
MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

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**

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK	
DR. PATAI ÁRPÁD V. MOLNÁR CSILLA CSÓKA CECÍLIA DR. MICSIK TAMÁS ISAAC HAJDU-ANDERSSON FARKAS PETRONELLA DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ DR. TULASSAY ZSOLT	5 GYOMORRÁK GENETIKÁJA ÉS MOLEKULÁRIS ALTÍPUSAINAK JELENTŐSÉGE
DR. LIPPAI DÓRA DR. TULASSAY ZSOLT DR. SZABÓ GYÖNGYI	9 ALKOHOL OKOZTA GYULLADÁSOS ELTÉRÉSEK A BÉL-MÁJ-AGY TENGELYEN – ÚJ KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK ALKOHOLOS ZSÍROS MÁJGYULLADÁSBAN
DR. MÜLLNER KATALIN	18 NEMEK KÖZÖTTI KÜLÖNBSÉGEK EGYES GASZTROENTEROLÓGIAI BETEGSÉGEKBEN
DR. DOBÓ ISTVÁN	23 AMIT A GASZTROENTEROLÓGUSNAK A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK SEBÉSZETÉRŐL TUDNIA KELL
DR. ALTORJAY ISTVÁN	30 A CSUKLÁS JELENTŐSÉGE ÉS KEZELÉSE
DR. BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA	35 EMÉSZTŐRENDSZERI BETEGSÉGEK BŐRTÜNETEI
DR. MOLNÁR ÁGNES KÖVESDI ANNAMÁRIA OH. SARKADI BALÁZS OH. DR. RÁCZ KÁROLY DR. PATÓCS ATTILA	38 A KRÓNIKUS GLÜKOKORTIKOIDHORMON- PÓTLÁS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

DR. EGGENHOFER JUDIT	46	GYÓGYSZEREINK ORPHAN BETEGSÉGEK – ORPHAN GYÓGYSZEREK
MARTON ÁRPÁD	50	MŰVÉSZET „AMIKOR ELKÉSZÜLNEK, A DOLGOK KICSIT MEG IS HALNAK” BALOGH SÁNDOR SZOBRÁSZMŰVÉSZ ANIMÁI
MARTON ÁRPÁD	54	BARKOS BEA MŰVÉSZETÉRŐL
MARTON ÁRPÁD	55	A KÉP SZÜLETÉSE, AVAGY A FESTÉSRE ÍROTT SZÓK

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Altorjay István

Belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai onkológus szakorvos. 1996-ban védte meg kandidátusi értekezését, 2014-ben pedig MTA doktori értekezését. 2001 óta a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézete Gasztroenterológiai Tanszékének vezetője, 2012-ben kapta meg a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hetényi Géza-émlékérmét, aktuálisan a Társaság elnöke. Fő érdeklődési területei a tápcsatornai vérzések, a gyulladásos bélbetegségek és a tápcsatornai onkológia.

Dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna

Az MTA doktora, jelenleg a Magyar Dermatológiai Társulat elnöke, a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján egyetemi tanár. Bőrgyógyászatból és klinikai immunológia és allergológia szakterületen szerzett szakvizsgát. Gyakorló orvosként a Klinika Immunológiai Osztályát vezeti. Kutató orvosként a pikkelysömör betegség patomechanizmusának kutatásával és a hámsejtek biológiájának vizsgálatával foglalkozik.

Dr. Dobó István

1972-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Sebész szakorvos, az orvostudományok kandidátusa. 1994 és 2008 között a Szent Margit Kórház Sebészeti Osztályának osztályvezető főorvosa, 2009–2013 között pedig a Vaszary Kolos Kórház Sebészeti Osztályának osztályvezető főorvosa volt. Jelenleg nyugdíjas. A Magyar Sebészeti Társaság, annak colon szekciója, valamint a Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi tagja volt éveken át. Harminckilenc tudományos közlemény, illetve könyvfejezet szerzője/társ szerzője, tudományos előadásainak száma 118.

Dr. Eggenhofer Judit

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1966-ban szerzett gyógyszerészi diplomát. Gyógyszerészdoktori címet klinikai farmakológiai témából írt disszertációval szerzett. Gyógyszerhatástani és toxikológiai gyógyszerési szakvizsgákkal rendelkezik. A Gyógyszerkutató Intézet Orvosi Osztálya után 1982-től az Országos Gyógyszerészeti Intézetben dolgozik, ahol a Klinikai Vizsgálatok Főosztályát vezette. Jelenleg az Intézet tudományos tanácsadója. A Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (EMA) ritka betegségek gyógyszereivel foglalkozó bizottságának – COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – magyar tagja. Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástani (farmakológia, toxikológia), a gyógyszerkifejlesztés és a klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok.

Dr. Lippai Dóra

A Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján gasztroenterológiai szakorvosjelölt. Az UMASS Medical Schoolban az alkohol okozta gyulladásos eltéréseket a bél-máj-agy tengelyen és az alkoholos zsíros májgyulladásban lehetséges új kezelési lehetőségeket kutatta. A Semmelweis Egyetemen egyéni fokozatszerzőként adott be PhD dolgozatot.

dr. Molnár Ágnes

Általános orvos, 2013-ban fejezte be tanulmányait a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Jelenleg harmadéves PhD hallgató a Semmelweis Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskoláján. Érdeklődési területe a glukokortikoidreceptor és 11- β -hidroxisteroid-dehidrogenáz enzim génvariánsainak terápiára gyakorolt hatása Addison-kóros betegekben, illetve a krónikus glukokortikoidhormon-pótló terápia klinikai megjelenése.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. Czuriga István

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztorny Beáta

Dr. Hersényi László

Dr. Jermendy György

Dr. Kahán Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Poór Gyula

Dr. Rácz Károly

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board

Pierre Corvol (Paris)

Fabio Farinati (Padua)

Flavio Forrel (Basel)

Gergely István (Marosvásárhely)

Korbonits Márta (London)

Peter Malferteiner (Magdeburg)

Hartmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Davor Stimac (Rijeka)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

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 Stúdió

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 Archívum © 2016

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. 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 gastroenterológus szakorvos, egyetemi adjunktus.

Dr. Patai Árpád V.

Általános orvosi diplomáját 2009-ben szerezte a Semmelweis Egyetemen. 2009 óta a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján ösztöndíjas PhD hallgató, majd klinikai orvos. Fő érdeklődési területe a gastroenterológia, az emésztőszervi daganatok patogenezeise, az emésztőszervi endoszkópia és a klinikai epigenetika.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2016/2. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Nagy Endre, Dr. Tóth Miklós: Köszöntő

Dr. Péter Ferenc: A MEAT megalakulásáról és kezdeti tevékenységéről – irattári dokumentumok alapján

Dr. Hunyady László és mtsai: A V2 vazopresszinreceptor betegséget okozó mutációi

Dr. Gereben Balázs, Dr. Fekete Csaba: Az alacsony T3 szindróma kialakulásának idegrendszeri mechanizmusai

Dr. Patócs Attila és mtsai: Örökletes phaeochromocytomák és paragangliomák molekuláris genetikai vizsgálatával szerzett hazai tapasztalatok

Dr. Erdei Annamária, Dr. Nagy V. Endre: Az endokrin orbitopathia patogenezise – amit tudunk és amit feltételezünk

Dr. Lakatos Péter és mtsai: Differenciált pajzsmirigyrákok molekuláris diagnosztikája: hol tartunk 2016-ban?

Dr. Halász Zita és mtsai: Ma és holnap. Bepillantás a szubsztitúciós terápiát igénylő kórképek gyermekendokrinológiai ellátásába

Dr. Dénes Judit és mtsai: Hypophysadenoma és phaeochromocytoma/paraganglioma együttes előfordulása – új MEN-szindróma?

Dr. Nemes Orsolya, Dr. Mezősi Emese: Tumorellesztő kezelések hatása a hypophysisműködésre

Dr. Toldy Erzsébet és mtsai: Módszertani és biológiai megfontolások a parathormonszintek értékelésében: a határértékek megbízhatósága a klinikai gyakorlatban

Dr. Csajbók Éva és mtsai: A felnőttkori transzszexualizmus és kezelése

GYOMORRÁK GENETIKÁJA ÉS MOLEKULÁRIS ALTÍPUSAINAK JELENTŐSÉGE

Dr. Patai Árpád V.^{(1)*} és Molnár Csilla^{(1, 2)*} és Csóka Cecília^{(1)*}, Dr. Micsik Tamás⁽²⁾, Isaac Hajdu-Andersson^(1, 2), Farkas Petronella^(1, 2), Dr. Herszényi László⁽¹⁾, Dr. Tulassay Zsolt^(1, 3)

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

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

(3) Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

* Ezek a szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá ehhez a közleményhez.

ÖSSZEFOGLALÁS: A gyomorrák a leggyakoribb emésztőszervrendszeri daganatok közé tartozik, és bár incidenciája világszerte csökken, leggyakrabban késői stádiumban kerül felismerésre, amikor prognózisa már rossz. Az utóbbi évek kutatásai bebizonyították, hogy mind klinikailag, mind molekuláris szempontból heterogén a betegség, jól körülhatárolt molekuláris alcsoportok különíthetők el, amelyek célzott terápiával eredményesebben kezelhetők.

Kulcsszavak: célzott kezelés, gyomorrák, molekuláris altípusok, személyre szabott orvoslás, új generációs szekvenálás

Patai ÁV, Molnár Cs, Csóka C, Micsik T, Hajdu-Andersson I, Farkas P, Herszényi L, Tulassay Z:
MOLECULAR GENETICS OF GASTRIC CANCER

SUMMARY: Gastric cancer is one of the most common gastrointestinal cancers. Despite a globally decreasing incidence, it is still detected at a late stage with poor prognosis in the Western world. Recent studies have shown that gastric cancer is a clinically and molecularly heterogeneous disease. Using high-throughput molecular analysis distinct molecular subtypes can be defined, that can be hopefully better managed by targeted therapies.

Keywords: gastric cancer, molecular subtypes, next generation sequencing, personalized medicine, targeted therapy

Magy Belorv Arch 2016; 69: 5–8.

A gyomorrák az egyik leggyakoribb emésztőszervrendszeri rosszindulatú daganat, világszerte évi 1 000 000 új esettel, és kb. 723 000 halálessel kell számolnunk.⁸ Magyarországon az Országos Rákregiszter adatai szerint évente 2400 új eset és 1800 halálesset fordul elő.¹² Bár a gyomorrák gyakorisága világszerte csökken, a nyugati világban és hazánkban is a későn felfedezett, rossz prognózisú esetek dominálnak. Az elmúlt években az új generációs szekvenálás elterjedésével egy nemzetközi genetikai konzorcium számos daganat teljes genomját meghatározta. A gyomorrákban tett megfigyeléseket 2014-ben közzétették a Nature című rangos folyóiratban,¹ a témáról Tan és Yeoh írt kitűnő összefoglalót 2015-ben a Gastroenterologyban.¹⁴ Összefoglaló tanulmányunkban e két közlemény alapján, a legfontosabb megfigyeléseket ismertetjük.

A gyomorrák négy molekuláris altípusa

Az említett nemzetközi konzorciumban világszerte 55 intézet kutatói vettek részt hat országból (Egyesült Államok, Kanada, Dél-Korea, Belgium, Oroszország, Lengyelország). Összesen 295 elsődleges, nem kezelt gyomordaganatot vizsgáltak hat különböző molekuláris platform (DNS-metiláció, mutáció, kópiaszám, mRNS, miRNS, fehérje) segítségével, és ennek alapján négy molekuláris alcsoportot sikerült azonosítaniuk.¹ Ezek közül a leggyakoribbnak a kromoszómainstabil (chromosome instable neoplasia, CIN) bizonyult, amely az esetek 50%-ában fordult elő. Erre az altípusra az aneuploidia, a gyakori RAS-amplifikáció és TP53-mutáció volt jellemző. A mikroszatellita-instabil (microsatellite instable, MSI) daganatok az esetek 22%-át alkották, jellemzően idős betegekben, az antrumban és a corpusban fordultak elő, sok mutációval, az MLH1 gén metilációjával és következményes csökkent expresszióval.

Ezzel szemben a genomikailag stabil (genome stable, GS, 20%) daganatok inkább fiatalokban fordultak elő, diffúz szövettannal, gyakori *CDH1*- és *RHOA*-mutációkkal. A legritkább altípus az Epstein–Barr-vírus (EBV-) pozitív alcsoport volt, amely elsősorban férfiakban, a corpusban, az esetek 8%-ában fordult elő, jellemző volt rá a sok metiláció, a *PIK3CA* gén mutációja, valamint a *PD-L1/2* overexpressziója. A leírt genetikai eltérések jelentőségét az adja, hogy szinte mindegyik ellen folyamatban van célzott kezelés fejlesztése. A vizsgálat legfőbb kritikája az, hogy az altípusok nem mutattak különbséget a túlélés tekintetében, így az altípusok klinikai relevanciája kérdéses. Szintén említésre méltó, hogy a vizsgált mintákban a *H. pylori* előfordulására nem találunk konkrét adatot.

Génmutációk gyomorrákban

A gyomorrákban leggyakrabban különböző gének szomatikusan szerzett mutációi fordulnak elő. Becslések szerint minden gyomorrákban körülbelül 50–70 egymástól eltérő mutáció mutatható ki, ezek három kategóriába oszthatók: 1. gyakori (>5–10%) „irányító” (driver) mutációk, 2. ritkább (1–10%) driver mutációk, amelyek szintén hozzájárulnak a betegség kialakulásához, valamint 3. az úgynevezett „utazó” vagy „járulékos” (passenger vagy bystander) mutációk, amelyek egyéb mutációk (pl. CpG-deamináció) következményeként alakulnak ki, és funkcionálisan nem járulnak hozzá a daganat kialakulásához.¹⁴

A nagy gyakoriságú driver mutációk közé tartozik a *TP53* mutációja, amely a leggyakrabban előforduló mutált gén a gyomorrákok esetében, az esetek 50%-ában,⁷ elsősorban a kromoszómainstabil daganatokban mutatható ki. A *TP53*-mutált daganatokban gyakran fordul elő emelkedett kópiaszám is. Ezen kívül egyéb, pl. vastagbél-adenocarcinómákban is előforduló általános onkogénekben (*KRAS*, *CTNNB1*, *PIK3CA*) és tumorszuppresszor génekben (*SMAD4*, *APC*) is gyakran található mutáció gyomorrákban.⁶ Ezen mutációk közül néhány egyes altípusokban halmozottan fordul elő: például az EBV-pozitív gyomorrákokban gyakori a *PIK3CA* gén mutációja, míg a diffúz, elsősorban genomikailag stabil gyomorrákban a *CDH1* gén szomatikus mutációja gyakori.¹⁷

A teljes genomot vizsgáló, új generációs szekvenálás (next generation sequencing, NGS) vizsgálatokban két új, a gyomorrákban fontos szerepet játszó driver gént fedeztek fel. A tumorszuppresszor *AIRID1A* gén^{10,19} a gyomorrákok 10–15%-ában mutált, inaktivációja során az általa irányított sejtciklus-szabályozó ciklin 1 (*CCNE1*) aktiválódása révén vezet gyomorrákos sejtek proliferációjához. A *RHOA* gén mutációja diffúz gyomorrákokban fordul elő, a Rho jelátviteli út vonal aktiválódását és anoikiszrezisztenciát okoz.¹⁷ Az anoikis a sejt eredeti környezetéből való kiszabadulás által kiváltott sejthalál. Ennek a mechanizmusnak a felismerése új gyógyszerek fejlesztéséhez vezet-

het az egyébként nagyon rossz prognózisú diffúz gyomorrák célzott kezelésében.

A 10%-nál ritkább driver mutációk (pl. *MUC6*, *BCOR*, *FAT4*, *RNF43*) szintén fokozzák a gyomorrák kialakulási esélyét. Az elsősorban MSI-pozitív gyomorrákokban előforduló antigénprezentáló gének (*HLA-B*, *B2M*) mutációi révén módosul a tumorantigének bemutatása, és ezáltal a daganat elleni immunválasz csökken.¹

Kópiaszám-eltérések gyomorrákban

Kópiaszám-eltérések révén onkogének és tumorszuppresszor gének szelektív aktiválódása vagy gátlása alakul ki. A gyomorrákban leggyakrabban aktivált gének a RTK/RAS/MAPK jelátviteli útvonalon helyezkednek el, idetartoznak a *HER2*, *EGFR*, *MET*, *FGFR2* és *RAS* (*KRAS*, és kisebb mértékben az *NRAS*) gének.^{1,4} Ezek a gének terápiás célpontként is használhatók, számos célzott szert fejlesztettek ki ellenük, pl. trastuzumab (*HER2*), nimotuzumab (*EGFR*), AZD4547 (*FGFR2*), onartuzumab (*MET*). Gyomorrákban szintén gyakran amplifikált gén a *VEGFA*, az angiogenesis mediátora, így az angiogenezist gátló kezelés egyik potenciális célpontja lehet gyomorrákban.¹¹ EBV-pozitív gyomorrákokban a *PD-L1* és *PD-L2* gének gyakori amplifikációját találták, amelyek gátlásával a daganat elleni immunválasz fokozódását lehetne kiváltani.¹

A sejtciklust szabályozó gének (*CCND1*, *CCNE1*, *CDK6*) is gyakran amplifikálódnak gyomorrákban. Ezek a gének más jelátviteli útvonalakra, pl. az RTK/RAS/MAPK útvonalra is hatással lehetnek, ez pedig megváltoztatja az arra tervezett célzott kezelések hatásosságát is. Például a *CCNE1* gén amplifikációjával párhuzamosan gyakran a *HER2* gén is amplifikálódik,^{4,9} így a két gén együttes amplifikációja okozza a primer lapatinib- (kettős *EGFR* és *HER2* gátló) rezisztenciát *HER2*-amplifikált gyomorrákokban.

