneakadémiára, ahová kisgyermekként vették fel mindkettőjüket. Solti, a balatonfőkajári család kiugróan tehetséges gyermeke, mindig matrózblúzban jelent meg Székely Arnold óráin, s általában utána jött Annie. A gyermek Fischer Annie muzsikált a Hubay–palotában, és fellépett Auguszta főhercegnő előtt is, édesanyja elvitte Rómába a pápához is. Egyik alkalommal egy művészházaspár, Irma és Alexander Schaichet, a budapesti Zeneakadémiáról már indulófélben lévén felfigyelt a Nagyteremből kiszűrődő zongorajátékra. Annyira megragadta őket a játék, hogy Alexander úgy döntött, benyit, mert látnia kell, ki ez? A svájci házaspár benyitott, s a látványtól sóbálvánnyá dermedtek: egy egészen csöpp kislány játszott, lábával a levegőben kalimpálva.

A Svájcban élő házaspár hamarosan szerződtette a 11 éves Annie-t, akinek így kezdődött el külföldi karrierje. „Irmuska” – ahogy Annie hívta a kiváló zongoraművésznőt és pedagógust – 93 éves korában bekövetkezett haláláig Annie egyik legjobb barátnője maradt.

Annie húga, Magda, szintén a zenei pályát választotta, és sikeres zongorapedagógusként működött a Bartók Béla Zeneművészeti Szakközépiskolában.

Annie hamarosan ünnepelt koncertszólistaként járta a világot. Ám a fiatalon elindult karriernek voltak nehezebb pillanatai is: egyszer fiatal leányként Amszterdamban lépett fel. Egyenesen a pályaudvarról érkezett a próba színhelyére, ahol a karmestertitán, Willem Mengelberg várta. Annie fáradt volt, nem akart gyakorolni. Mengelberg egyszerű módszert választott: a pályaudvarról egyenesen egy gyakorlóterembe vitte és rázárta az ajtót. „Tessék gyakorolni!”

A fiatal zongoraművésznő koncertjeiről felsőfokon írt egy fiatal kritikus is: Tóth Aladár. Egy alkalommal megkérte őt Annie édesanyja, hogy kísérje el lányát egy comói koncertútra, és vigyázzon rá, mondván, az olasz fiúk szeretik a szépet tenni a csinos fiatal lányok-

nak. Ennek a kérésnek az eredménye halálig tartó, óriási szerelem, majd házasság lett. Így kezdődött a kapcsolat e két különleges ember között, akiknél nem számított a 16 év korkülönbség. 1937-ben házasodtak összsze, s ettől fogva szinte szimbiózisban éltek: mindig együtt voltak, közösen gondolkodtak, és életük fő éltető eleme a zene volt. Házasságuk első időszakában Fonyódra jártak nyaralni, ahol őszinte barátságba kerültek Egry József festőművésszel, szemük előtt születtek meg a híres alkotások, számos képet is vásároltak tőle. Rendszeresen összejártak Kodály Zoltánékkal. Egyszer Annie kedvenc születésnapi mezei virágcsokrát szedte Kodály és Tóth Aladár, miközben folyamatosan zenei kérdésekről vitatkoztak. Aladár Kodállyal való tanítvány-mester barátsága még a Pesti Napló időszakából eredt. A Pesti Napló és a Nyugat, ahol Tóth Aladár 1923-tól 1939-ig publikált, az akkori magyar szellemi elit számára köztudottan nagy jelentőségű volt. Aladár – többek között – Babits Mihállyal, Tóth Árpáddal, Móricz Zsigmonddal is személyes jó kapcsolatban volt. Véleményére a zenei élet nagyjai sokat adtak. Annie-val kedves emlékük volt Bartók Béla egy levelezőlapja, amelyen kéri Tóth Aladárt, hogy hallgassa meg egy próbán kétzongorás játékát Pásztory Dittával: „érdekel a véleménye a darabról…" – a Szonáta két zongorára és ütőhangszerekre volt a kérdéses mű.