A génamplifikációk mellett a deléciók is gyakoriak gyomorrákban, idesorolható néhány tumorszuppresszor gén (*WWOX*, *RBI*, *PARK2*, *FHIT*, *CDKN2A/B*) deléciója. A *CDH1* gén szomatikus deléciói elsősorban a diffúz típusban fordulnak elő, rossz prognózissal társulnak.³ Deléciók előfordulhatnak a fehérjéket nem kódoló régiókban, például mikro-RNS-ekben is. A *mir-101a* deléciója fokozza az onkogén hiszton-metiltranszferáz *EZH2* működését.² A legtöbb deléció funkcióvesztő változásokban fejeződik ki, azonban kivételesen, mint például egy foszfodiészteráz, a *PDE4D* esetében, az eddigi ismeretekkel ellentétben a deléciók hatására génaktiváció következik be.¹⁰

A genetikai változások eredményeként létrejöhetnek fúziós gének is, amelyek új kiméra fehérjéket eredményeznek (pl. a közismert *BCR-ABL* krónikus myeloid leukaemiában) vagy a túlexpresszált gének elvonhatják a más gének promóteréhez kapcsolódó szabályozó elemeket (pl. *TPR2-ERG* a prosztatarákban). Egy 2010-es tanulmányban ismerték fel először

egy ritka *RAF* fúziós gén (*AGTRAP-BRAF*) jelenlétét gyomorrákokban, amely az eredetileg *RAF*-inhibitor-ként tervezett sorafinibkezelésre érzékenynek bizonyult.¹³ A *CD44-SLC1A2* fúzió esetén egymás mellé kerül a *SLC1A2* glutamáttranszporter és a *CD44* promótere.¹⁵ A fúzió eredményeképpen az *SLC1A2* szintje rendkívül megemelkedik, ezáltal a glutamát könnyebben jut be a daganatos sejtekbe, így biztosítva folyamatos utánpótlást a daganatos sejtek metabolizmusának. A *CLDN18-ARHGAP26* fúzió a diffúz típusú adenocarcinómákban fordul elő, az epithelialis sejtekben csökkenti a sejt-sejt közötti, valamint a sejtek és extracelluláris mátrix közötti kapcsolatot, hozzájárulva ezzel az epithelialis-mesenchymalis átmenet (EMT) kialakulásához.¹⁸ A felsorolt génfúziók daganatspecifikus tulajdonságuk miatt lehetőséget biztosítanak a diagnosztika javításához és a célzott terápia tervezéséhez.

Következtetések

Az utóbbi évek intenzív kutatásai átalakították a gyomorrákról alkotott elképzeléseinket, patogenetikai ismereteink jelentősen bővültek. Átfogó molekuláris vizsgálatok alapján tudjuk, hogy a gyomorrák, más daganatokhoz hasonlóan, heterogén betegség. Az újonnan azonosított genetikai eltérések célpontként szolgálhatnak a daganat célzott kezelésében, de hatékonyságukról csak klinikai tanulmányok alapján nyilatkozhatunk majd. A fent ismertetett négy molekuláris altípus legnagyobb hátránya, hogy a túlélés tekintetében nem sikerült egyértelmű összefüggést kimutatni. Hazai adatok e témában nem ismertek. Munkacsoportunk célja a hazai adatok feltárásán túl olyan szövettani eltérések keresése, amelyek a molekuláris altípussal összefüggenek, és prediktív és prognosztikai jelentőségük is van.

A közlemény az OTKA 111743 támogatásával készült.

Irodalom

1. **Cancer Genome Atlas Research Network:** Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; **513**: 202–209.
2. **Carvalho J, van Grieken NC, Pereira PM, Sousa S, Tijssen M, Buffart TE, Diosdado B, Grabsch H, Santos MA, Meijer G, Seruca R, Carvalho B, Oliveira C:** Lack of microRNA-101 causes E-cadherin functional deregulation through EZH2 up-regulation in intestinal gastric cancer. *J Pathol* 2012; **228**: 31–44.
3. **Corso G, Carvalho J, Marrelli D, Vindigni C, Carvalho B, Seruca R, Roviello F, Oliveira C:** Somatic mutations and deletions of the E-cadherin gene predict poor survival of patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 868–875.
4. **Deng N, Goh LK, Wang H, Das K, Tao J, Tan IB, Zhang S, Lee M, Wu J, Lim KH, Lei Z, Goh G, Lim QY, Tan AL, Sin Poh DY, Riahi S, Bell S, Shi MM, Linnartz R, Zhu F, Yeoh KG, Toh HC, Yong WP, Cheong HC, Rha SY, Boussioutas A, Grabsch H, Rozen S, Tan P:** A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and cooccurrence among distinct therapeutic targets. *Gut* 2012; **61**: 673–684.
5. **Gonzalzo ML, Jones PA:** Mutagenic and epigenetic effects of DNA methylation. *Mutat Res* 1997; **386**: 107–118.
6. **Grabsch H, Tan P:** Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms. *Dig Surg* 2013; **30**: 150–158.
7. **Hanazono K, Natsugoe S, Stein HJ, Aikou T, Hoefler H, Siewert JR:** Distribution of p53 mutations in esophageal and gastric carcinomas and the relationship with p53 expression. *Oncol Rep* 2006; **15**: 821–824.
8. **Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F:** Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; **23**: 700–713.
9. **Kim J, Fox C, Peng S, Pusung M, Pectasides E, Matthee E, Hong YS, Do IG, Jang J, Thorner AR, Van Hummelen P, Rustgi AK, Wong KK, Zhou Z, Tang P, Kim KM, Lee J, Bass AJ:** Preexisting oncogenic events impact trastuzumab sensitivity in ERBB2-amplified gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Invest* 2014; **124**: 5145–5158.
10. **Lin DC, Xu L, Ding LW, Sharma A, Liu LZ, Yang H, Tan P, Vadgama J, Karlan BY, Lester J, Urban N, Schummer M, Doan N, Said JW, Sun H, Walsh M, Thomas CJ, Patel P, Yin D, Chan D, Koeffler HP:** Genomic and functional characterizations of phosphodiesterase subtype 4D in human cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; **110**: 6109–6114.
11. **Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK:** Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 3968–3976.
12. **Országos Rákregiszter,** Országos Onkológiai Intézet, web: <http://www.onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika>
13. **Palanisamy N, Ateeq B, Kalyana-Sundaram S, Pflueger D, Ramnarayanan K, Shankar S, Han B, Cao Q, Cao X, Suleman K, Kumar-Sinha C, Dhanasekaran SM, Chen YB, Esquivela R, Banerjee S, LaFargue CJ, Siddiqui J, Demichelis F, Moeller P, Bismar TA, Kuefer R, Fullen DR, Johnson TM, Greenon JK, Giordano TJ, Tan P, Tomlins SA, Varambally S, Rubin MA, Maher CA, Chinnaiyan AM:** Rearrangements of the *RAF* kinase pathway in prostate cancer, gastric cancer and melanoma. *Nat Med* 2010; **16**: 793–798.
14. **Tan P, Yeoh KG:** Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2015; **149**: 1153–1162.
15. **Tao J, Deng NT, Ramnarayanan K, Huang B, Oh HK, Leong SH, Lim SS, Tan IB, Ooi CH, Wu J, Lee M, Zhang S, Rha SY, Chung HC, Smoot DT, Ashktorab H, Kon OL, Cacheux V, Yap C, Palanisamy N, Tan P:** CD44-SLC1A2 gene fusions in gastric cancer. *Sci Transl Med* 2011; **3**: 77ra30.
16. **Wang K, Kan J, Yuen ST, Shi ST, Chu KM, Law S, Chan TL, Kan Z, Chan AS, Tsui WY, Lee SP, Ho SL, Chan AK, Cheng GH, Roberts PC, Rejto PA, Gibson NW, Pocalyko DJ, Mao M, Xu J, Leung SY:** Exome sequencing identifies

- frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. *Nat Genet* 2011; **43**: 1219–1223.
17. Wang K, Yuen ST, Xu J, Lee SP, Yan HH, Shi ST, Siu HC, Deng S, Chu KM, Law S, Chan KH, Chan AS, Tsui WY, Ho SL, Chan AK, Man JL, Foglizzo V, Ng MK, Chan AS, Ching YP, Cheng GH, Xie T, Fernandez J, Li VS, Clevers H, Rejto PA, Mao M, Leung SY: Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet* 2014; **46**: 573–582.
 18. Yao F, Kausalya JP, Sia YY, Teo AS, Lee WH, Ong AG, Zhang Z, Tan JH, Li G, Bertrand D, Liu X, Poh HM, Guan P, Zhu F, Pathiraja TN, Ariyaratne PN, Rao J, Woo XY, Cai S, Mulawadi FH, Poh WT, Veeravalli L, Chan CS, Lim SS, Leong ST, Neo SC, Choi PS, Chew EG, Nagarajan N, Jacques PÉ, So JB, Ruan X, Yeoh KG, Tan P, Sung WK, Hunziker W, Ruan Y, Hillmer AM: Recurrent fusion genes in gastric cancer: CLDN18-ARHGAP26 induces loss of epithelial integrity. *Cell Rep* 2015; **12**: 272–285.
 19. Zang ZJ, Cutcutache I, Poon SL, Zhang SL, McPherson JR, Tao J, Rajasegaran V, Heng HL, Deng N, Gan A, Lim KH, Ong CK, Huang D, Chin SY, Tan IB, Ng CC, Yu W, Wu Y, Lee M, Wu J, Poh D, Wan WK, Rha SY, So J, Salto-Tellez M, Yeoh KG, Wong WK, Zhu YJ, Futreal PA, Pang B, Ruan Y, Hillmer AM, Bertrand D, Nagarajan N, Rozen S, Teh BT, Tan P: Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. *Nat Genet* 2012; **44**: 570–574.

Levelezési cím: Dr. Patai Árpád V.
 Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 e-mail: arpad.patai@gmail.com

ALKOHOL OKOZTA GYULLADÁSOS ELTÉRÉSEK A BÉL-MÁJ-AGY TENGELYEN – ÚJ KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK ALKOHOLOS ZSÍROS MÁJGYULLADÁSBAN

Dr. Lippai Dóra⁽¹⁾, Dr. Tulassay Zsolt⁽¹⁾, Dr. Szabó Gyöngyi⁽²⁾

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

(2) University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA

ÖSSZEFOGLALÁS: Az alkohol fogyasztásából eredő egészségkárosodás sokakat érintő népbetegség, ezért a kezelés javítását célzó kísérletek nagy jelentőségűek. A heveny és idült alkoholfogyasztás károsítja a bél védekező funkcióját. Idült alkoholfogyasztás során a bélben, májban és agyban egyaránt gyulladásos változások következnek be, ezeket részben gyulladásos citokinek közvetítik. A gyulladásos jelátviteli útvonalakat célzó új kezelési lehetőségek egyelőre teoretikusan megoldást jelenthetnek az alkoholos hepatitis kezelésére, melyek széles körű bevezetéséhez nagy randomizált tanulmányok szükségesek.

Kulcsszavak: inflammaszóma, bél-máj-agy tengely, interleukin-1, alkohol, alkoholos zsíros májgyulladás, ideggyulladás, bélbarrier

Lippai D, Tulassay Z, Szabo G: ALCOHOL INDUCED INFLAMMATORY CHANGES ON THE GUT-LIVER-BRAIN AXIS – NEW THERAPEUTICAL POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

SUMMARY: The health damage resulting from the consumption of alcohol is affecting many people on an epidemic scale. Therefore any attempt to improve the management is of great importance. The acute and chronic alcohol consumption damages the intestinal barrier function. In chronic alcohol consumption inflammatory changes occur on the gut-liver-brain axis, which are in part mediated by inflammatory cytokines. New medications targeting these inflammatory signaling pathways theoretically might contribute to the treatment of alcoholic hepatitis. Large randomized studies are necessary for the widespread adoption of these new agents.

Keywords: inflammasome, gut-liver-brain axis, interleukin-1, alcohol, alcoholic steatohepatitis, neuroinflammation, intestinal barrier

Magy Belorv Arch 2016; 69: 9–17.

Az alkoholfogyasztással összefüggő általános megfigyelések

A világon az alkoholfogyasztás a betegséggel és halálzással kapcsolatos első öt kockázati tényező között szerepel. Az alkoholfogyasztás számos betegség kialakulásának rizikófaktor, így szerepet játszik gasztroenterológiai (alkoholos májbetegség spektrum), tumoros (colorectalis), szív- és érrendszeri betegségek (haemorrhagiás stroke), neonatalis károsodások, pszichiátriai kórképek (alkoholfüggőség), baleseti sérülések és számos más kórkép patogenezisében. Körülbelül 200 különböző betegséggel hozták összefüggésbe az alkohol károsító hatását.^{37, 53}

Többnyire az etanoltartalmú alkoholos italok fogyasztásának mennyisége, az ivási mintázat, ritkábban az alkoholos italok minősége a kóros kimenetel leg-

fontosabb meghatározói. Egy 2010-ben készült WHO tanulmány szerint Magyarországon kiemelkedően magas az éves egy főre jutó alkoholfogyasztás ($\geq 12,5$ liter). Az alkoholfogyasztásban és következményes egészségkárosodásban nembeli különbségek mutatkoznak. Magyarországon 2003-ban 27,5 vs. 23,2% alkalmi, 7,7 vs. 31,3% közepes mennyiségű alkoholt fogyasztó, 2,5 vs. 17,7% nagyívó volt a nők, illetve férfiak között. Az egy főre jutó alkoholfogyasztás emelkedésével arányosan nő az alkohol okozta halálozás mértéke. 2010-ben Magyarországon az alkoholnak tulajdonítható halálozás 13,3% volt.^{2–5, 15}

A kezelés első lépcsője a megelőzés, az alkohol-absztinencia és a megfelelő táplálkozás. Az alkohol okozta szervkárosodások kialakulását követően azonban az absztinencia és a rendelkezésre álló nem specifikus kezelési lehetőségek sem tudják feltétlenül meg-

előzni a betegség esetleges progresszióját és a halálózást.⁴⁶ Az alkohol könnyű hozzáférhetősége, a vele szemben mutatkozó hozzászokási hajlam és káros következményei miatt gazdaságilag előnyös, hatékony kezelések kifejlesztése szükséges. Az alkohol okozta betegségek pontos patomechanizmusa nem ismert, kezelésük az absztinencián túl nem megoldott. A megfelelő kezelés kialakítása érdekében az alkoholfogyasztás okozta sejtszintű és molekuláris változások mechanizmusának megismerése fontos.

Az alkohol károsító hatásai a bélben, májban és agyban

Az alkohol hosszú távú fogyasztása általánosságban károsan hat a főbb szervrendszerekre. A káros hatások egy része gyulladásos válasz, amelyek hosszú távon tumorkialakulását is elősegíthetik. Az alkohol részben közvetlen, részben közvetett úton fejti ki hatásait, saját toxikus metabolitjai, illetve egyéb káros anyagok oldása révén járul hozzá a gyulladásos válasz létrejöttéhez.^{1,9}

Bél

Alkohol fogyasztása esetén az előbél és a vékonybél kezdeti szakaszai (szájüreg, nyelőcső, gyomor és proximális vékonybél) nagy koncentrációjú alkohollal érintkeznek. A bél kezdeti szakaszán ezért az alkohol közvetlen károsító hatása egyértelműen érvényesül a többi szervben kialakult vélhetően túlnyomórészt közvetett hatásokhoz képest. A belekben az alkohol bakteriális túlnövekedéshez, a bél védőgátjának sérüléséhez, ezáltal patogén- és vészjelasszociált molekuláris mintázatok (PAMP, DAMP) véráramba kerüléséhez, gyulladásához és hosszú távon tumorkialakulásához vezet.^{14, 27}

A bélben a PAMP- és DAMP-molekulák receptoraikon keresztül (PRR) gyulladásos jelátviteli útvonalakat aktiválnak, többek közt a nukleáris faktor- κ B (NF- κ B) útvonalat, amely gyulladásos citokin, tumornekrozis-faktor-alfa (TNF α) képződéséhez vezet, hasonlóan a gyulladásos bélbetegségben észleltekkkel. Állatkísérletekben az orálisan adagolt alkohol nem növelte az inflammaszóma-aktivációval járó interleukin-1 β (IL-1 β) szintjét a bélfalban. Az intraperitoneálisan adagolt alkohol azonban növelte a belek IL-1 β -szintjét.^{16, 34, 38, 44}

A bél védekező képessége az antimikrobiális fehérjék szintézisének csökkenésén keresztül is romlik. Az egy alkalommal alkoholos kezelésben részesült egekben az antibakteriális fehérje szintje növekszik, azonban egyéb paraméterek arra utalnak, hogy a bél áteresztő képessége ebben az esetben is növekszik, tehát a bél védekező képessége csökken. Vélhetően a megfigyelt antimikrobiális fehérjeszint emelkedés egy

kompenzatórikus mechanizmus része, mely a hosszú távú alkoholos kezelésben részesült egekben kifárad.³⁸

Mind a rövid, mind a hosszú távú alkoholfogyasztás magas szérumalkoholszinttel jár. A szérumban a hosszan tartó alkoholfogyasztás részeként kialakult bélfalkárosodás hatására megnövekszik a bakteriális eredetű endotoxin szintje. Ez a jelenség állatmodellben egyszeri alkoholfogyasztást követően is megfigyelhető.^{14, 30, 38, 40, 57}

Máj

Az alkohol és az alkohol okozta PAMP-ok, DAMP-ok a portális áramláson keresztül könnyedén eljutnak a májba. A májsinusoidok nem képeznek ellenállást, így az alkohol, a PAMP-ok és DAMP-ok gyorsan találkozhatnak a hepatocytákkal, a csillag- és Kupffer-sejtekkel. Az alkohol legfőbb átalakítási helye a máj, tehát a lebontási termékek, így az acetaldehid elsődleges sejt-károsító hatásával is itt kell leginkább számolni. Következésképpen a hosszú távú alkoholfogyasztás zsíros degenerációt és gyulladást okozó hatása miatt gyulladásos zsírmáj kialakulásához vezethet.^{1, 27, 36}

A gyulladásos válaszban a hepatocyták és Kupffer-sejtek egyaránt részt vesznek. NF- κ B-aktiváció és következményes citokin- (TNF α -, IL-1 β -) elválasztás, reaktív oxigén gyökök termelése, apoptózis, mikrorNS-mintázat megváltozása mind részesei a patomechanizmusnak.^{13, 35, 49}

A Toll-like receptor-4 (TLR4) jelátviteli útvonal részben az inflammaszóma-aktiváción, IL-1 β -termelésen keresztül szintén hozzájárul az alkoholos gyulladásos zsírmáj (ASH) kialakulásához. A kaszpáz-1, apoptózisasszociált speckszerű CARD-tartalmú fehérje (ASC) és IL-1-receptor (IL-1R) hiánya megóvjva az egeket az ASH-val szemben.⁴⁹

A csillagsejtek a fibrosis elősegítéséhez járulnak hozzá. A fibrosis és hosszan tartó gyulladás a cirrhosis és hepatocellularis tumorkialakulásának kockázatát növeli.^{49, 56}

Agy

Az alkohol kis méreténél és lipofil karakterénél fogva könnyen átjut a vér-agy gáton (az endothel és astrocyta rendszeren). Az alkohol okozta megnövekedett PAMP és DAMP közvetlen és közvetett hatásai szintén hozzájárulnak az alkohol károsító hatásához az agyban. Az alkohol először a viselkedést befolyásolja a megváltozott neurotranszmitter rendszeren keresztül, majd dementiához, ataxiához vezet vélhetően neurodegeneratív és gyulladásos válaszok következményeként.^{11, 51, 54}

Az alkohol az agyban NF- κ B-aktivációhoz, gyulla-

Az agyban mind a rövid, mind a hosszú távú alkoholfogyasztás magasabb TNF α -szintekkel jár. Az IL-1 β rövid távon csak lipopoliszaharid (endotoxin, LPS) hozzáadása mellett emelkedik meg az agyban az alkoholos egérmodellben, hosszú távon azonban LPS hozzáadása nélkül is megnő a szintje.^{39, 40, 52}

A pontosan szabályozott bél-máj-agy tengelynek számos találkozási pontja van (*1. ábra*). A portalis áramlás és eperendszer képezi a bél és máj közötti kétirányú kapcsolatot. A központi keringés teszi lehetővé a szer-

Számos tanulmány alapján a betegek általános tüneteinek – fáradtság, anorexia, étvágytalanság, láz – a kórképek kapcsán megemelkedett keringő gyulladásos citokinekre (TNF α , IL-1 β), PAMP-okra és DAMP-okra, illetve közvetlen idegi visszacsatolás útján adott válasz. Az említett gyulladásos mediátorok hatására a belek motoros és elválasztó funkciója megváltozik, valamint neutrofil granulocita szaporulat alakul ki a májban^{18, 33}

The diagram illustrates the gut-liver-brain axis, showing the interconnectedness of these organs and their impact on systemic circulation and the brain.

Central Systemic Circulation (Szisztémás keringés):

- Gut (BÉL):** Contains PAMP, DAMP, and Cytokines. It is connected to the systemic circulation via the **Ductus thoracicus** (green arrow) and the **Vena portae** (red arrow).
- Liver (MÁJ):** Contains DAMP and Cytokines. It is connected to the systemic circulation via the **Vena cava inf.** (red arrow) and the **Ductus choledochus** (green arrow).
- Brain (AGY):** Contains DAMP and Cytokines. It is connected to the systemic circulation via the **Káros anyagok** (brown arrow) and the **Idegreflex** (blue curved arrow).

Key Pathways and Interactions:

- Gut to Liver:** Vena portae (red arrow), Ductus choledochus (green arrow).
- Liver to Brain:** Vena cava inf. (red arrow), Idegreflex (blue curved arrow).
- Brain to Gut:** Idegreflex (blue curved arrow).
- Gut to Systemic Circulation:** Káros anyagok (brown arrow), Ductus thoracicus (green arrow).
- Systemic Circulation to Brain:** Káros anyagok (brown arrow).

PAMP: patogénasszociált molekulás mintázat, DAMP: vészjelasszociált molekulás mintázat

sodás és gyulladás hatására további citokinek és DAMP-ok szabadulnak fel. Idült alkoholfogyasztókban a primer és szekunder epesavak mennyisége megnő, ennek szerepet tulajdonítanak a vastagbél gyulladásos folyamatának kialakításában is.^{14, 27, 29, 49}

A cirrhosisban és májelégtelenségben szenvedő alkoholistákban az agyi károsodás sokkal gyakoribb, mint a májbetegségben nem szenvedőkben. A magas ammóniaszint neurotoxikus, és a perifériás benzodiazepinreceptorokon keresztül astrocytaduzzadáshoz, következményes comához vezethet. Az alkoholt idültén fogyasztó egerekben az IL-1 β szintje megemelkedik az agyban. Az IL-1 β az agyba injektálva a májban neutrofil granulocytákkumulációhoz vezet.^{17, 18, 40, 47}

A vészjelekre adott válaszok, a jelátviteli útvonalak és génkifejeződési mintázatok hasonlóak az agyi astrocytáknak és a máj hepatocytaiban.^{40, 48–50}

Az inflammaszóma

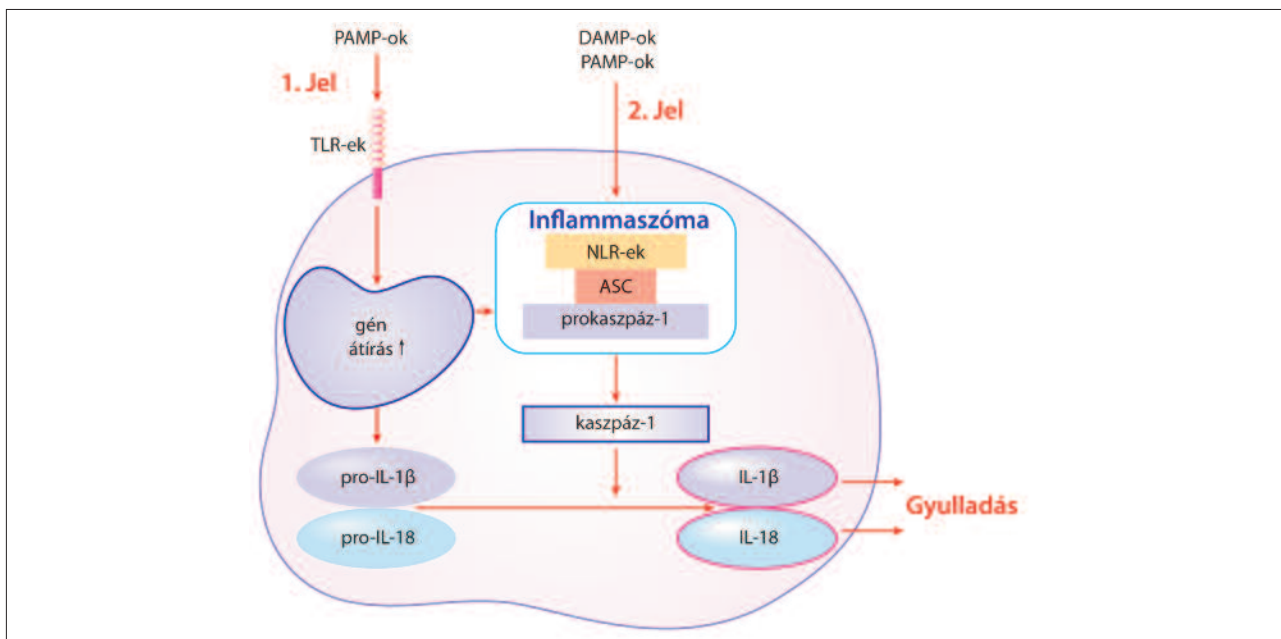
A természetes immunitás az alkohol okozta szervi károsodásokban (bél, máj, agy) fontos szerepet tölt be. Az alkohol okozta idegi gyulladás és zsíros májgyulladás létrejöttét gyulladásos citokinek, pl. IL-1 β , TNF α , valamint DAMP-ok, pl. HMGB1 segítik elő.^{38, 52, 58}

Az alkoholt idültén fogyasztók körében a szérumban IL-1 β magasabb, mint a kontrollokban, hasonlóképpen az alkohollal etetett egerek májában és agyában is felgyűlik az IL-1 β . A kiválasztható IL-1 β képzéséhez

az inflammaszóma multiprotein komplex általi kaspáz-1-aktivációra van szükség. A PAMP-ok és DAMP-ok általi PRR-aktiváció hatására a pro-IL-1 β -ből inflammaszóma általi hasítás révén kiválasztásra alkalmas IL-1 β keletkezik (2. ábra). A több fehérjéből álló inflammaszóma összeszerelése szintén vészjelekre, PAMP-okra és DAMP-okra adott válasz. Az inflammaszóma általában egy NOD-szerű receptorból (NLR), egy adaptermolekulából (ASC) és egy végrehajtó enzimből (prokaspáz-1) áll. Az inflammaszóma aktivációjához két jelre van szükség. Az első jel hatására részben az NF- κ B aktiválásán keresztül a génexpresszió változik, a gyulladásos mediátorok, jelátviteli útvonalban részt vevő molekulák mennyisége növekszik (pl. prokaspáz-1, pro-IL-1 β). A második jel hatására az inflammaszóma aktivációja következik be, amelynek eredményeképpen a prokaspáz-1 autoaktiváció kapcsán aktív enzimmé, kaspáz-1-gyé alakul, majd a pro-IL-1 β -t hasítja a sejtől elválasztásra alkalmas IL-1 β -vá.^{26, 31, 42, 52}

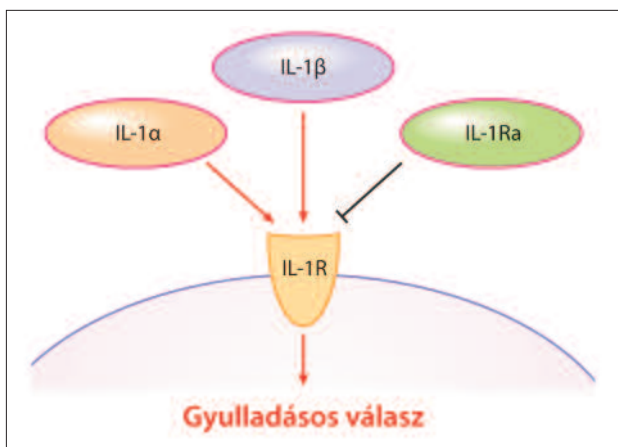
Az IL-1 β az IL-1-receptoron (IL-1R) hatva hozzájárul a gyulladásos válaszhoz, azt erősíti autokrin és parakrin módon. Az IL-1R endogén gátlómolekulája az IL-1R-antagonista (IL-1Ra) az IL-1R-hez kötődve kompetitív módon gátolja az IL-1 α és IL-1 β hatását (3. ábra).^{12, 24}

Számos májbetegségben kimutatták az inflammaszóma kóroki szerepét, így acetaminophenmérgezésben, nem alkoholos gyulladásos zsírmájban (NASH-



2. ábra: Inflammaszóma jelátvitel [6 referencia alapján, kis változtatással]

PAMP: patogénasszociált molekuláris mintázat, DAMP: vészjelasszociált molekuláris mintázat, TLR: Toll-szerű receptor, NLR: NOD-szerű receptor, ASC: apoptózisasszociált speck-szerű CARD-tartalmú fehérje, IL: interleukin



3. ábra: Az interleukin-1-receptor (IL-1R) aktiválódása

IL-1: interleukin-1, IL-1Ra: interleukin-1-receptor-antagonista

ban) és ASH-ban. Az inflammaszómaaktiváció kimutatható továbbá számos neurodegeneratív kórképben, traumás és thromboemboliás agykárosodásban és alkoholos neurodegeneratív modellekben.^{40, 49}

Terápiás lehetőségek

Az ASH mindmáig életet veszélyeztető, súlyos formájában 25–35%-ban kezelés ellenére is egy hónapon belül halálos kimenetelű betegség. A betegség kezelésében a kortikoszteroidok elsődlegesek, azonban a hat hónapon belüli mortalitás így is 30–40% körüli. Ismertek továbbá szteroidra nem reagáló betegek is. A kezelés nem specifikus, ezért szükség van új, hatékony kezelési stratégiák kialakítására ASH-ban.⁴¹

A szteroid hatékonyságát theophyllinnel és IL-2-receptor-agonista basiliximabbal próbálkoznak javítani. A betegség patogenezisében a gyulladásos citokinek – IL-1β és TNFα – szerepe bizonyított. Számos új kezelési kísérlet történt ezen citokinek csökkentésére. A reaktív oxigén gyökök csökkentése is célja a kutatásoknak, hiszen az ASH kialakításában szerepük szintén egyértelmű. A bélflóra megváltoztatásán alapuló pre-, pro- és antibiotikumok is vizsgálat alatt állnak ASH kezelésében.^{19, 20, 22, 28, 32, 35, 40, 41, 49, 51, 55, 59}

Inflammaszómagátlók

Az IL-1β szintézisének csökkentése az inflammaszóma aktivációjának csökkentésén keresztül megvalósítható. A pánkaspázhinhibitor emricasant nem alkoholos májbetegség/NASH (NAFLD/NASH) modelljében a betegeken végzett vizsgálatok kedvező eredményei és a gyógyszer eddig kedvező mellékhatásprofilja alapján alkalmas lehet alkoholos májbetegség/ASH (ALD/ASH) modellben is. Az emricasant hatását 2013 óta placebo-

kontrollos klinikai tanulmányokban vizsgálják Vijay Shah (Mayo Clinic) vezetésével, szteroiddal nem kezelhető alkoholos hepatitiszesekben.⁷

IL-1 receptor-antagonista

A májban és az agyban alkohol hatására egyaránt megnövekedett gyulladásos citokin, az IL-1β egyértelműen hozzájárul a kóros folyamatokhoz. A rekombináns IL-1R-antagonista anakinra intraperitoneális adagolása megóvja az egereket az ASH progressziójától és az agyi gyulladásos válasz kialakulásával szemben. Jelenleg klinikai tanulmányban vizsgálják az anakinrát az ASH kezelésében.^{8, 40, 49}

TNF-α-gátlók

Alkoholos hepatitisben az etanercept és infliximab TNFα-gátlókkal (amelyet rheumatoid arthritisben, psoriasisban, gyulladásos bélbetegségben biológiai kezelésnek hívunk) történt nagyobb klinikai tanulmányok nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, mivel a gyógyszeres kezelést követő hónapokban számos oportunist, halálos kimenetelű fertőzést észleltek. Megjegyzendő, hogy egy előzetes vizsgálatban egy alkalommal használták a TNF-α-gátlót, és 20% alá tudták szorítani az egy hónapon belüli halálozást. Az alkoholos hepatitisben jegyzett, esetenként a szteroid alternatívájaként használt (bár azzal nem egyenértékű) pentoxiphyllinnel történő gyógyszeres kezelésnek TNF-α-ellenes és részben IL-1β ellenes hatása is van. A TNF-α-t célzó kezelés kérdése ezért egyelőre egyértelműen nem megoldott.^{10, 21, 41, 43}

Reaktív oxigén gyökök csökkentése

Az oxidatív stressz az ASH és NASH patogenezisében egyaránt központi szerepet játszik. A NADPH alegység p47phox jelenléte a máj parenchymasejtjeiben kulcsfontosságú az ASH fenotípusának kialakításában. A reaktív oxigén gyökök a NLRP3 inflammaszóma aktivációjára is képesek. Az alkohol a NADPH rendszeren át microgliaaktivációhoz és neurodegenerációhoz is vezet. Klinikai vonatkozásban a szteroid- vagy pentoxiphyllinkezelés mellett alkalmazott antioxidáns metadoxin javítja a súlyos alkoholos hepatitiszes betegek három- és hathavi túlélését.^{28, 35, 51}

Az N-acetil-cisztein, egy másik antioxidáns önmagában nem javította a túlélést, azonban szteroiddal kombinálva a rövid távú túlélést növelte. S-adenozilmetioninnal és betainnal kapcsolatos vizsgálatok nem állnak rendelkezésre, bár e molekulák használata is ígéretes lehet ASH-ban.⁴¹

Pre-, pro- és antibiotikumok

Az alkoholt krónikusan fogyasztókban észlelt dysbiosis gátlása antibiotikumokkal, hosszú szénláncú zsírsavakkal csökkentheti a PAMP mennyiségét a véráramban. A bél regenerációjához is hozzájárulnak az antibiotikumok, csökkentve ezzel a következményes szervkárosítást.^{19, 20, 55, 59}

Az 1. táblázatban összefoglalva található néhány gondolat a pre-, pro- és antibiotikumokkal történő gyógyszeres kezeléseket illetően.