A második világháború alatt egy turné kapcsán Svédországban rekedtek, ahol barátaik rábeszélésére kivárták a háború végét. Fel sem merült azonban a végleges letelepedés gondolata, az első adandó alkalommal hazajöttek. A Rákosi-korszak üldöztetései ugyan nem érintették őket közvetlenül, annál inkább környezetüket, barátaikat. Jó néhány ismerőst, barátot mentettek meg a kitelepítéstől vagy más súlyos fenyegetettségtől. Annie még Rákosihoz is elment felmentést kérni: idős háztulajdonosukat próbálta megmenteni a kitelepítéstől. Amikor az Operaház művészeit valaki feljelentette, mert részt vettek a Török Követség rendezvényén, elbocsájtás fenyegette őket, mégis sikerült az ügyet rendezni Tóth Aladár diplomatikus levele által, amelyet Révay „Miniszter Úrnak" írt. Számos más esetben is segítettek rászorulókat: szakmai elismertségük, hírnevük és kapcsolataik által módjukban állt.

Életük legfontosabb helyszíne Balatonaliga volt. Júniusban költöztek le, és késő nyárig, majdnem őszig maradtak; itt szellemileg és testileg is feltöltődtek, és Annie ilyenkor készült fel a szezonra. Egy Bösendorfer zongorán gyakorolt, és Aladárral gyakran közösen állították össze egy-egy elkövetkezendő koncert műsorát. Július kiemelkedő hónapjuk volt: 5-én Annie születésnapját, 26-án névnapját, 31-én házassági évfordulójukat ünnepelték Tóth Aladárral.

Nagyon szerény körülmények között töltötték itt nyaraikat: egy másfél szobás kis házban. Korábban nem sokkal messzebb, talán 500 méterre innen állt nyaralójuk, de ott nem maradhattak tovább, házukat lebontották, mert ott épült fel az új, balatonaligai pártüdülő. Felajánlották, hogy válasszanak egy másik helyet a Balaton körül, de nem akartak máshová menni, ragaszkodtak Aligához és a házukhoz, pont ott és pont úgy! Végül kompromisszum született: a házat tégláról-téglára lebontották, s pont ugyanolyanra újra felépítették nekik 100 méterrel arrébb.

Ekkoriban szinte az egész zenei világ ide vándorolt: a Fischer–Tóth házaspár természetessége, kedvessége mindenkit lefegyverezett, és a kis nyaraló valóságos szellemi fellegvárrá lett. Nyaranként sok különleges ember fordult itt meg: Kodály Zoltán és Sándor Emma, majd Péczely Sarolta gyakori látogatásai mellett Jemnitz Sándor, Ungár Imre, Szabolcsi Bence, Somogyi László, Végh Sándor, Kuttner Mihály és a zenei élet más kiválóságai is jártak náluk.

Életük rendkívül fontos része volt a közös zenehallgatás. Lelkesen hallgatták az élő rádióközvetítéseket Bayreuthból, Salzburgból a Balaton partján is, majd részletekbe menően beszélték meg a hallottakat. Időbeosztásuk más volt, mint az átlagembereké. Későn keltek, későn ebédeltek, sokszor hajnalig fennmaradtak. Délelőtt Aladár kicsit kertészkedett: katonasorba rendezte a hajnalkákat a kertben. Szerettek horgászni, Annie gyakran egyedül is horgászbotot fogott. Ám a halat nem szerette leszedni a horogról, ha fogott valamit, átkiabált a szomszédba, és valamelyik szomszéd gyerek boldogan rohant, hogy megtegye helyette. Délután gyakorolt. Az alkonyat időszaka valódi szeánsszá vált: együtt élvezték a naplementét, és hallgatták a madarak énekét. Aladár egy széken ült – szipkáját szívta, Annie a küszöbön ülve cigarettázott. A gyerekek sokszor csendben köréjük gyűltek a környékről: imádtak Annie-ékhoz járni; megbámulták Tóth Aladár Opel Capitain kocsiját, és örömmel ették a fagylaltot, melyet Annie hozott termoszban. Este Annie – ha kedve volt – újra gyakorolt. Borúsabb napokon, amikor finom, permetező eső esett, a zongorahang úgy áramlott a levegőben, mint egy szabadtéri hangverseny melódiái. Bár nem szerette, ha kifejezetten hallgatták gyakorlását, egy-egy szomszéd gyerek lapozhatott, amikor új darabot tanult – ez nagy dicsőség volt!