Jelenleg ASH-ban és cirrhosisban kipróbálás alatt lévő gyógyszeres klinikai tanulmányokban kiemelt he-

lyet kapnak az antibiotikumok (rifaximin és ciprofloxacín) és a probiotikumok (*Lactobacillus rhamnosus*) is. Az alkohol károsítja a bélbaktériumokban a telített zsírsavak szintetizáló képességét, ezért a telített, hosszú szénláncú zsírsavak pótlása a kommenziális *Lactobacillus*ok növekedésének elősegítésével az eubiosist visszaállíthatja, és csökkentheti a bélbarrier károsodását, valamint a következményes ASH-t. A dysbacteriosis során a *Bacteroideták* száma csökken és a *Proteobacteriák* száma emelkedik, ez magasabb endotoxinszintekkel jár. *Bifidobacteriumok* növekedését elősegítő fruktán prebiotikum adása NAFLD modellben megelőzte a zsírmáj kialakulását. A probiotikumok célja az

1. táblázat. A pre-, pro- és antibiotikumok használata alkoholos steatohepatitisben (ASH)

-biotikum	Alátámasztó bizonyítékok	Ellentmondó bizonyítékok	Nincs hatással a patogenezisben részt vevő alábbi faktorokra	Vélhető helye a kezelésben
pre-	A dysbacteriosis magasabb endotoxinszintekkel jár Az alkohol károsítja a bélbaktériumokban a telített zsírsavak szintetizáló képességét, ezért annak pótlása az eubiosist visszaállíthatja <i>Bifidobacteriumok</i> növekedését elősegítő fruktán prebiotikum adása az eubiosist elősegíti	Hosszú távú tanulmányok (20–30 éves követéses) nem állnak rendelkezésre prebiotikumokkal kapcsolatban	Alkohol közvetlen barrierroncsoló hatása Alkohol okozta DAMP-felszabadulás Alkohol okozta citokinfelszabadulás	Kiegészítő kezelés A betegség kezdeti szakaszában Antibiotikum-kezelést követően
pro-	A dysbacteriosis magasabb endotoxinszintekkel jár <i>Lactobacillus</i> al és <i>Bifidobacteriummal</i> történt vizsgálatok során csökkent az alkoholos májkárosodás mértéke	Hosszú távú tanulmányok (20–30 éves követéses) nem állnak rendelkezésre probiotikumokkal kapcsolatban	Alkohol közvetlen barrierroncsoló hatása Alkohol okozta DAMP-felszabadulás Alkohol okozta citokinfelszabadulás	Kiegészítő kezelés A betegség kezdeti szakaszában Antibiotikum-kezelést követően
anti-	A spontán bakteriális peritonitis kezelésében szerepe elsődleges Szerepe a súlyos ASH 50%-os fertőzések szövődményeiben elsődleges Cirrhosisos betegekben portalis nyomás emelkedéssel járó varixvézés során az elsődleges és másodlagos prevencióként adott antibiotikumok az egy éven belüli SBP-relapsusok arányát jelentősen csökkentik A bakteriális PAMP-ok csökkentésén keresztül a betegség lefolyásának enyhítése és a szeptikus szövődmények kivédése	Nem szelektív jellegük miatt a normálflórát is befolyásolják, mely továbbra sem célunk Hosszú távú alkalmazásukkal a rezisztens baktériumok kisselektálódásával számolni kell	Alkohol közvetlen barrierroncsoló hatása Alkohol okozta DAMP-felszabadulás Alkohol okozta citokinfelszabadulás	Fertőzések szövődmények kezelése SBP elsődleges és másodlagos megelőzése

DAMP: vészjelasszociált molekuláris mintázat, PAMP: patogénasszociált molekuláris mintázat, SBP: spontán bakteriális peritonitis

eubiosis visszaállítása, amellyel a prebiotikumokhoz hasonlóan vélhetően a probiotikumok is csökkenthetik a bélbarrier károsodását, valamint a következményes ASH-t. A *Lactobacillus* és a *Bifidobacterium*mal történt vizsgálatok során csökkent az alkoholos májkárosodás mértéke. Tekintettel azonban arra, hogy az alkohol önmagában is képes a bélbarriert károsítani, a pre- és probiotikumok önmagukban nem tűnnek elegendőnek a betegség megelőzésében és kezelésében. Az akut és krónikus betegség elkülönítése is fontos, hiszen alkoholos májbetegségben (ALD) hosszú távú tanulmányok (20–30 éves) nem állnak rendelkezésre a pre- és probiotikumokkal kapcsolatban. Az akut betegségben, annak magas mortalitására tekintettel minden kismértékű javulás több ezer emberéletet jelenthet. A pre- és probiotikumok hosszú távon valószínűleg kiegészítő kezelésként, kifejezetten a betegség korai szakaszában találhatják meg helyüket.^{19, 20, 22, 32, 41, 55, 59}

A spontán bakteriális peritonitis (SBP) patomechanizmusában a károsodott bélbarrier-működés és a megnövekedett szérumbendotoxin-szintek mellett a komplementrendszer zavarának, a csökkent phagocytafunkciónak és a neutrofil granulocyták diszfunkciójának tulajdonítanak jelentőséget, ilyen esetekben az antibiotikum-kezelés szerepe elsődleges. Súlyos ASH-k 25%-a a betegség felismerésekor fertőzéssel szövődik, majd a szteroidkezelés kapcsán újabb 25%-ban jelentkezik további fertőzések szövődmény. Cirrhotikus betegekben a portális nyomásemelkedéssel járó varixvérzés is növeli a fertőzések szövődmények (bakteriális peritonitisek) számát, ilyen esetekben az elsődleges és másodlagos prevencióként adott antibiotikumok az egy éven belüli SBP-relapsusok arányát jelentősen csökkentik. Az antibiotikumok szintén a bakteriális PAMP-ok csökkentésén keresztül a betegség lefolyásának enyhítésében és a szepszis szövődmények megelőzésében töltönek be kiemelkedően fontos szerepet. Az ASH patogenezisében azonban a PAMP-okon kívül az egyre inkább megismert DAMP-ok, citokinek szerepe is jelentős, így az antibiotikumok önmagukban alkalmazva szintén nem tűnnek elegendő kezelési stratégiának. Az antibiotikumok nem szelektív jellegük miatt a normálflórát is befolyásolják, ami továbbra sem cél, valamint hosszú távú alkalmazásukkal a rezisztens baktériumok kisselektálásával is számolni kell. Megfelelő indikációban és a kezelés kiegészítéseként azonban az antibiotikumok életmentőek.^{19, 20, 22, 32, 41, 55, 59}

Következtetések

Az alkoholfogyasztásból eredő egészségkárosodás sokakat érintő népbetegség, ezért a kezelés javítását célzó próbálkozások nagy jelentőségűek. A heveny és idült alkoholfogyasztás károsítja a bél védekező funkcióját. Idült alkoholfogyasztás során a bélben, májban

és agyban egyaránt gyulladásos változások következnek be. A gyulladásos jelátviteli útvonalakat célzó új kezelési lehetőségek egyelőre elméletileg megoldást jelenthetnek az alkoholos hepatitis kezelésére, de széles körű bevezetésükhöz nagy randomizált tanulmányok szükségesek.

Irodalom

1. <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/alcohol/alcohol-fact-sheet> – date accessed: 10-08-2015.
2. http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_consumption_percapita_2010.png – date accessed: 10-07-2015.
3. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf – date accessed: 10-07-2015.
4. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/190430/Status-Report-on-Alcohol-and-Health-in-35-European-Countries.pdf – date accessed: 10-07-2015.
5. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/hun.pdf?ua=1 – date accessed: 26-07-2015.
6. <http://www.invivogen.com/review-nlrp3-inflammasome> – date accessed: 10-07-2015.
7. <http://www.mayoclinic.org/medical-professionals/clinical-updates/digestive-diseases/national-institute-health-funds-alcoholic-hepatitis-research> – date accessed 10-10-2015.
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01809132> – date accessed: 10-07-2015.
9. <http://www.uptodate.com/contents/fetal-alcohol-spectrum-disorder-clinical-features-and-diagnosis> by Weitzman C., Roj-mahamongkol P. – Topic 14381 Version 3.0.
10. **Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O:** Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; **119**: 1637-1648.
11. **Alfonso-Loeches S, Pascual-Lucas M, Blanco AM, Sanchez-Vera I, Guerri C:** Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammation and brain damage. *J Neurosci* 2010; **30**: 8285-8295.
12. **Attur MG, Dave M, Cipolletta C, Kang P, Goldring MB, Patel IR, Abramson SB, Amin AR:** Reversal of autocrine and paracrine effects of interleukin 1 (IL-1) in human arthritis by type II IL-1 decoy receptor. Potential for pharmacological intervention. *J Biol Chem* 2000; **275**: 40307-40315.
13. **Bala S, Szabo G:** MicroRNA Signature in Alcoholic Liver Disease. *Int J Hepatol* 2012; **2012**: 498232.
14. **Bode C, Bode JC:** Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; **17**: 575-592.
15. **Boros J:** Egészségmagatartás. Országos Lakossági Egészség-felmérés 2003. Országos Epidemiológiai Központ, 2005; 23-28.
16. **Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW, Murch SH, Williams CB, Domizio P, Walker-Smith JA, MacDonald TT:** Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994; **106**: 1455-1466.

17. **Butterworth RF:** Hepatic encephalopathy--a serious complication of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health* 2003; **27**: 143-145.
18. **Campbell SJ, Hughes PM, Iredale JP, Wilcockson DC, Waters S, Docagne F, Perry VH, Anthony DC:** CINC-1 is an acute-phase protein induced by focal brain injury causing leukocyte mobilization and liver injury. *FASEB J* 2003; **17**: 1168-1170.
19. **Chen P, Starkel P, Turner JR, Ho SB, Schnabl B:** Dysbiosis-induced intestinal inflammation activates tumor necrosis factor receptor I and mediates alcoholic liver disease in mice. *Hepatology* 2015; **61**: 883-894.
20. **Chen P, Torralba M, Tan J, Embree M, Zengler K, Starkel P, van Pijkeren JP, DePew J, Loomba R, Ho SB, Bajaj JS, Mutlu EA, Keshavarzian A, Tsukamoto H, Nelson KE, Fouts DE, Schnabl B:** Supplementation of saturated long-chain fatty acids maintains intestinal eubiosis and reduces ethanol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology* 2015; **148**: 203-214.e16.
21. **Colson A, Willems B, Thissen JP:** Inhibition of TNF-alpha production by pentoxifylline does not prevent endotoxin-induced decrease in serum IGF-I. *J Endocrinol* 2003; **178**: 101-109.
22. **Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F, Cani PD:** Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011; **7**: 639-646.
23. **Diener HC, Dichgans J, Bacher M, Guschlbauer B:** Improvement of ataxia in alcoholic cerebellar atrophy through alcohol abstinence. *J Neurol* 1984; **231**: 258-262.
24. **Dinarello CA:** Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; **77**: 1627-1652.
25. **Fitzpatrick LE, Jackson M, Crowe SF:** Characterization of Cerebellar Ataxia in Chronic Alcoholics Using the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). *Alcohol Clin Exp Res* 2012; **36**: 1942-51.
26. **Gross O, Thomas CJ, Guarda G, Tschopp J:** The inflammasome: an integrated view. *Immunol Rev* 2011; **243**: 136-151.
27. **Hauge T, Persson J, Danielsson D:** Mucosal bacterial growth in the upper gastrointestinal tract in alcoholics (heavy drinkers). *Digestion* 1997; **58**: 591-595.
28. **Higuera-de la Tijera F, Servin-Caamano AI, Serralde-Zuniga AE, Cruz-Herrera J, Perez-Torres E, Abdo-Francis JM, Salas-Gordillo F, Perez-Hernandez JL:** Metadoxine improves the three- and six-month survival rates in patients with severe alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 4975-4985.
29. **Kakiyama G, Hylemon PB, Zhou H, Pandak WM, Heuman DM, Kang DJ, Takei H, Nittono H, Ridlon JM, Fuchs M, Gurley EC, Wang Y, Liu R, Sanyal AJ, Gillevet PM, Bajaj JS:** Colonic inflammation and secondary bile acids in alcoholic cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; **306**: G929-37.
30. **Keshavarzian A, Choudhary S, Holmes EW, Yong S, Banan A, Jakate S, Fields JZ:** Preventing gut leakiness by oats supplementation ameliorates alcohol-induced liver damage in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; **299**: 442-448.
31. **Khoruts A, Stahnke L, McClain CJ, Logan G, Allen JI:** Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology* 1991; **13**: 267-276.
32. **Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, Shidakova NA, Lebedeva OV, Sidorov PI, Bazhukova TA, Soloviev AG, Barve SS, McClain CJ, Cave M:** Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol* 2008; **42**: 675-682.
33. **Konsman JP, Parnet P, Dantzer R:** Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 2002; **25**: 154-159.
34. **Lee SW, Choi DW, Park SC, Kim HJ, Nam YH, Choi DH, Kang CD, Lee SJ, Chun WJ, Ryu YJ:** Expression of Heat Shock Proteins and Cytokines in Response to Ethanol Induced Damage in the Small Intestine of ICR Mice. *Intest Res* 2014; **12**: 205-213.
35. **Levin I, Petrasek J, Szabo G:** The presence of p47phox in liver parenchymal cells is a key mediator in the pathogenesis of alcoholic liver steatosis. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; **36**: 1397-1406.
36. **Lieber CS:** Metabolism of alcohol. *Clin Liver Dis* 2005; **9**: 1-35.
37. **Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD,3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenés W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA,3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfues EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rod-**

- riguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA: A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**: 2224-2260.
38. Lippai D, Bala S, Catalano D, Kodys K, Szabo G: MicroRNA-155 deficiency prevents alcohol-induced serum endotoxin increase and small bowel inflammation in mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; **38**: 2217-2224.
39. Lippai D, Bala S, Csak T, Kurt-Jones EA, Szabo G: Chronic alcohol-induced microRNA-155 contributes to neuroinflammation in a TLR4-dependent manner in mice. *PLoS One* 2013; **8**: e70945.
40. Lippai D, Bala S, Petrasek J, Csak T, Levin I, Kurt-Jones EA, Szabo G: Alcohol-induced IL-1 β in the brain is mediated by NLRP3/ASC inflammasome activation that amplifies neuroinflammation. *J Leukoc Biol* 2013; **94**: 171-182.
41. Louvet A, Mathurin P: Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; **12**: 231-242.
42. Mankan AK, Kubarenko A, Hornung V: Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: inflammasomes: mechanisms of activation. *Clin Exp Immunol* 2012; **167**: 369-381.
43. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, Ramond MJ, Naveau S, Maddrey WC, Morgan TR: Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; **60**: 255-260.
44. Menu P, Vince JE: The NLRP3 inflammasome in health and disease: the good, the bad and the ugly. *Clin Exp Immunol* 2011; **166**: 1-15.
45. Motoki K, Kishi H, Hori E, Tajiri K, Nishijo H, Muraguchi A: The direct excitatory effect of IL-1 β on cerebellar Purkinje cell. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; **379**: 665-668.
46. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; **51**: 307-328.
47. Palomero-Gallagher N, Zilles K: Neurotransmitter receptor alterations in hepatic encephalopathy: a review. *Arch Biochem Biophys* 2013; **536**: 109-121.
48. Park SH, Choi MS, Park T: Changes in the hepatic gene expression profile in a rat model of chronic ethanol treatment. *Food Chem Toxicol* 2008; **46**: 1378-1388.
49. Petrasek J, Bala S, Csak T, Lippai D, Kodys K, Menashy V, Barrieau M, Min SY, Kurt-Jones EA, Szabo G: IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. *J Clin Invest* 2012; **122**: 3476-3489.
50. Pignatario L, Varodayan FP, Tannenholz LE, Protiva P, Harrison NL: Brief alcohol exposure alters transcription in astrocytes via the heat shock pathway. *Brain Behav* 2013; **3**: 114-133.
51. Qin L, Crews FT: NADPH oxidase and reactive oxygen species contribute to alcohol-induced microglial activation and neurodegeneration. *J Neuroinflammation* 2012; **9**: 5-2094-9-5.
52. Qin L, He J, Hanes RN, Pluzarev O, Hong JS, Crews FT: Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment. *J Neuroinflammation* 2008; **5**: 10.
53. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J: Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; **373**: 2223-2233.
54. Smith PM, Ferguson AV: Circulating signals as critical regulators of autonomic state--central roles for the subfornical organ. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; **299**: R405-15.
55. Szabo G: Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015; **148**: 30-36.
56. Szabo G, Lippai D: Molecular hepatic carcinogenesis: impact of inflammation. *Dig Dis* 2012; **30**: 243-248.
57. Szabo G, Bala S, Petrasek J, Gattu A: Gut-liver axis and sensing microbes. *Dig Dis* 2010; **28**: 737-744.
58. Tracey KJ: Understanding immunity requires more than immunology. *Nat Immunol* 2010; **11**: 561-564.
59. Wang Y, Kirpich I, Liu Y, Ma Z, Barve S, McClain CJ, Feng W: Lactobacillus rhamnosus GG treatment potentiates intestinal hypoxia-inducible factor, promotes intestinal integrity and ameliorates alcohol-induced liver injury. *Am J Pathol* 2011; **179**: 2866-2875.

Levelezési cím: Dr. Lippai Dóra
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.
 e-mail: lippai.dora@med.semmelweis-univ.hu

NEMEK KÖZÖTTI KÜLÖNBSÉGEK EGYES GASZTROENTEROLÓGIAI BETEGSÉGEKBEN

Dr. Müllner Katalin

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

ÖSSZEFOGLALÁS: *Napjainkban az orvostudomány önálló kutatási területévé vált az úgynevezett „gender medicine”. A gender medicine az egyes betegségek és azok kimenetelének nemek szerinti különbségeit elemzi. A közlemény célja, hogy a gasztroenterológia szémszögéből összefoglalja a gender medicine témakörébe tartozó kutatások fontosabb eredményeit.*

Kulcsszavak: *gastroesophagealis reflux, gyulladásos bélbetegségek, vastagbélrák*

Müllner K: GENDER DIFFERENCES IN GASTROINTESTINAL DISEASES

SUMMARY: *Gender medicine has become a separate research field of medicine nowadays. The aim of these studies is to analyze the gender differences of various illnesses and their outcomes. In this review the author summarizes the most important data of gender medicine research in the field of gastroenterology.*

Keywords: *gastroesophageal reflux disease, inflammatory bowel disease, colorectal cancer*

Magy Belorv Arch 2016; 69: 18–22.

Napjainkban az orvostudomány önálló kutatási területévé vált az úgynevezett „gender medicine”. Internetes keresőkben a gender medicine kifejezésre több mint 55 000 publikációt találhatunk.

A fenti kifejezés természetesen nem a nemek egyenjogúságáért folytatott harcot jelenti az orvoslásban. A „gender medicine” a betegségek és azok kimenetelének nemek szerinti különbségeit elemzi. A nemek vizsgálatával foglalkozó tudományterület az epidemiológia, a genetika, az endokrinológia, szülészet és nőgyógyászat, az immunológia, a klinikai farmakológia számos határterületét foglalja magába. Egyes orvostudományi egyetemeken önálló, a nemek közötti eltérések vizsgálatával foglalkozó intézetet is létrehozta már.

A közlemény célja, hogy a gasztroenterológia szémszögéből összefoglalja a gender medicine témakörébe tartozó kutatások főbb eredményeit.

Mivel szerteágazó eredményeket találhatunk, ezért a szerző önkényesen három gyakoribb betegség: a gastroesophagealis reflux (GERD), a colorectalis carcinoma és a gyulladásos bélbetegségek vonatkozásában tekint át e kutatási terület eredményeit.

A nemek közötti különbségeket vizsgálják a betegségek előfordulása, a betegségek lefolyása, a tünetek alakulása tekintetében. A klinikai gyógyszervizsgálatok során elemzik, hogy a nemek között eltér-e a farmakoterápiás válasz, megfigyelhetők-e farmakodinámi-

ás, farmakokinetikai, farmakogenetikai különbségek. A klinikai vizsgálatok során nemek szerinti elemzésre kerülhet sor a gyógyszerek hatékonysága, biztonságossága tekintetében.

A terhesség és szoptatás időszaka külön fejezetet képez az egyes betegségek lefolyása, ill. kezelése szempontjából, a közleménynek azonban nem célja ez utóbbi, szintén széles terület adatainak áttekintése.

A gasztroenterológiában régóta ismertek nemek szerinti eltérések egyes betegségek előfordulásában. Az epekövesség és az epehólyagrák nőkben gyakrabban fordul elő.²⁴ A vastagbélpolypusok és a vastagbélrák előfordulása tekintetében a férfiaknál fokozott kockázat és korábbi kialakulás figyelhető meg.⁹ Kérdés, hogy a fenti megfigyelésekből milyen gyakorlati következtetéseket vonhatunk le. Mondhatjuk-e pl. azt, hogy az első szűrő kolonoszkópia időpontja eltérő legyen férfiakban és nőkben?²³

Az autoimmun betegségek jellegzetesen inkább nőket érintő kórképek, mégis a gasztroenterológia tekintetében az egyes autoimmun betegségek előfordulása a nemeknél változó. Primer biliaris cirrhosis nőkben, ezzel szemben a primer sclerotizáló cholangitis férfiakban gyakoribb. A gyulladásos bélbetegségeknek a földrajzi lokalizáció szerint eltérőnek bizonyult a nemek szerinti megoszlás. A mikroszkópos colitis és a coeliakia előfordulása viszont nőknél gyakoribb.¹⁰

A funkcionális betegségekről általában azt tartjuk,

hogy dominánsan a női nemet érintik. Az irritábilis bél betegség, a funkcionális székrekedés valóban inkább a nőket érintő kórkép. A funkcionális hasmenés viszont az epidemiológiai adatok alapján inkább a férfiakban előforduló betegség.⁵

Mivel e rövid összefoglaló tartalmi keretei nem adnak lehetőséget a gasztroenterológia nemek szerinti különbségeinek teljes körű áttekintésére, a közlemény szerzője önkényesen három gyakoribb kórképet (a gastrooesophagealis refluxot, a colorectalis carcinomát és a gyulladásos bélbetegségeket) választotta ki a gender medicine jelentőségének bemutatására, és az ezzel kapcsolatos vizsgálatok eredményeinek ismertetésére.

GERD, Barrett-oesophagus, nyelőcső-adenocarcinoma

Férfiaknál GERD esetében a gyulladás súlyossága és a savas reflux mértéke kifejezettebb. A ProGERD vizsgálat adatai alapján férfiakban 1,6-szoros rizikó figyelhető meg erozív refluxbetegség vonatkozásában, míg súlyos refluxoesophagitis (Los Angeles Grad C/D) tekintetében 2,2-szeres kockázat észlelhető a nőkkel összehasonlítva.¹⁵

A reflux következményének tekinthető Barrett-nyelőcső kialakulása tekintetében a férfiaknál 2–4-szeres kockázattal fokozódás figyelhető meg. A Barrett-nyelőcső diagnózisának felállítása férfiakban átlagosan 62 évesen történik meg, míg nőknél 72 évesen. Férfiakban a Barrett-oesophagus legnagyobb prevalenciája (4 : 100 endoszkópia) 55 éves korban figyelhető meg, nőkben 75 éves korban éri el a maximumot a Barrett-oesophagus előfordulási gyakorisága.²⁸

A nyelőcső-adenocarcinoma vonatkozásában akár 3–6-szoros is lehet már a rizikónövekedés. Derakhshan és mtsai skóciai epidemiológiai adatok elemzése során azt találták, hogy nyelőcső-adenocarcinoma előfordulása férfiaknál 3,5-szeres gyakoriságot mutatott a nőkkel összevetve. Nőkben az incidencia növekedése 15,6 évvel későbbre tehető a férfiakhoz képest. Ez az életkori eltolódás a gyomor, a cardia és a nyelőcső distalis adenocarcinomáira igaz, míg a planocellularis carcinoma esetében nem figyelhető meg.^{7, 8}

Az a tény, hogy nőknél a Barrett-oesophagus és a nyelőcső-adenocarcinoma incidenciájának növekedése csak a menopauza után figyelhető meg, a nemi hormonok védőszerepét veti fel. Bár 15–20 év latenciával, de a nőknél is megfigyelhető a Barrett-oesophagus és a nyelőcső-adenocarcinoma incidenciájának hasonló növekedése, mint a férfiaknál.^{7, 8}

A fenti különbségekre, ha csak részben is, de magyarázatot szolgáltathat egy érdekes állatkísérletes adat, amely szerint a 17 β -ösztadiol-előkezelés csökkentette a luminalis irritánsok hatására fokozódó epithelialis permeabilitást, a hámsejtek közötti távolságot,

valamint az occludinexpresszió fokozódott. Ezek az eredmények az ösztrogén nyelőcsőhámot károsító anyagokkal szembeni védőhatására utalnak.¹³

Mindezen kutatási eredmények felvetik a gyakorló orvos szemszögéből, a mindennapi gyakorlat szempontjából provokatív kérdést: a szűrővizsgálatok során vajon kell-e eltérő szabályokat alkalmazni férfiakban és nőkben? A jelenleg alkalmazott irányelvek e kérdésre még nem adnak választ.²¹

Gyulladásos bélbetegségek

A gyulladásos bélbetegségek nemek szerinti előfordulása az egyes földrajzi régiók szerint eltérően alakul. A colitis ulcerosa férfiakban és nőkben azonos arányban fordul elő. Ezzel szemben Európában és az USA-ban a Crohn-betegség nőkben, míg Ázsiában férfiakban fordul elő gyakrabban (1. táblázat).

1. táblázat. A gyulladásos bélbetegségek nemek szerinti előfordulása az egyes földrajzi régiók szerint [10]

	Nők	Férfiak
<i>USA/Európa</i>		
Crohn-betegség	2–1,05:	1
Colitis ulcerosa	1:	1
<i>Ázsia</i>		
Crohn-betegség	1:	2
Colitis ulcerosa	1:	1

A dohányzás nőkben növeli a Crohn-betegség kialakulásának kockázatát, míg férfiaknál nem befolyásolja.¹⁶

Az extraintestinalis manifesztációk előfordulása nemek szerint eltérő IBD-ben. Nőkben gyakoribbak az ízületi panaszok, szemészeti eltérések, bőrtünetek, perianalis eltérések (kivéve a fistula), anaemia, ill. posztmenopauzális életkorban az osteoporosis. Ezzel szemben férfiakban a primer sclerotizáló cholangitis, a spondylitis ankylopoetica, fiatalabb életkorban az osteoporosis fordul elő gyakrabban (2. táblázat).¹⁰

Ismert, hogy gyulladásos bélbetegségekben a colorectalis carcinoma kockázata fokozott. Svédországban egy nagyobb betegcsoport (n = 7607) több mint 40 éves utánkövetése során azt találták, hogy az átlagnépességhez viszonyítva mindkét nemben fokozott a CRC-rizikó (férfiaknál RR: 2,6, 95% KI: 2,2–3,1; nőknél RR: 1,9, 95% KI: 1,5–2,4). A szerzők 196 új CRC-esetet regisztráltak, 123 esetben férfiakban és 73 esetben nőkben. A férfiak esetében 60%-kal nagyobb kockázatot észleltek (8,3% vs. 3,5%).²⁶

A gyulladásos bélbetegségek kezelésében is megfi-

2. táblázat. A bélrendszeren kívüli megnyilvánulások előfordulása IBD-ben – eltérések nemek szerint [10]

Nőknél gyakoribb	Férfiaknál gyakoribb
Ízületi panaszok	Primer sclerotizáló cholangitis
Szemészeti eltérések	Spondylitis ankylopoetica
Bőreltérések	
Perianalis eltérések (kivéve fistula)	
Anaemia	
Posztmenopauzális életkorban az osteoporosis nőkben gyakoribb	Fiatalabb életkorban az osteoporosis férfiakban gyakoribb

gyelhető a nemek között néhány eltérés. Mind Crohn-betegségben (férfiak 46,9% vs. nők 37,9%), mind colitis ulcerosában (férfiak 34,3% vs. nők 26,3%) a férfiak gyakrabban részesültek immunszuppresszív kezelésben. A biológiai terápiás készítményeket a két nemben hasonló gyakorisággal alkalmazták. Immunszuppresszív szerek esetében valószínűleg a fertilis életkorral magyarázható a nőknél tapasztalt kissé ritkább alkalmazás.³

A biológiai terápia esetében férfiaknál, Crohn-betegekben, 11 vizsgálat elemzése alapján (n = 995) az adalimumabkezelés vonatkozásában a férfi nem független rizikófaktort jelentett a terápiás válasz elvesztése, a dózisemelés szükségessége, ill. a dózisemelésig eltelt rövidebb idő tekintetében.² A biológiai kezelések tekintetében a női nem a non-adherencia szempontjából jelentett önálló rizikófaktort, a dohányzás mellett [18]. Nőkben a biológiai kezelések során gyakoribbak voltak a mellékhatások.³¹

Ha sebészeti beavatkozások szempontjából elemezzük a nemek szerinti eltéréseket, akkor szintén érdekes különbségeket találhatunk. Az Amerikai Egyesült Államokban, egy Olmsted megyei vizsgálat szerint a férfi nem kockázati tényező a nagy hasi műtétek szempontjából IBD-ben.²² Egy másik, retrospektív, Crohn-betegekben végzett vizsgálat alapján az ileocecalis reszekció nőkben gyakoribb (44 vs. 32%, p = 0,004).³⁰ Nőkben hamarabb került sor a második reszekcióra is, a posztoperatív recidívaarány is nagyobb volt.¹²

Colitis ulcerosás férfiakban a colectomiaarány nagyobb, mint nőkben két nagy populációs alapú vizsgálat alapján is (HR 2,1; 95% KI: 1,3–3,5, ill. HR 2,6, 95% KI: 1,58–4,36).^{25, 27}

Vastagbélrák

A colorectalis tumorok (CRC) epidemiológiai adatainak áttekintése során szintén számos eltérés figyelhető

meg a férfiak és nők között. Férfiaknál a CRC gyakrabban fordul elő, nőkben a CRC-gyakoriság 10–15 évvel későbbi életkorban fokozódik. Nőkben gyakrabban figyelhető meg a colorectalis tumorokban hipermetiláció, ill. mikroszatellita-instabilitás. A tumor gyakrabban helyezkedik el a colon proximalis részében, amely alapján feltételezhető, hogy nőkben nagyobb jelentőségű a fogazott adenomákból történő kialakulás.⁴ Öt vizsgálat metaanalízise alapján a CRC relatív kockázata férfiakban 2,02, a nőkkel összevetve (95% KI: 1,53–2,66).¹⁹ Az összesített relatív kockázat az előrehaladott CRC tekintetében férfiaknál nagyobb (1,83, 95% KI: 1,69–1,97), ami valamennyi életkori csoportban megfigyelhető (40–70 év).¹⁹

Nőkben, a menopauzában alkalmazott hormonpótló kezelés (HRT) a colorectalis carcinoma kockázatát csökkentette, az incidencia 66%-kal csökkent 15 évvel a kezelés után.¹⁷ A HRT a CRC megelőzése céljából mégsem ajánlható a trombózis, ill. a nőgyógyászati tumorok kockázatának emelkedése miatt.¹⁷

A fenti különbségek hátterében az ösztrogénreceptorok (Er) szerepét feltételezik. Az ösztrogénreceptoroknak két típusa van: az Er α a női nemi szervekben mutatható ki, míg a Er β a colonban található meg. Colorectalis carcinomában csökken az Er β -expresszió, a tumordifferenciációval párhuzamosan. A csökkent Er β -expresszió előrehaladottabb staginggel társul.^{14, 20} Az Er β -aktivitás csökkenése mutáció vagy metiláció révén fokozott proliferációhoz és carcinogenesishez vezet. Feltételezhető, hogy az Er β -nak tumorgátló szerepe van CRC-ben.²⁹

A CRC adjuváns kezelésével kapcsolatos adatok elemzése alapján, több vizsgálat következtetése szerint az adjuváns kezelésekből a férfiak többet profitálnak. Példaként említhetjük a MOZAIC vizsgálatot, amelynek során az adjuváns kezeléseket vették össze (5-FU + folsav vs. FOLFOX4). Az oxaliplatinkezelés III. stádiumban a betegségmentes túlélést szignifikánsan javította. Alcsoport-analízis alapján a férfiaknál szignifikánsan jobb túlélést észleltek a nőkkel összevetve. Nemek szerint a jelenleg alkalmazott protokollok alapján azonban a kezelés módosítása nem szükséges.¹

A vastagbélrák palliatív kezelésében a FIRE-3 III. fázisú vizsgálat során a FOLFIRI + cetuximab kezelést vetették össze a FOLFIRI + bevacizumab kezeléssel metasztatizáló coloncarcinomában, RAS vad típusnál (n = 592). A medián teljes túlélés 7,5 hónappal nőtt valamennyi RAS vad típusnál FOLFIRI + cetuximab kezelésnél. Az alcsoportelemzés alapján a férfiak a bal colonfél tumorai esetében jobban reagáltak a kezelésre (FOLFIRI + cetuximab), mint a nők. A FOLFIRI + cetuximab kezelésre legrosszabbul azok a nők reagáltak, akiknél jobb colonfelet érintő tumor miatt történt a kezelés.¹¹

A vastagbélrák-kezelés kapcsán a kemoterápia toxi-

citása tekintetében is eltérések figyelhetők meg férfiak és nők között. Nőknél az 5-FU-alapú kemoterápiás kezelések során gyakrabban és súlyosabban jelentkeznek mellékhatások (stomatitis, neutropenia, alopecia, hányás, hasmenés). Emiatt gyakrabban kényszerülnek dóziscsökkentésre is. A lehetséges magyarázatok között az eltérő 5-FU-metabolizmust, a lassabb 5-FU-lebonatást, a csökkent dihidropirimidin-dehidrogenáz-aktivitást, a tumorszövet csökkent dihidropirimidin-dehidrogenáz-expresszióját említik.⁶

Következtetések

A gasztroenterológiában több kórkép esetén a patogenezis, a kórkép megjelenése és a kezelés vonatkozásában is számos eltérés észlelhető a nemek között. A funkcionális kórképek mellett a GERD, az IBD és a CRC esetében található erre vonatkozóan a legtöbb irodalmi adat. Az irodalom által leírt nemek közti különbségek jobb megértéséhez, háttérének tisztázásához további vizsgálatok szükségesek.