A vacsora igazi szertartást jelentett Annie és Aladár mindennapjaiban. Annie számára – aki remekül és élvezettel főzött – fontos volt a szépen megterített asztal az ételek ízléses elhelyezésére. Székelykáposztáját nem felejtette el, aki egyszer megkóstolhatta … Szerette az élet mindennapi örömeit, finomakat enni-inni, a legegyszerűbb ennivalóktól az Északon megismert tenger gyümölcseiig. Aladárral közös életében, majd később is természetesség és finomság jellemezte. Karrierje és a hírnévvel járó nehézségek arra kényszerítették, hogy „elefántcsonttoronyban" éljen, de azok a barátok – nem is kevesen –, kik bejutottak a „falak mögé", egy végtelenül kedves, okos, jó humorú és nagylelkű asszonyra emlékezhetnek.

Tóth Aladár 1968-ban bekövetkezett halála éles választóvonal volt Fischer Annie életében. Sokáig képtelen volt játszani. Egy évi szünet után tért végül vissza a koncertpódiumra. Férje gondolatban mindig vele

volt, beszélgetéseik, véleményének emlékei elkísérték egy életen keresztül. A külföldi impresszáriók versengtek Fischer Annie-ért. Párizsban André Furno, Angliában Terry Harrison, Medák Sári és Ibsen Tillet nemcsak szervezőként, hanem barátként is mellette álltak, nem győzték rábeszélni az újabb és újabb koncertekre. Ibsen Tilletnek köszönhető az Edinburghi Fesztiválon való jó néhány csodálatos fellépése, amelyekről hangfelvétel is fennmaradt. Jacques Leiser – aki többek között Richter és Callas amerikai útjait is szervezte – szívügyének tekintette, hogy Fischer Annie-t az amerikai közönség is megismerje. Tíz évi munkájába került, hogy Annie-t erre rávegye. Japán útjain nagyon jól érezte magát, mert az ottani emberek egyénisége, fegyelmezettsége rokonszenves volt számára. Hazai hangversenyszervezői közül a legendás Kun Imre, valamint Sásdi Lili, Gedényi Ildikó, Mikle András, Strém Kálmán emelendő ki. Lakatos Éva, a Filharmónia igazgatója és Ferencsik János vezető karmester időszakára tehető Fischer Annie számtalan hazai koncertje. Nem rangsorolta a közönséget: a legeldugottabb vidéki helyen is ugyanazt nyújtotta, mint a világ zenei központjaiban, nem volt számára különbség egy kisváros művelődési háza vagy egy híres hangversenyterem pódiuma között. Kifejezetten szeretett vidéki közönségnek játszani.

Ha gyakorolt vagy próbált, játéka akkor is elmélyült, intenzív volt. Szívesen adott ifjúsági koncerteket, fontos kulturális nevelő eszköznek tartotta a következő generációk kiművelésében.

Bartók Bélát példaképének tekintette, Dohnányi Ernőt, akinek tanítványa volt, mestereként tisztelte.

Zongoraművész kortársai rendkívül érdekelték – a Cziffra Györggyel és Farnadi Edittel kapcsolatos konkurenciatörténetek mind az irigység művei voltak. Legjobb barátai közé tartozott pályatársa, Ungár Imre, a világtalan zongoraművész; meghallgatták egymás koncertjeit, majd részletesen átbeszélték őket. Fontos volt számára Ungár véleménye, és emberségét példamutatónak tartotta, fiát, Istvánt is igen sokra tartotta.

A következő generációkból Vásáry Tamást szinte fiaként szerette, Frankl Péter szintén nagyon közel állt Annie-hoz. Külföldre távozásuk után is szoros kapcsolatban maradt e két művésszel.

Schiff András karrierjét előre megjósolta, koncertjein mindig jelen volt. Gyakran adott zenei tanácsokat Failoni Donatella, Prunyi Ilona, Varga Csilla, Baranyai László zongoraművészeknek. Kocsis Zoltán is meglátogatta őt többször Szent István parki otthonában.

Jellemző történet, hogy amikor Japánban összetalálkozott Némethy Attila zongoraművésszel, csak a hotel asztalán „zongorázva” volt módja elképzeléseinek bemutatására, de ez sem zavarta. Csak egyetlen embert tartott a szó valódi értelmében tanítványának: Csoba Tündét, akinek nemzetközi karrierjét is elindította.

Külföldi zongoraművészek közül meg kell említeni kölcsönös nagyrabecsülésüket Szvjatoszlav Richterrel, akinek minden magyarországi koncertjére elment. Martha Argerich játékát a varsói Chopin versenyen hallotta először, amikor azt Argerich megnyerte, és Annie azonnal javasolta magyarországi meghívását, mondván, hogy később ez szerinte már jóval nehezebb lesz anyagi szempontból. A fiatal művésznő Fischer Annie édesanyjának lakásában lakott, és két felejthetetlen koncertet adott Budapesten. Jóban volt Anda Gézával és Földes Andorral is. A legfiatalabbakat is szívesen meghallgatta, mindig érdekelte az ifjúság, időskorában különösen. Elmeséltette velük koncertélményeiket, akadémiai óráikat, kíváncsi volt véleményükre. Felfigyelt a gyermek Bogányi Gergely játékára és Szvétek László szép basszus hangjára.

Különleges fizikuma, szép, filigrán alakja és rendkívül fotogén arca volt. Igen szerencsés alkattal és elképesztő fizikai teherbírással rendelkezett. Választékosan, nagyon elegánsan, mégis szerényen öltözködött. Járása – melyet édesanyjától örökölt – különlegesen szép volt: pódiumon való megjelenése, ahogyan belebegett a színpadra, szerényen, mégis tartással, erőt sugározva, még időskorában is lenyűgöző volt.

Élete végéig minden érdekelte: órákat beszélt telefonon barátaival, TV-t nézett, rádiót hallgatott, még a focimeccseket is élvezettel drukkolta végig. Szerette a játékokat, gyakran játszott magyar kártyát. Szívesen fejtett keresztrejtvényt, és jól szórakozott a japán játékautomata-őrületen, a „pacsinkó”-n. Monte-Carlóban is szívesen játszott − kis tétekben.

Sokat olvasott, többek között a számára nagyon kedves orosz klasszikusokat. 28 évig élt férje nélkül, de lakásában minden az ő emlékét idézte, a berendezés, a virágok, képek elhelyezése is ugyanolyan maradt. Ha valamilyen előadást, művészi alkotást értékelt, gyakran hozzátette: „Aladár is így gondolta, Aladár ezt már korábban megjósolta.” Utolsó pillanatáig aktív volt, és szellemi erejének teljes birtokában hunyt el. Élete végső napjáig gondot viselt testvérére, Magdára. És végül egy jellemző történet: egy fárasztó, vidéki koncert után egy kis étteremben Annie egyik kedvenc ételét, pacalpörköltet rendelt. Az étterem vezetője szomorú arccal jött ki: „asszonyom, hiába ízlik annyira a főztöm, várni kell rá jócskán. Egy hangverseny volt itt, és olyan sokan jöttek utána ide, hogy minden elfogyott”. Annie csendesen mosolygott és kivárta.

Az utolsó évek barátsága

Prunyi Ilona zongoraművésznő játékára rádióhangversenyek hallgatása során figyelt fel Fischer Annie, és környezetében tudtak arról, hogy ismeretlenül is nagyra értékelte produkcióit.