Irodalom

- André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A: Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncology* 2009; **27**: 3109-3116.
- Billioud VW, Sandborn 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.
- Blumenstein I, Herrmann E, Filmann N, Zosel C, Tacke W, Bock H, Dignass A, Hartmann F, Zeuzem S, Stein J, Schröder O: Female patients suffering from inflammatory bowel diseases are treated less frequently with immunosuppressive medication and have a higher disease activity: a subgroup analysis of a large multi-centre, prospective, internet-based study. *J Crohns Colitis* 2011; **5**: 203-210.
- Chacko L, Macaron C, Burke CA: Colorectal cancer screening and prevention in women. *Dig Dis Sci* 2015; **60**: 698-710.
- Chang L, Toner BB, Fukudo S, Guthrie E, Locke GR, Norton NJ, Sperber AD: Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1435-1446.
- Chansky K, Benedetti J, Macdonald JS: Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer* 2005; **103**: 1165-71.
- Derakhshan MH, Liptrot S, Paul J, Brown IL, Morrison D, McColl KE: Oesophageal and gastric intestinal-type adenocarcinomas show the same male predominance due to a 17 year delayed development in females. *Gut* 2009; **58**: 16-23.
- Derakhshan MH, McColl KE: Gender, hiatus hernia and Barrett's oesophagus. *Gut* 2009; **58**: 1025; author reply 1025-1026.
- Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, Wiener C, Gal O, Bannert C, Hassler M, Kozbial K, Dunkler D, Trauner M, Weiss W: Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA* 2011; **306**: 1352-1358.
- Hausmann J, Blumenstein I: [Gender differences and inflammatory bowel disease]. *Z Gastroenterol* 2015; **53**: 774-778.
- Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Velling-Kaiser U, Al-Batran S-E, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes H-G, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2014; **15**: 1065-1075.
- Hofer B, Bottger T, Hernandez-Richter T, Seifert JK, Junginger T: The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2001; **48**: 152-155.
- Honda J, Iijima K, Asanuma K, Ara N, Shiroki T, Kondo Y, Hatta W, Uno K, Asano N, Koike T, Shimosegawa T: Estrogen enhances esophageal barrier function by potentiating occludin expression. *Dig Dis Sci* 2016; **61**: 1028-38.
- Konstantinopoulos PA, Kominea A, Vандoros G, Sykietis GP, Andricopoulos P, Varakis I, Sotiropoulou-Bonikou G, Papavassiliou AG: Oestrogen receptor beta (ERβ) is abundantly expressed in normal colonic mucosa, but declines in colon adenocarcinoma paralleling the tumour's dedifferentiation. *European Journal of Cancer* 2003; **39**: 1251-1258.
- Labenz J, Jaspersen D, Kulig M, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Vieth M, Willich S, Malfertheiner P: Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 1652-1656.
- Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Szita I, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS: Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 1010-1017.
- Long MD, Martin CF, Galanko JA, Sandler RS: Hormone replacement therapy, oral contraceptive use, and distal large bowel cancer: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 1843-1850.
- Lopez A., Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L: Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 1528-1533.
- Nguyen SP, Bent S., Chen YH, Terdiman JP: Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systema-

- tic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; **7**: 676-681.
20. **Papaxoinis K, Triantafyllou K, Sasco AJ, Nicolopoulou-Stamati P, Ladas SD**: Subsite-specific differences of estrogen receptor beta expression in the normal colonic epithelium: implications for carcinogenesis and colorectal cancer epidemiology. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; **22**: 614-619.
 21. **Pech O**: [Gastro-esophageal Reflux Disease and malignant progression-equal risk for men and women?]. Z Gastroenterol 2015; **53**: 779-781.
 22. **Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV Jr**: Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). Am J Gastroenterol 2012; **107**: 1693-1701.
 23. **Riphaus AO, Rau KB**: Geschlechtersensible Aspekte in der in der Viszeralmedizin. Z Gastroenterol 2015; **53**: 773-773.
 24. **Rustagi TC, Dasanu A**: Risk factors for gallbladder cancer and cholangiocarcinoma: similarities, differences and updates. J Gastrointest Cancer 2012; **43**: 137-147.
 25. **Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, Yadav S, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Loftus EV Jr**: Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2013; **19**: 1858-1866.
 26. **Soderlund S, Granath F, Brostrom O, Karlen P, Loffberg R, Ekblom A, Askling J**: Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males. Gastroenterology 2010; **138**: 1697-1703.
 27. **Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN**: The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. Am J Gastroenterol 2012; **107**: 1228-1235.
 28. **van Blankenstein M, Looman CW, Johnston BJ, Caygill CP**: Age and sex distribution of the prevalence of Barrett's esophagus found in a primary referral endoscopy center. Am J Gastroenterol 2005; **100**: 568-576.
 29. **Wada-Hiraike O, Imamov O, Hiraike H, Hultenby K, Schwend T, Omoto Y, Warner M, Gustafsson JA**: Role of estrogen receptor β in colonic epithelium. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2006; **103**: 2959-2964.
 30. **Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezaand RA**: Gender-related differences in the clinical course of Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2001; **96**: 1541-1546.
 31. **Zelinkova Z, Bultman E, Vogelaar L, Bouziane C, Kuipers EJ, van der Woude CJ**: Sex-dimorphic adverse drug reactions to immune suppressive agents in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2012; **18**: 6967-6973.

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

AMIT A GASZTROENTEROLÓGUSNAK A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK SEBÉSZETÉRŐL TUDNIA KELL

Dr. Dobó István

ÖSSZEFOGLALÁS: *A gyulladásos bélbetegségek sebészi kezelésének helyét, jelentőségét és lehetőségeit tekintve át a szerző. A közös szemlélet és korrekt interdiszciplináris együttműködés meghatározó szerepe is kiemelt hangsúlyt kap.*

Kulcsszavak: *colitis ulcerosa, Crohn-betegség, sebészi kezelés*

Dobo I: WHAT THE GASTROENTEROLOGISTS SHOULD KNOW ABOUT THE SURGICAL THERAPY FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

SUMMARY: *The place, importance and possibilities of surgical therapy for inflammatory bowel diseases have been revised by the author. The determinative role of collective contemplation and correct interdisciplinary cooperation has also been emphasized.*

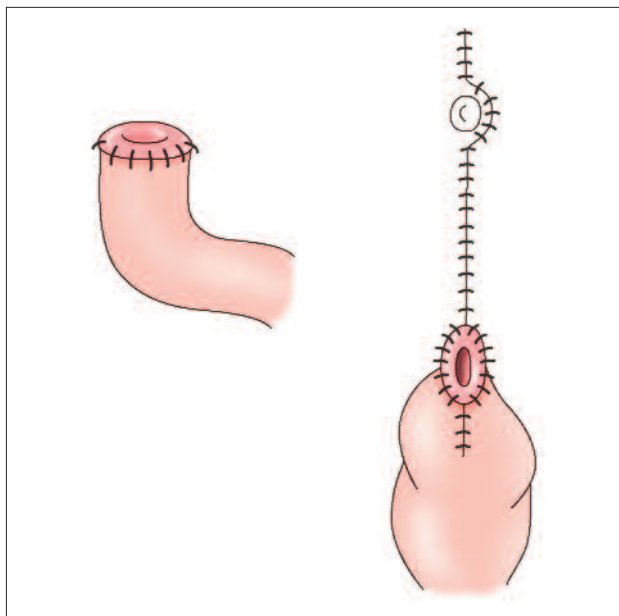
Keywords: *ulcerative colitis, Crohn's disease, surgical therapy*

Magy Belorv Arch 2016; 69: 23–29.

A diagnosztikus és terápiás lehetőségek napjainkban mutatkozó, vitathatatlanul robbanásszerű fejlődése ellenére a gyulladásos bélbetegségek (IBD) kezelési stratégiája érdemben nem változott. Az újabb és újabb kezelési módok azonban a hazai klinikai gyakorlatot jellemzően átható konzervatívizmust erősíthetik. Pedig az oki kezelés megjelenéséig, tehát várhatóan még tartósan, a sebészi kezelés az IBD komplex ellátásának integráns része kell, hogy maradjon. Természetesen a gyulladásos bélbetegségben szenvedő páciensek tetemes része sebésszel nem találkozik, és ellátása mindvégig a gasztroenterológusokra tartozik. Bizonyosan van és belátható ideig lesz is azonban egy olyan, amúgy előre körül nem határolható betegcsoport, akikben pusztán a betegség természetrajza és dinamikája alapján (intractabilis fulmináns/súlyos colitis ulcerosa, IBD-asszociált carcinoma), vagy – jellemzően a Crohn-betegség talaján, a betegség tartammal párhuzamosan egyre növekvő arányban megjelenő – csak sebészileg ellátható szövődmény (ileus, hiányállapotokat okozó passzázsavar, perzisztáló gyulladásos konglomerátum, tályog/peritonitis) miatt a műtét elkerülhetetlen. Ebben a betegcsoportban nem lehet alapvető cél a műtét minden áron való elkerülése vagy halasztása, az operációt az utolsó lehetőségként alkalmazandó módszernek tekintve. A szükségessé váló műtét halogatása egyértelműen a beteg kárára van, hiszen a műtét csak akkor érheti el célját, a perioperatív szövődmények kockázata csak akkor minimalizálható, ha az indikáció és az időzítés megfelelő. Mindez közös szemlélet és szoros interdiszciplináris együttműködés nélkül elképzelhetetlen.

Colitis ulcerosa

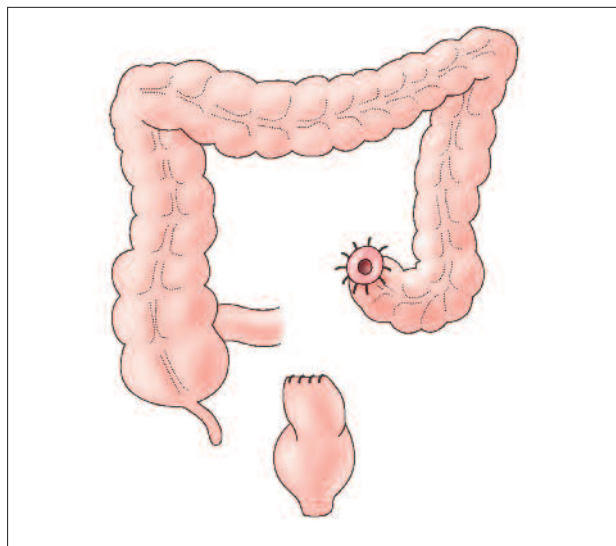
A súlyos akut/fulmináns colitis eseteiben viszonylag „egyszerűbb” a helyzet, mert szerencsére a valódi akut/halasztott akut beavatkozást igénylő folyamat ritka (a súlyos colitisek kb. 12%-a, a teljes ulcerosás népesség kb. 2%-a), és lényegében egyfajta műtét, a total colectomia – rectum nyálkasipoly képzés – ileostomával jön szóba (*1. ábra*). A műtét időzítése a legszorosabb szakmai együttműködést, közös döntést igényli. Fulmináns colitis miatti akut colectomiák után ugyanis szignifikánsan gyakoribbak a posztoperatív szövődmények, ha az hosszabb konzervatív kezelési próbálkozás után történt (3,6 vs. 7,4 nap),² illetve a komplex intenzív terápia dacára a halogatással a mortalitás is emelkedik.¹⁸ A módszer előnye egyszerűsége és megbízhatósága, a hasüregben gyakorlatilag csak lekötések maradnak, varratelégtelenségből eredő kockázat nincs, ugyanakkor kisebb műtéti trauma mellett jelentős colorectalis nyálkahártyafelület-csökkentést végzünk. További előny, hogy a specimen részletes feldolgozásával a definitív ellátás előtt a kórisme pontosítható, valamint a colon mobilizálásában meglévő jártassággal, speciális felkészültség nélkül is, a műtét bármely intézményben – ahol intenzív osztályos háttér is van – biztonságosan elvégezhető. A resztoratív proctocolectomia (IPAA) rohamos terjedésével a súlyos colitis eseteiben is tapasztalatok gyűltek, amelyek szerint gondosan válogatott betegcsoportban,⁶ ha nincs toxikus megacolon és a páciens hemodinamikailag stabil,²⁷ az fulmináns colitis eseteiben is eredményesen alkalmazható. A nagy tapasztalatú centrumokban született eredmények azon-



1. ábra. Totál colectomia – ileostoma – rectum nyálkasipoly vázlata

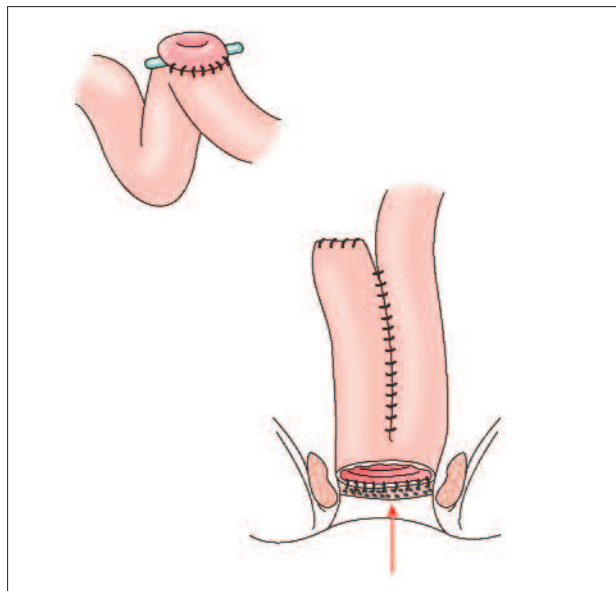
ban bizonyosan nem általánosíthatók. A hazai gyakorlat számára az elesett, hiányállapotoktól szenvedő, súlyos colitises beteg rutinszerű ellátására a primer IPAA semmiféleképpen nem ajánlható. A colectomiát az állapot stabilizálódásával, 3–6 hónap múltán helyreállító műtét (resztoratív proctectomia) vagy inkontinens sphincter esetén komplettáló proctectomia követi. Total proctocolectomia (TPC) szükségessége csak kivételesen, gyakorlatilag masszív colonvérzés esetében, egyéb megoldási lehetőség hiányában merülhet fel, ha a sphincter állapota alapján bizonyos, hogy az a későbbi helyreállításra alkalmatlan. A TPC ugyanakkor nyilvánvalóan nagyobb műtéti traumát jelent, nő a transzfúziót igénylő vérveszteség esélye, így az csak kevésbé súlyos állapotú betegeknél jön szóba, fulmináns colitisben szenvedőknél nem. Alkalmoszerűen a colitis ulcerosa sebészeti alapelveinek ellentmondó sürgősségi, akár palliatív jellegű beavatkozásokra is sor kerülhet, mint a *Hartmann*-műtét (daganatos ileus, perforáció surveillance-kolonoszkópia során, 2. ábra) vagy a stomaképzés (inoperábilis daganat által okozott ileus). A műtét típusát ezekben az esetekben általában az akut változást előidéző szövődmény, és nem maga a colitis, vagy annak kiterjedése és súlyossága határozza meg. A végleges ellátás is természetesen a lelethez és a beteg általános állapotához igazodik.

A colitis ulcerosa elektív sebészeti kezelésének célja a colorectalis nyálkahártya-felület (lehetőség szerint) teljes eltávolítása, azaz a célszerv kivételével a betegség megnyilvánulási lehetőségének megszüntetése. A feltételt teljesítő total proctocolectomia (TPC) azonban permanens ileostomával jár, ezzel a betegségből való „gyógyulás” dacára a páciens életminőségét jelentősen rontva. A napjainkra arany standarddá vált résztoratív



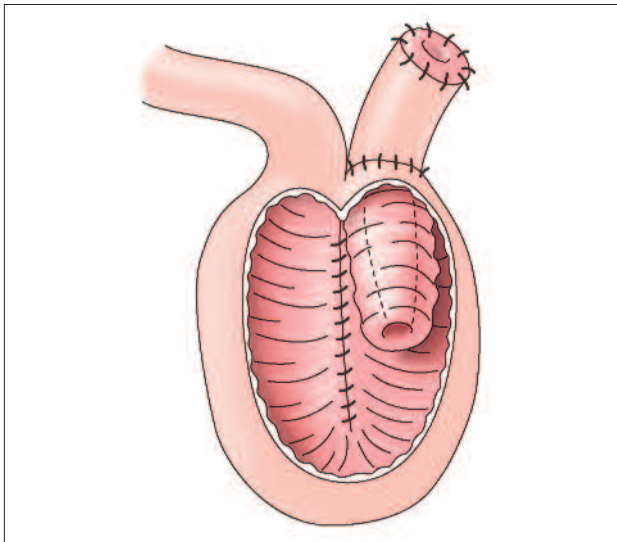
2. ábra. Hartmann-műtét
(bal colonfél-reszekció, colostoma, rectumcsomkzárás)

proctocolectomia [ileo-J-pouch – analis anastomosis (IPAA), 3. ábra] térhódításával teljes mértékben háttérbe szorult, és csak kivételesen, az előzőekben említettek szerint kerül sorra. Amennyiben a TPC mégis elkerülhetetlenné válik, a beteg életminősége jelentős mértékben javítható *Kock*-reservoir (kontinens ileostoma, 4. ábra) képzésével, amely jó állapotú páciens esetében egy ülésben, de második lépésben is kialakítható. Az IPAA készítése során a teljes kontinencia megőrzése érdekében kompromisszumra kényszerülünk, a pouch–analis gépi anastomosis vonal alatt keskeny



3. ábra. Ileo-J-pouch – analis anastomosis (IPAA) protektív kacs-ileostomával. A nyíl és a pettyezett sáv az anorectalis nyálkahártyaszegélyt (columnar cuff) jelöli

anorectalis nyálkahártyaszegély (columnar cuff) rendszerint visszamarad (3. ábra), a betegség számára (általában további beavatkozást és heroikus kezelést nem igénylő) remanifestációs lehetőséggel (cuffitis). Az IPAA speciális jártasságot igényel, megfelelő eredmények csak kellő sebészi gyakorlat, összeszokott team



4. ábra. Kock-rezervoár (continens ileostoma).

A rezervoár hermetikus zárását invaginációs billentyű biztosítja. Kiürítés önkatéterezéssel

és természetesen megfelelő betegkiválasztás esetén várhatók. Az IPAA tartós és kiváló funkcionális eredményt biztosít,^{5, 13, 14} a perioperatív kezelés fejlődésének köszönhetően a műtéti mortalitás a nullához közelítő (0–0,4%). Tekintetbe kell vennünk azonban azt is, hogy a betegek akár közel felében (13–30–58%) nagy a műtéttel kapcsolatos valamilyen szövődmény fellépésének esélye.^{3, 12} Ezek közül a (protektív) stoma diszfunkciója, vékonybélileus, gátseb-anastomosis gyógyulási zavarai, kismencedei szeptikus komplikációk, tágitást igénylő anastomosisstenosis vagy (súlyos) pouchkomplikációk miatt ismételt műtétekre is sor kerülhet. Mindent egybevetve azonban alapvető szempont, hogy a legrosszabb klinikai helyzetben lévő betegek a legtöbbet a resztoratív proctocolectomiából profitálnak.²⁴ Lényeges szempont azonban az is, hogy a betegségtől ugyan megszabadult páciensek egy részében a nagy székletszám, az (éjszakai) elcsurranás, az esetleges szexuális diszfunkciók és a pouchitis miatt az életminőség teljes mértékben soha nem normalizálódik.⁹ Egy hazai felmérés is azt igazolta, hogy egy jól elvégzett műtét(sorozat) jelentős életminőség-javulást eredményez a betegek többségénél, azonban a késői posztoperatív szövődmények miatt (pouchitis) további belgyógyászati kezelésre lehet szükség.¹⁹ A nem elhanyagolható szövődményarány alapján azonban akár alternatív módszerek keresésének is helye lehet,⁸ hiszen

senki nem mondhatja megalapozottan azt, hogy a jelenleg előnyben részesített sebészi módszer minden szempontból a lehető legjobb.