„Zavarba ejtő a tény, hogy Vele semmiféle kapcsolatom nem volt élete utolsó négy évéig. Ennek oka az volt, hogy vidéki vagyok, csak főiskolás koromban hallhattam, de nehezen jutottam be a koncertjeire. 1961-ben részt vettem egy Liszt-versenyen, amin jelen volt, és később kiderült, hogy emlékezett rám. Én bálványként tiszteltem, és nem mertem a közelébe kerülni.

Egyik utolsó budapesti Beethoven-estjén olyan torokszorító élményben volt részem, hogy úgy éreztem, mégis be kell mennem hozzá, ismeretlenül is. Meglepetésként ért, hogy tudott rólam, nevemet mondva leállította a gratulációkat, megfogta a kezemet és azt mondta: „Te vagy a Prunyi? Te tudod, hogy én téged hogy becsüllek?" Úgy éreztem megfordul a világ velem, ennél nagyobb ajándékban nem lehetett részem, de továbbra sem volt bátorságom őt megkeresni. Magda húgával jó kapcsolatom volt, és amikor első magyarországi lemezem megjelent, Magdának mondtam, hogy szeretném ezt Annie-nak átnyújtani. Az idő telt, és egyszer csak Magda felhívott: „Annie már várja, hogy hívd fel." Azóta is hihetetlen számomra ez a kezdeményezés, amelyből barátság lett. Első találkozásunkkor késő este már menni akartam, amikor Annie fiatalosan felpattant: „Ha most már itt vagy, nem mehetsz el ilyen korán" – éjjel kettőig maradtam. Ezt követően Annie élete végéig legalább hetente találkoztunk, vagy telefonon beszélgettünk – zenéről, szakmáról, egyebekről is. Néha próbára tette egyenességemet. Egy zongorista barát koncertjéről kérte ki véleményemet – én megmondtam, hogy nem tetszett. „Majd megbeszéljük, otthon is meghallgatjuk a koncertet." „Valóban ez az előadás tényleg kissé üres volt" mondta ő. Látta őszinteségemet, és úgy éreztem, neki erre volt szüksége, és új emberi kapcsolatot jelenthettem neki. Meghallgatta Beethoven-játékomat, amelyben bizonytalan voltam, bíztatott, hogy minél többet játszszam. Javasolta, hogy Dohnányi műveivel bővítsem repertoáromat, amelynek köszönhetően később, 2002-ben a Dohnányi évforduló kapcsán sok felkérést kaptam. Szigorúság, zárkózottság – a róla terjedő tévhitek számomra eloszlottak. Közvetlen, egyszerű, teljesen kortalan asszonyt láttam, aki a sérelmeit is méltósággal viselte. „Játszhatom még a Kreislerianát?" – kérdezte, és csodálatos részleteket mutatott. Egy másik alkalommal négy adag tatárbifsztek és két üveg sör elfogyasztása után éjfélkor leült a zongorához és eljátszotta a teljes Kreislerianát. A végén rám nézett, látta, hogy sápadtan, megkövülve nézek előre: „De furcsán nézel Mucikám!" Magamhoz térve tréfásra fogtam: „A sárga irigység fog el, hogy te itt miket csinálsz" Rám nevetett: „Milyen jópofa tudsz lenni!"

Máskor: „Most hallgassuk meg a rossz Beethoven-felvételeimet" – és lejátszotta a lemezfelvételeiből általa rossznak talált részeket. Kiértékeltük, és láttam, hogy Annie-t mennyire foglalkoztatta a szonáták felvételének problémája. Jó néhány szonátát már javasolt volna kiadásra, ám a komplett sorozatot nem. Ugyanakkor érezte azt is, hogy a darabok kis részletekből való összevágása nem vezet soha tökéletes eredményre. Egyik legjobb előadásának az opus 26-os szonátát tartotta.

Egyszer Liszt Desz-dúr etüdjéről beszélgettünk telefonon. Az elején kicsit „zuborog" az enyém (*azaz nem eléggé piano, szerk.*) – mondom a telefonba. Ekkor Annie odavitte a kagylót a zongorához: „Régen játszottam, de most figyelj" – „Te Annie – mondom – neked is „zuborog". Annie még egyszer eljátszotta –„Tényleg – mondta – tudod mit, zágson!" – és belenevetett a kagylóba.

Amikor beteg lettem és vizsgálatok alatt álltam, keresett telefonon – aggódó hangja máig megvan az üzenetrögzítő szalagján. „Remélem, nincs komoly baj, Annie voltam." Mint kincset őrzöm a hangját, tudva azt is, ez milyen ritkaság. Ugyancsak őrzök egy kis videófelvételt, ahol egy koncertemen megjelent. Beethoven G-dúr zongoraversenyét játszottam Vásáry Tamás vezényletével − ezt is Annie szervezte –, és a szünetben Annie barátokkal beszélgetett. A koncert felvételét később meghallgattuk − ez volt a kérésem, mivel egy turné előtt álltunk. Két helyen volt némi kifogása, de az egészet helyben hagyta, jónak találta − ezzel lelket öntött belém.

Egyszer megálltam lakásában egy fénykép előtt. „Annie, ki ez a gyönyörű férfi?" „Hát nem ismered fel? Ő volt a férjem, Aladár" „Ilyen jóképű, sármos ember volt?" „Volt az!" – mondta Annie gyermekes, hamiskás mosollyal.

„Képzeld el, hogy gyerekként ismertem meg „Aladár bácsit", hiszen sok fellépésemről írt kritikát, majd a család barátja lett. Én meg csak nőttem, cseperedtem és egyszer csak észrevettem, hogy másképp kezdek el érezni iránta".

(Szerk. megj.: A gyermek Fischer Annie-ról Tóth Aladár 27 éves korában írt először, 12 év múlva összeházasodtak. E kritikákat nem engedte újra publikálni. Összegyűjtve első alkalommal a Fischer Annie-ról szóló könyvben jelentek meg. Levelezésük − egy páratlan kapcsolat dokumentumanyaga − Fischer Magda tulajdonában van).

1995 húsvétja utáni csütörtökre tervezett koncertemről beszélgettünk telefonon vasárnap. „Tudod mit, most én is megyek, ütök egy kis billentyűt" – pontosan emlékszem, ahogy kifejezte magát. Szerette néha átnézni azt a darabot, amelyet én is éppen játszottam. „Csütörtökön a hátsó sorban megvan a jegyed, ahogy kérted, menjél, ütögesd a billentyűt" mondtam. Kedden tudtam meg halálhírét, amely számomra felfoghatatlan volt. El akartam halasztani a koncertet, de ekkor valami visszhangzott Annie-val való korábbi beszélgetésünkből. Liszt Faust-szimfóniájának Margit tétele szerepelt a programban. „Ezt az unalmas tételt akarod játszani?" – kérdezte Annie. „Annie, ez olyan mennyei nyugalom – én most úgy érzem, megbékélő, nyugalmas darabra van szükségem" – válaszoltam. „Ja, az más, akkor játszd". Még vasárnap is erről beszéltünk, hétfőn már nem élt. Úgy éreztem, ezt csütörtökön Neki játszom – ahogy neki szólt a fehér virágcsokor az ülőhelyén, emlékezésként kései találkozásunkra." – mesélte Prunyi Ilona.