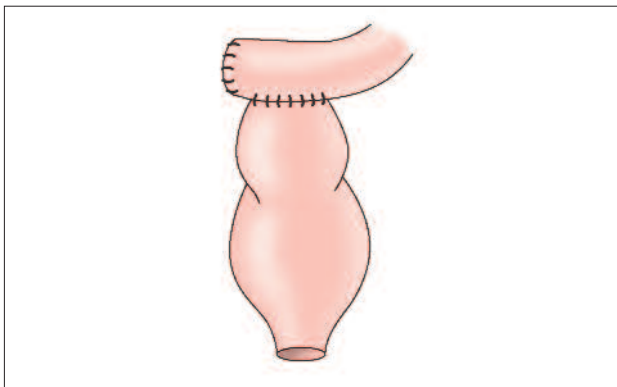
A proctocolectomia sebésztechnikai szempontból gyakorlatilag „ép” colon eltávolítását jelenti, általában intakt hasüregben. Ideális terepe tehát a laparoszkópos sebésznek, ahol a minimális invazivitás a csupán colonmobilizáláshoz elengedhetetlen nagy feltárást váltja ki. A műtét lehet laparoszkóppal asszisztált, teljesen laparoszkópos, csupán egy porton keresztül végzett laparoszkópos (single port laparoscopic surgery, SILS) vagy kézzel asszisztált laparoszkópos (hand assisted laparoscopic surgery, HALS) egyaránt. A minimálisan invazív technikák kozmetikai és egyéb rövid távú előnyei, mint a minilaparotomia kevésbé megterhelő volta, a kevesebb panasz, a rövidebb ápolási idő, a munkaképesség gyorsabb visszanyerése a betegek szempontjából nyilvánvalóak.²⁰ A laparoszkópos műtétek azonban általában időigényesebbek, haladó formáik speciális jártasságot és gyakorlatot igényelnek és a költségek is magasak. A nyitott műtéttel összehasonlítva a szokványosan vizsgált eredményességi jelek a szövődmények, a késői eredmények és az életminőség szempontjából is azonosak,¹⁰ viszont a laparoszkópos műtét biztonságosan nyilvánvalóan csak stabil állapotú betegekben alkalmazható. A műtéti módszer megválasztását tehát alapvetően az instrumentárium megléte, a sebészi gyakorlat és a beteg állapota határozza meg, de nem kérdéses, hogy a domináns formává kell válnia.

A jól ismert indikációs körök közül a mindennapi klinikai gyakorlat szempontjából az intractabilitás – talán a leggyakoribb elektív javallat – kiemelkedő jelentőségű. Kimondása a szemlélet és tapasztalat mellett bizonyos fokig vélhetően vérmérséklet kérdése is. Sajnos jellemzőnek mondható, hogy az intenzív konzervatív kezeléssel az akut fázison túljutott, a remisszió elérésének reményében tartósan (heroikusan) kezelt, de valójában intractabilis és a döntés idejére már súlyosan leromlott betegekben – mintegy utolsó lehetőségként – indikálják a műtétet. A testi leromlás, a hiányállapotok, a szteroidkezelés és annak szövődményei miatt sebészi szempontból az akut betegek súlyossági/kockázati körébe sorolható páciensek esetében ezért a sebészi kezelés alapelvei a sürgősségi ellátásával lényegében azonosak, és szakaszolt, háromfázisú műtetre kell, hogy sor kerüljön (1. szubtotális colectomia – Brooke-ileostomia – rectum nyálkafistula, 2. resztoratív proctectomy, 3. ileostoma zárás). A hátrányok nyilvánvalók, a többszörös műtét összegeződő szövődmenyekockázata és a hosszabb stomaviselési tartam. A kérdés súlyát jelzi, hogy gyakorlatunkban az elektív IPAA-k több, mint felét többfázisú műtétként kellett végezni. Talán ellentmondásosnak tűnik, hogy a sürgősségi ellátásban preferált műtéti megoldást elektív formában hátrányosnak tartjuk. Döntő különbség azonban, hogy előbbi esetben lehetőségeinket a betegség természetrajza szerinti aktuális fázisa határozza

meg, míg utóbbi esetben a megkésett javallattal magunk korlátozzuk azokat. Amennyiben a műtét lehetősége felmerül, érdemes ismételten végiggondolni azt, hogy lehet-e a legfőbb cél a funkcióképtelen, vagy csak óriási áldozatok árán (időlegesen) retineálható, de a szervezet számára élettani következményektől mentesen nélkülözhető colon minden áron való megmentése.

Indeterminált colitis

A nevezéktani megfontolásoktól eltekintve és a klasszikus terminológiát használva (hiszen a diagnózis csak a specimen szövettani lelete alapján születhet valójában meg) is alapvető kérdés, hogy az aktuális javallat alapján milyen beavatkozást tervezzünk. A vonatkozó tapasztalatok szerint IPAA után ugyan a fistulaképződés és a szövődmények gyakoribbak,²⁵ de a tartós funkcionális eredmények jobbak, mint Crohn-betegség esetében, és közel azonosak a colitis ulcerosában észlelttel.^{15, 16} Így a resztoratív proctocolectomia az ajánlott módszer (természetesen akkor, ha a sphincter funkcionális állapota azt lehetővé teszi).²³ A megfelelő status (distendabilis, displasiamentes rectumfal, kontinens sphincter) alapján ileorectalis anastomosis (5. ábra) lehetősége is felmerülhet, persze azt is számításba véve, hogy az adott állapot bizonyosan nem tekinthető véglegesnek, és a végbél távlati sorsa kérdéses. Tömören fogalmazva, a betegek érdekeit leginkább szolgáló gyakorlatnak az tűnik, ha az indeterminált colitisnek tartott folyamatot Crohn-betegségként kezeljük, és ha az szükséges, colitis ulcerosaként operáljuk.



5. ábra. Ileorectalis anastomosis totál colectomia után

Crohn-betegség

Az entitás lassanként százéves enigma az orvostudomány számára. Az etiopatogenezisre vonatkozó kiterjedt kutatások és az egyes részfolyamatok mibenlétére vonatkozó rohamosan gyarapodó ismereteink dacára a bizonyosan multifaktoriális gyökerű betegséget végeredményben, a colitis ulcerosával egyetemben, ismer-

etlen eredetűnek kell tartanunk, így oki terápia nélkül, de életre szóló betegségtartammal kell számolnunk. Mindezek, továbbá a betegség közismert jellemzői: az eleve hullámzó lefolyás, a multilokularitás, az immunmediált, bélrendszeren kívüli manifesztációk megjelenése, és az a tény, hogy a betegség lefolyást semmilyen műtéti forma nem befolyásolja, viszont a remanifestáció – előre nem megjósolható időbeliséggel – bizonyos, a terápiás konzervatívizmust erősítik. A konzervatív kezelés nyilvánvaló célja a feltárt, már zajló gyulladásos folyamat mérséklése; lehetőleg a teljes (klinikai) remisszió, és lehetőség szerint a nyálkahártya-gyógyulás elérése és annak fenntartása; vagyis a folyamat fellángolásának és a szövődmények kialakulásának megelőzése. A terápia folyamatos fejlődése egyre jobb eredményekkel kecsegtet. A betegségnek vannak azonban alapvetően sebészi jelentőségű, bizonyos betegcsoportban domináns jellegzetességei is. Ilyenek a transmuralis gyulladás (következménye strictura – stasis – bakteriális túlnövekedés – malabsorptio – testi leromlás – hiányállapotok kialakulása, másfelől passzázszaavar, ileus), a gyulladás gyors környezetre terjedése (következménye gyorsan kialakuló adhesiók – áttörő, penetráló gyulladás miatt tályog/fistula, tályogruptura esetén peritonitis), ritka heveny szövődmények (perforáció, gastrointestinalis vérzés). A transmuralis gyulladás és annak gyors környezetre terjedése az a két alapvető tényező, amely a betegségre oly jellemző, sebészi konzekvenciával bíró szövődményeket rendre létrehozza, és a sebészi kezelést egy betegcsoport számára még hosszú ideig nélkülözhetlenné teszi. Minthogy nincs olyan beavatkozás, amely a tápcsatorna bármely szakaszán (akár multicentrikusan) megjelenő betegséget szanálja, a sebészi kezelés egyetlen célja csak az egyéb módon nem befolyásolható szövődmény kellő időpontban, megfelelő (az absorptív kapacitást lehető legkisebb mértékben károsító) műtéttel történő megoldása. A szövődmények változékonysága és gyakori kombinációja miatt mindig az adott lokalizáció(k)hoz és szövődményhez, annak biztos megoldásához igazodó műtéttípust kell választani gyakorlatilag a gastrointestinalis sebészet teljes repertoárjából, így a műtéti típusok taxatív felsorolása céltalan. Fontos megemlíteni azonban azt, hogy sajnálatos módon kiveszőben van egy klasszikus szokás, miszerint a beteget kezelő/gondozó klinikus a műtéti helyeztet, de legalább a specimen megtekinti. A nyálkahártyafosztott, vastag, merev, destruált falú bélszakaszok látványa meggyőző választ ad arra, hogy azok felszívó felületekként vagy a perisztaltika továbbításának letéteményeseiként egyáltalán szóba jöhetnek-e. Lett volna-e esélye a további konzervatív kezelésnek? Megtekintésük segíthet a képalkotók által ábrázolt elváltozások realitás megítélésében, és a későbbiekben, a tapasztaltak alapján, akár a műtét javallatának felállításában is. A minimálisan invazív technikákkal kapcsolatos megfontolások azonosak a colitis ulcerosa esetében elmondottakkal. Az egyéb szempontokat tekintve,

Crohn-betegség esetében a kevesebb posztoperatív adhesio esélye mellett a szövődmények és – érthető módon – a betegség posztoperatív recidívájának aránya a nyitott műtétekkel összevetésben azonban nem különbözik.^{4, 22} Nem komplikált esetekben (szűkületek elektív megoldása, colonreszekció, colectomia stb.) a laparoszkópia tekinthető az elsőként választandó módszernek,¹⁷ sőt, primer ileocolicus reszekció eseteiben a preferált műtét kell, hogy legyen.¹¹ Szövődményes esetekben is hatékony módszer lehet,²⁸ azonban a konverzió esélye nagy.^{17, 21} A Crohn-betegség szövődményeinek laparoszkópos ellátást komolyan korlátozza azonban az ezen esetekben sem elhagyható megbízható gastrointestinalis revízió, a kifejezetten időigényes, belfogókkal végzett „intestinal walking” szükségessége (hiszen további megoldást igénylő szinkrón laesiók esélyével mindig számolnunk kell, mert egy szignifikáns szűkület a további stricturák korrekt preoperatív felderítését meg is akadályozhatja), továbbá az eszközök esendősége (azaz meghatározó módon az árak).

A kezelési stratégia megválasztásához érdemes néhány megfontolást tenni a betegség aktivitásának megítélésével kapcsolatban, minthogy az erősen relativizálható. Jól ismert tény a műtétek után a neoterminális ileumban²⁶ vagy vékonybél-transzplantáció után a graftokban⁷ megjelenő remanifesztaációk léte, mindenemű tünet vagy panasz, illetve a gyulladásra utaló laboratóriumi változás nélkül. Szövettanilag nyilvánvaló gyulladás (aphthosus ileitis) lehet tehát mindenemű panasz és tünet nélkül, míg – ellenkező végletként – súlyos klinikai kép, leromlás, hiányállapot lehet a fibroticus stricturák következménye, ahol pedig érdemi aktív lokális gyulladás már nincs. A kiterjedten használatos gyulladásos markerek – láz, leukocytosis, CRP-szint-emelkedés, thrombocytaemia – aspecifikusak, reaktív változásuk bármely gyulladásos folyamat következménye lehet. A széklet excretiós vizsgálatok – alfa₁-antitripszin, kalprotektin, laktoferrin – eredményei jól korrelálnak a bélgyulladás súlyosságával és kiterjedésével,¹ de a tályog létéről információt nem adnak. A bakteriális invázió bizonyításával érdekes lehetne a szérumprokalcitonin változásának monitorozása, de vonatkozásában az IBD kapcsán érdemi adat ez idáig nem igen akadt. A gyulladás minősítését tekintve tehát érdemesebb lenne klinikai aktivitásról beszélni, amelyről – minden szükséges diagnosztikus lépéssel és minden adat együttes értékelésével – minél gyorsabban el kell dönteni, hogy a folyamat remanifesztaációjáról, fellángolásáról, vagy már az ahhoz csatlakozó, a bél falon túlterjedő gyulladás következményeként szeptikus szövődményről van-e szó. Vagyis a legfőbb cél a sebészi megoldást/beavatkozást igénylő szövődmény felderítése, vagy annak kizárása. Ezen szövődmények esetén a prioritás ugyanis változik, a komplikáció biztonságos megoldása az elsődleges lépés, és – bármennyire is „rendszerbetegségről” van szó – nem az „alapbetegség” kezelése az aktuális fő

cél. Vagyis megoldást igénylő szövődmény felderítése esetén nem ajánlatos a szükséges műtétet halogatni szándékozó, vagy annak kockázatát növelő terápia (szteroid) indítása. Más szóval a Crohn-betegség gyulladásos markerek szignifikáns emelkedésével kísért „aktivitását” észlelve konzervatív kezelést csak akkor szabadna indítani vagy módosítani, ha a szeptikus szövődmény lehetőségét bizonyosan kizártuk. Ez a mindennapos klinikai gyakorlat tapasztalatai alapján nem eléggé hangsúlyozható módon alapelv kell, hogy legyen. Ebből a szempontból külön méltatandó a perzisztáló gyulladásos konglomerátumok jelentősége, amelyek centrumában rendre fellelhetők – a képzőkövekkel azonban nem mindig detektálható méretű – belfalak és belfodrok közötti idült stercoralis üregek, amelyek a praestenotikus nyomásfokozódás által adjuválva a további progresszió, a sipolyképződés és a folyamat fennmaradásának letéteményesei. A perzisztáló gyulladásos konglomerátumokat tehát meg kell operálni.

Amint arról szó esett, a Crohn-betegség kezelésében szóba jövő – elsősorban sebésztechnikai megfontolásokat jelentő – műtéti repertoár részletes ismertetése, a közlemény célkitűzését meghaladva, felesleges lenne. Fontos azonban részletezni néhány alapelvet, amelyek az IBD komplex kezelésének stratégiáját meg kell, hogy határozzák. A legfontosabb az, hogy a sebészi megoldást igénylő szövődmény megfelelő megoldása időben történjen meg, nem megvárva a szövődmény szövődményt. A műtét korrekt időzítése éppen a perioperatív szövődménykockázat minimalizálása érdekében létfontosságú. A teammunka kudarcát jelzi, ha egy tartósan követett strictura ileusban, vagy hiányállapottal, súlyos testi leromlást követően (amint az gyakori hivatkozási alap: a bél darabolását elkerülendő!) mint egy elkerülhetetlen utolsó lépésként kerül sor a műtetre. Amint a sebészet minden területén meghatározó alapelv, úgy a Crohn-betegség miatt végzett műtéteket követően is az, hogy a sebészi szövődmény megoldása sebészi kell, hogy legyen. Az „alapbetegség” fetisizálása, annak kezelésének erőltetése kifejezetten káros lehet, a megoldás ugyanis a kellő időpontban végzett reintervenció. Kiemelt jelentősége ebből a szempontból a stercoralis/anastomosis fistulának van, amelyeknek spontán vagy bármely biológiai kezeléssel elért záródására – könnyen belátható módon – aligha számíthatunk, még ha epizodikus, ellenkező előjelű észlelések elvétve előfordulnak is. Ugyan sebésztechnikai kérdéseknek tűnik az az alapelv, miszerint az aktuális szövődmény megoldása az absorptív kapacitás lehető legkisebb mértékű csökkentésével kell, hogy járjon, mégis idetartozik. Ugyanis vissza-visszatérő nézet, hogy már indikált műtétek esetében is szteroid-előkezeléssel a reszekció mértéke csökkenthető. A specimenek megtekintése meggyőzően bizonyíthatja az elv érvényességének kérdéses voltát. A durván destruktív, fibroticus bél falban nemhogy oedemacskökkentő, de érdemi szteroidhatás sem tételvezhető fel. A biztonságos reszekciót lehetővé tevő, de a lehetőségekhez

igazodó limitált vékonybélcsonkolás nemcsak a sebész judiciuma, de alapvető kötelme is. Másfelől, az inkább felesleges szteroidkezelés a perioperatív szövődmeny-kockázatot mindenképpen növelheti.

A szűkületek kapcsán érdemes szót ejteni a Crohn-asszociált daganatokról is, amelyek esetében tipikus tévedési lehetőség a malignus folyamat fel nem ismerése, a felszínre törő folyamat sipolyozó betegségként történő kezelése. Úgy tűnik, nem eléggé evidenciában tartott fontos klinikai jel az, ha a szűkületeképző Crohn-colitisben a betegségre olyannyira nem jellemző – és nem banális analis eredetű – haematochezia megjelenik. Nagy valószínűséggel ugyanis daganatról van szó, amelynek dignitását esetleg – éppen a strictura miatt – nehéz, vagy szinte lehetetlen felderíteni. Jobb a gyanús szűkületet inkább megoperálni, mint előrehaladott daganat miatt palliatív műtétet végezni. A szövettani bizonyítás hiányából ered a szűkület/daganat kérdésének másik tévútja, a stricturának vélt vékonybéllymphomák és -carcinomák kezelése is, nyilvánvaló következményekkel.