A beszélgetéseket lejegyezte: *dr. Székely György*

AKIT A ZENE ÉLTETETT − FRICSAY 100

Pallós Tamás

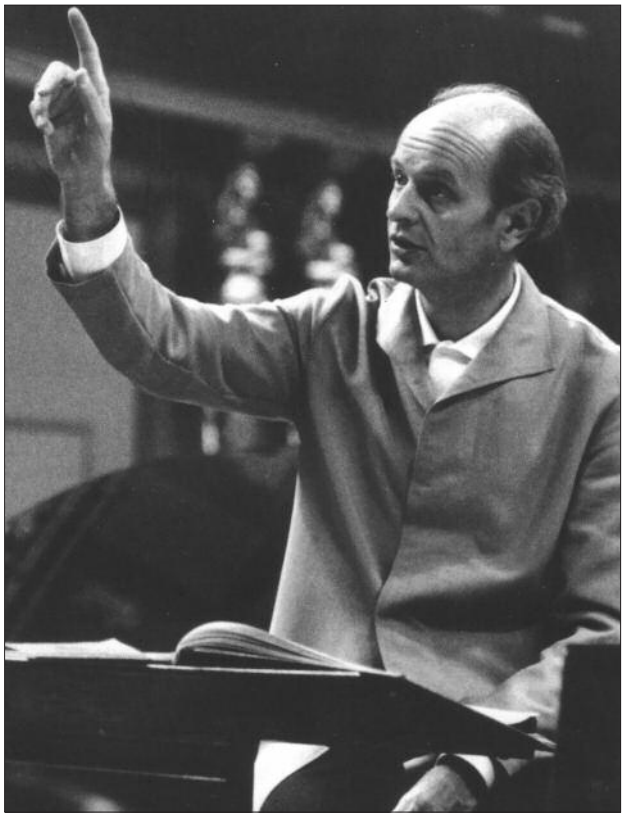
Megjelent az Új Ember Mértékadó 2014. évi 48. heti lapszámában. Az ismételt közlés a kiadó engedélyével történik.

„A XX. századot Budapesten csinálták” − a brit *Nature* ismeretterjesztő folyóirat egyik írásának sokat idézett alcíme e tételmondat. Ha végigvesszük a jelzett időszak Nobel-díjasait, iskoláikat, a történelemformáló találmányokat, az építészet, a film- és fotóművészet úttörő alkotóinak működését, felfedezőink gyűjteséit ... − elfogultság nélkül is igazat kell adnunk a megállapításnak. És ha továbbgondoljuk, ugyanez igaz a zenére is. S nem csak *Liszt Ferenc* és *Hubay Jenő* kultúraemelő törekvéseinek beérő eredményei, *Mahler, Bartók, Dohnányi, Kodály* széles körű tevékenysége, a Kodály-módszer kontinenseken átívelő hatása és népszerűsége miatt ... Budapest a karmesterek városa! Az országimázs része lehetne, mégsem emelte ki még egyetlen útikönyv vagy kultúrtörténeti munka sem Pest-Buda, Budapest dirigenstermő voltát. Pedig talán nincs is még egy olyan „modern kori metropolisz”, amely ennyi élvonalbeli zenekarvezető bölcsője, illetve ideigóráig otthona lett volna. Az első világnagyság *Seidl Antal (Anton Seidi)*, a késő romantika korszakának gyermeke; még Wagner egyengette útját: és nevéhez fűződik *Dvorák* IX. (Az új világból) szimfóniájának New York-i ősbemutatója ...

De maradjunk most a XX. századot meghatározó kiválóságoknál. Íme néhány a Budapesten születettek közül: *Reiner Frigyes* (Fritz Reiner), *Széll György, Ormándy Jenő, Hans Swarowsky, Georges Sébastian, Doráti Antal, Ferencsik János, Solti György* (Sir George Solti), *Kertész István, Peskó Zoltán, Joó Árpád, Fischer Ádám, Fischer Iván, Kocsis Zoltán ...* − hosszú lenne a folytatás, de aki e jeles névsorból semmiképpen sem hiányozhat: *Fricsay Ferenc*.

Születésének jubileumára jelent meg *Karczag Márton és Ókovács Szilveszter Akit a zene éltetett − Fricsay 100* című könyve. Az először közreadott fotókkal, családi dokumentumokkal illusztrált − a művész *Mozartról* és *Bartókról* szóló tanulmányát, valamint kommentárokkal ellátott diszkográfiát és előadásjegyzéket is tartalmazó − életrajzot a karmester lánya, *Marta Dobay-Fricsay* jelenlétében mutatták be az Operaházban.

A zenerajongók közül szinte mindenki tud(hatott) valamit Fricsay Ferencről: olvasott róla vagy hallott már néhányat több mint kétszáz (!) lemezfelvételéből − de eddig igazán senki sem ismerte. Sziszifuszi munkával emlékek, adatok, újságcikkek mozaikjaiból, tükörcserepekből állt össze a lényegében teljesnek tekinthető portré. A kötet magába foglalja mindazt, ami még begyűjthető volt a Mozart-, Beethoven-, Bartók- vagy Kodály-interpretációk kapcsán gyakran etalonként is



emlegetett, legendás, de szerényen szemérmes, s ilyenformán „titokzatos” karmesterzseniről.

Ki is volt a mindössze negyvennyolc évesen, 1963-ban elhunyt Fricsay Ferenc? Ókovács Szilveszter gondolatait kölcsönözve „időrendben”: csodagyerek, zenekarépítő pedagógus, Szeged művelődésszervezője, pesti operakarmester, univerzális muzsikus, utazó koncertdirigens, a magyar kultúra propagátora, a rögzítés mestere, médiaművész és a művészetnek élő művész. „És Fricsay Ferenc, az ember, a nagycsaládos apa, a hithű katolikus világpolgár: aki mindvégig magyar nevében, nyelvében, gondolkodásában, kötődésében és tetteiben.” Ez utóbbit igazolta lánya is, aki a könyvbemutatón felolvasta Fricsay levelét, atyai üzenetét („intelmét”), amelyet két évvel halála előtt írt neki. Ebben figyelmeztette: szeresse a teremtett világot, az embereket.

Bármit választunk is munkának-hivatásnak, szorgalommal, a lehető legjobban teljesítsük feladatunkat; jó érzés, öröm elérni a kitűzött célokat. A boldogság forrása, ha mi adhatunk, és ezzel másokat boldoggá tehetünk. Fricsay a zenén keresztül adott. A frakk számára nem munkaruha, hanem ünnepi viselet volt. Mert minden koncert, előadás egy kis istentisztelet − vallotta.

„Az élet gyönyörű, de rövid!" Tudta − és beteljesítette.

Cybèle

Cybele Párizsban született. A művészt azonban rabul ejtette a provance-i táj szépsége, és a francia tengerparthoz, az azúr parthoz közeli megejtő hangulatú városkában Saint-Paul de Vence-ben telepedett le. Ott, ahol számos festő alkotott, közük Chagall is, akinek sírját a városka temetőjében rajongók sokasága keresi fel. Az elmúlt 12 év során nem tudott szabadulni Provance és a tenger varázsától, és vásznain mások számára is megjeleníti azt az élményt, érzést és csodát, amelyet a mediterrán táj jelent.

Az ég kékje, a tenger sokféle színe, a virágok tarka pompája és illata, a ciprusok sötétzöldje, az olajfák ezüstje, a provance-i napfény sugárzó aranya, a természet varázsa, a falvak, kis utcák, terek, kutak és hangulatok megejtő bája jelenik meg vásznain. Galériájában szívesen mutatja meg alkotásait, valamennyi látogató örömére. Aki valaha is megtapasztalja Provance és a mediterrán táj szépségét, örökre szívébe zárja ezt az élményt, és mindig várja annak újabb beteljesülését.

I've chosen to settle my easel in the heart of Saint-Paul de Vence on the French Riviera. The village and its surroundings are a great inspiration for me.

During these past 12 years in my workshop I haven't stopped painting the beatiful light of Provence.

I like to combine my brush and palette-knife as I paint the different aspects of transparency and materials. The landscapes and the villages represent the achievement of my free performance. I'm inspired by the colours of nature around me: the mimosa's yellow, the cypress dark green, or the olive tree silver grey under the shining sun.

To observe is already painting.

A belső hátsó borítón: *Cybele: Triptique* c. képe látható (40 x 120 − Saint Paul de Vence, Atelier d'Artiste, 30 rue Grande – 06570 Saint Paul de Vence, www.atelier-a2.com)