Végezetül érdemes méltatni nézőpontunk kérdését is, amely befolyásolja szemléletünket, világpunktet, így döntéseinket is. Ennek interdiszciplináris egységsítése alapvető fontosságú, de – úgy tűnik – ezen a téren még sok tennivalónk van.

Irodalom

- Altorjai I: Laboratóriumi vizsgálatok gyulladásos bélebetegségekben. In: Kovács Á, Lakatos L (szerk.): Gyulladásos bélbetegségek. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011; 73-80.
- Coakley BA, Telem D, Nguyen S, Dallas K, Divino CM: Prolonged preoperative hospitalization correlates with worse outcomes after colectomy for acute fulminant ulcerative colitis. *Surgery* 2013; **153**: 242-248.
- Ferrante M, Declerck S, De Hertogh G, Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P, Penninckx F, Vermeire S, D'Hoore A: Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; **14**: 20-28.
- Fichera A, Peng SL, Elisseou NM, Rubin MA, Hurst RD: Laparoscopy or conventional open surgery for patients with ileocolonic Crohn's disease? A prospective study. *Surgery* 2007; **142**: 566-571.
- Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson DR, Crownhart BS, Dozois RR: Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007; **94**: 333-340.
- Harms BA, Myers GA, Rosenfeld DJ, Starling JR: Management of fulminant ulcerative colitis by primary restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1994; **37**: 971-978.
- Harpaz N, Schiano T, Ruf AE, Shukla D, Tao Y, Fishbein TM, Sauter BV, Gondolesi GE: Early and frequent histological recurrence of Crohn's disease in small intestinal allografts. *Transplantation* 2005; **80**: 1667-1670.
- Hueting WE, Buskens E, van der Tweel I, Gooszen HG, van Laarhoven CJ: Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg* 2005; **22**: 69-79.
- Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, Diamond RH: Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**: 669-677.
- Maartense S, Dunker MS, Slors JF, Cuesta MA, Gouma DJ, van Deventer SJ, van Bodegraven AA, Bemelman WA: Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. *Ann Surg* 2004; **240**: 984-991.
- Makni A, Chebbi F, Ksantini R, Fétirich F, Bedioui H, Jouini M, Kacem M, Ben Mami N, Filali A, Ben Safta Z: Laparoscopic-assisted versus conventional ileocelectomy for primary Crohn's disease: results of a comparative study. *J Visc Surg* 2013; **150**: 137-143.
- Marcello PW, Roberts PL, Schoetz DJ Jr, Coller JA, Murray JJ, Veidenheimer MC: Long-term results of the ileoanal pouch procedure. *Arch Surg* 1993; **128**: 500-503.
- McLaughlin SD, Clark SK, Tekkis PP, Ciclitira PJ, Nicholls RJ: Review article: Restorative proctocolectomy, indications, management of complications and follow-up-a guide for gastroenterologists. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **27**: 895-909.
- Michelassi F, Lee J, Rubin M, Fichera A, Kasza K, Karrison T, Hurst RD: Long-term functional results after ileal pouch anal restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: a prospective observational study. *Ann Surg* 2003; **238**: 433-441.
- Mitchell PJ, Rabau MY, Haboubi NY: Indeterminate colitis. *Tech Coloproctol*. 2007; **11**: 91-96.
- Murrell ZA, Melmed GY, Ippoliti A, Vasiliasukas EA, Dubinsky M, Targan SR, Fleshner PR: A prospective evaluation of the long-term outcome of ileal pouch-anal anastomosis in patients with inflammatory bowel disease-unclassified and indeterminate colitis. *Dis Colon Rectum* 2009; **52**: 872-878.
- Okabayashi K, Hasegawa H, Watanabe M, Nishibori H, Ishii Y, Hibi T, Kitajima M: Indications for laparoscopic surgery for Crohn's disease using the Vienna Classification. *Colorectal Dis* 2007; **9**: 825-829.
- Sands BE: Fulminant colitis. *J Gastrointest Surg* 2008; **12**: 2157-2159.
- Szepes Z, Molnár T, Farkas K, Horváth G, Nagy F, Nyári T, Wittmann T: Javuló életminőség konzervatív kezelésre nem reagáló colitis ulcerosa sebészeti ellátását követően: milyen áron? *Orv Hetil* 2010; **151**: 1264-1269.
- Sardinha TC, Wexner SD: Laparoscopy for inflammatory bowel disease: Pros and contras. *World J Surg* 1998; **22**: 370-374.
- Schmidt CM, Talamini MA, Kaufman HS, Lilliemoe KD, Learn P, Bayless T: Laparoscopic surgery for Crohn's disease: Reasons for conversion. *Ann Surg* 2001; **233**: 733-739.
- Tan JJ, Tjandra JJ: Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007; **50**: 576-585.
- Tekkis PP, Heriot AG, Smith O, Smith JJ, Windsor AC, Nicholls RJ: Long-term outcomes of restorative proctocolectomy for Crohn's disease and indeterminate colitis. *Colorectal Dis* 2005; **7**: 218-223.
- Traverdian M, Leowardi C, Hinz U, Welsch T, Schmidt J, Kienle P: Quality of life after restorative proctocolectomy for

- ulcerative colitis: preoperative status and long-term results. Inflamm Bowel Dis 2007; **13**: 1228-1235.
25. **Tremaine WJ**: Is indeterminate colitis determinable? Curr Gastroenterol Rep 2012; **14**: 162-165.
26. **Tytgat GN, Mulder CJ, Brummelkamp WH**: Endoscopic lesions in Crohn's disease early after ileocecal resection. Endoscopy 1988; **20**: 260-262.
27. **Ziv Y, Fazio VW, Church JM, Milsom JW, Schroeder TK**: Safety of urgent restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for fulminant colitis. Dis Colon Rectum 1995; **38**: 345-349.
28. **Watanabe M, Hasegawa M, Yamamoto S, Hibi T, Kitajima M**: Successful application of laparoscopic surgery to the treatment of Crohn's disease with fistulas. Dis Col Rectum 2002; **45**: 1057-1061.

Levelezési cím: Dr. Dobó István
1115 Budapest, Fraknó u. 12/B
+36 (30) 9322 680
dobo.surg@chello.hu

A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság
XIII. Országos Kongresszusát

2016. október 13-15. között,

Visegrádon (SILVANUS HOTEL és rendezvényközpont) tartja.

Jelentkezés, illetve előadascím és -kivonat beküldési határideje:
2016. május 16.

Részletek a www.haemostasis.hu honlapon

vagy

dr. Kolev Kraszimir,
Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet
(1094 Budapest, Tűzoltó u. 37-47.;
Tel.: 1-459-1500/60035;
Fax: 1-267-0031;
e-mail: kolev.krasimir@med.semmelweis-univ.hu).

A CSUKLÁS JELENTŐSÉGE ÉS KEZELÉSE

Dr. Altorjay István

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: A csuklás jelensége általánosan jól ismert, hátterében a rekeszizom akaratunktól független, klónusos összehúzódása áll, amit a gégefő korai bezáródása kísér, ez vet véget a belégzésnek, jellegzetes rövid hangjelenség kíséretében. Számos oka lehet, a gyomor kitágulásától a központi idegrendszer súlyos elváltozásáig. Többnyire ártalmatlan jelenség, akkor igényel teendőt, ha tartósabbá válik. Ilyenkor részletes kivizsgálás indokolt, a vagus és a phrenicus ideg lefutása mentén esetleges eltérések kimutatására. A csuklás kezelési lehetőségeit három csoportba sorolhatjuk: a hagyományos, akár népi módszernek tekinthető műfogások, amelyek legfontosabb eleme a légzés átmeneti visszatartása, a vagustónus fokozása, ismertek gyógyszeres próbálkozások, végül pedig a n. phrenicus blokádjá kísérelhető meg.

Kulcsszavak: csuklás, n. phrenicus, dopaminerg antagonisták, gabapentin, metoclopramid

Altorjay I: CLINICAL SIGNIFICANCE AND TREATMENT OF HICCUP

SUMMARY: Hiccup is a well-known clinical entity, caused by the involuntary myoclonic contraction of the diaphragm, followed by an immediate laryngeal closure, by which the air rush into the lungs is abrupted, and the sudden closure of the vocal cords leads to the special "hic" sound. Several causes may be behind, from innocent dilatation of the stomach to severe injuries of the brain. It needs special attention if becoming persistent. Detailed investigation should clarify any abnormalities along the vagal and phrenic nerves. The treatment options are divided into three groups: non-pharmacological measures try to enhance vagal tone and provoke hypercapnia, several drugs have already been used, and finally the blockade of the phrenic nerve may be tried.

Keywords: hiccup, phrenic nerve, dopaminergic antagonists, gabapentin, metoclopramide

Magy Belorv Arch 2016; 69: 30–33.

A csuklás jelensége általánosan jól ismert, hátterében a rekeszizom akaratunktól független, klónusos összehúzódása áll, amit a gégefő korai bezáródása kísér, ez vet véget a belégzésnek, jellegzetes rövid hangjelenség kíséretében. Előfordul, hogy a bordaközi légzőizmok összehúzódása is kíséri. Jellemző módon a legtöbb európai nyelv a csuklást hangutánzó szóval nevezi, amiben az -ik(k)-, vagy -uk(k)- hangok jelennek meg. Magyarul csuklás, németül Schlucksen, angolul hiccup, oroszul икдание, spanyolul hipo, franciául hoquet. A csuklás az esetek túlnyomó többségében ártalmatlan jelenség, magától megszűnik, akkor igényel teendőt, ha tartósabbá válik, mert ilyenkor zavarja a beszédet, összpontosítást, kommunikációs képességeket, esetleg az evést is. Az elhúzódó csuklás frusztrációt, fáradékony-ságot, alvászavart is okozhat, sőt fájdalmassá is válhat.

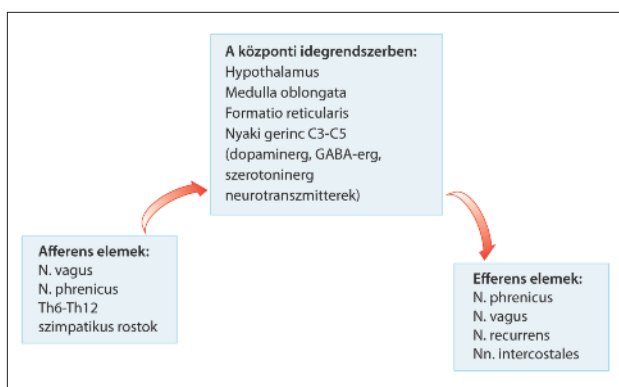
A csuklás klinikuma

A csuklás gyermekekben gyakoribb, mint felnőttekben, és férfiakban többször fordul elő, mint nőkben. Társbetegségek fennállása esetén gyakoribb, mint teljesen egészséges egyéneknél. Az adott egyén csuklá-

sának frekvenciája általában állandó, percenként 4–60 között változik.¹⁵

A csuklás osztályozása alapvetően az időtartamon alapul: az akut csuklási attack nem éri el a 48 órát. A csuklást perzisztálónak akkor nevezzük, ha 48 óránál tovább tart. Kezelhetetlennek akkor minősítik, ha egy hónapon belül nem sikerül megszüntetni.²⁹ A Guinness-rekordok Könyve által dokumentált folyamatos csuklási rekord 69 év és 9 hónap volt, ami végül Szt. Júdás Tádéhoz – a reménytelen ügyek patrónusához – történő imára ért véget!

A csuklás reflexívének első leírása, amit azóta is elfogadnak, Bailey-től származik, 1943-ból.³ Az afferens impulzust a n. vagus, n. phrenicus, valamint a szimpatikus rostok szállítják (Th6–Th12). A központi idegrendszernek a csuklás válaszában szerepet játszó részei a gerincvelő felső része (C3–C5), az agytörzs a nyúltvelőben, a légzőközpont közelében, a formatio reticularis és a hypothalamus. A központi mechanizmust elsősorban dopaminerg, GABA-erg és szerotoninerg neurotranszmitterek modulálhatják. A csuklás reflexének elemeit az 1. ábrán tüntettük föl. Az efferens válasz a n. phrenicus rostjain jut a rekeszhez, az összehúzódás általában egyoldali, de ritkábban kétoldali is le-



1. ábra. A csuklás reflexíve

het, járulékos rostok stimulálják a bordaközi izmok összehúzódását, végül az aktiváció folyamatát a glottis záródása fejezi be, amit a n. vagus egyik ága, a n. recurrens idéz elő. Ez egy fontos védekező mechanizmus, ami nélkül a csuklás hyperventiliációt okozna (lásd tracheotomizált betegek csuklásakor).²⁰

A csuklásnak számos oka lehet – lásd az 1. táblázatot –, legtöbb a tápcsatornával áll összefüggésben és a n. vagus, ill. a n. phrenicus stimulációjával kapcsolatos. A jóindulatú, magától szűnő, gyomoreredetű csuklás fő oka lehet: a gyomor feszülése – szénsavas italok fogyasztása, levegőnyelés, túl nagy mennyiségű étel fogyasztása miatt –, túl forró vagy hideg folyadék hirtelen fogyasztása, erősebb fűszerek – chilipaprika stb. –, illetve a bőségesebb alkoholfogyasztás. Gyakran mutatható ki a csuklás hátterében refluxbetegség, hiatus hernia, hepatomegalia, cholecystitis, pancreatitis, esetleg hasúri tályog.²⁶ A gyomorhoz hasonlóan a belek distenziója, subileus is okozhatja. Előrehaladott daganatos betegségben szenvedőkben is valamivel gyakori-

1. táblázat. A csuklás fontosabb okainak vázlatos összefoglalása

Központi idegrendszeri kiindulás
Vaszkuláris: cereбрalis ischaemia, stroke
Fertőzések: meningitis, encephalitis
Strukturális: agysérülés, agytumor – a légzőközpont közelében
Egyéb: neuromyelitis optica; epilepszia, Parkinson-kór, sclerosis multiplex
Vegetatív és perifériás idegrendszeri kiindulás
Gyomor-bél rendszeri: GERD, hiatus hernia, nyelőcsőrák, gyomordistensio, peptikus fekély, pancreatitis, hasi tályog, hasi tumor, bélelzáródás
Mellkasi: szívizominfarktus, pericarditis, aortaaneurysma; pneumonia, asthma bronchiale, hörgőrák, tbc
Fül-orr-gégészeti: rhinitis, otitis, herpes zoster, pharyngitis, idegen test az orrüregben v. a hallójáratban

ribb a csuklás, pl. carcinosis peritonei mellett.²³ A nyelőcsőrákos betegek közel negyedében írtak le csuklást.⁹

Az egyéb okok között szerepelnek központi idegrendszeri betegségek, anyagcsere-betegségek, pszichogén okok, és fontos a gyógyszerek által kiváltott csuklásra is gondolni. A *metabolikus okok* közül pl. a hyponatraemia, hypokalaemia, hypocalcaemia, hyperventilatio okozta hypocapnia, uraemia, alkoholintoxikáció, diabetes mellitus emelhető ki. A *farmakológiai okok* között több olyan készítmény is szerepel, amelyeket esetenként a csuklás kezelésére is kipróbáltak, így pl. szteroidok, dopaminagonisták, opioidok, barbiturátok, benzodiazepinek szerepelnek a listán, de előfordult csuklás makrolid antibiotikumok alkalmazása mellett, ill. gyakrabban fordul elő kemoterápiás szerek adása során, itt főleg a platinaszármazékok jönnek szóba.¹³ Az American Cancer Society adatai szerint a kemoterápiával kezelt betegek közel 30%-ánál lép fel csuklás.³² *Beavatkozások* alkalmazásával is felléphet csuklás, így endoszkópia, sebészi beavatkozások, intubáció, centrális kanül behelyezés stb. során. *Pszichoszomatikus okok* is kiválthatják a csuklást, így heves izgalom, izgatottság, szorongás, stresszhelyzetek, félelem, ijedtség, harsány nevetés, hisztériás aerophagia.

A központi idegrendszer területén kialakuló elváltozások közül az utóbbi időben merült föl több közleményben, hogy a Parkinson-kórban szenvedőknél gyakrabban fordul elő a csuklás,¹⁷ ami ugyanakkor a kezeléssel is összefügghet.¹¹

A közelmúltban közölték egy 76 éves férfi esetét, aki 5 napos csuklás és hányás miatt került kórházba, és a neurológiai vizsgálat a bal oldalon több agyideg (V., VII., VIII., IX., X.) működészavarát jelezte, a liquorban varicella zoster DNS pozitivitást igazoltak, bár a betegnek nem voltak típusos kiütései, az iv. acyclovir és szteroidkezelés megoldotta a panaszokat.³³ Ez az eset arra hívta föl a figyelmet, hogy a herpesvírus-fertőzés okozta klinikai kép nagymértékben emlékeztethet a kezelhetetlen csuklást és hányingert okozó, később vaksághoz is vezető neuromyelitis optica (NMO) kórképre, viszont antivirális terápiával sikeresebben kezelhető. A neuromyelitis optica diagnosztikus kritériumait 1999-ben írták le először, majd 2006-ban módosították, és választották le végképp a sclerosis multiplex kórképéről.²⁷ A betegség legfontosabb elemei a kétoldali n. opticus neuritis és a transzverzális myelitis, a háttérben álló patogenetikai tényező a központi idegrendszerben található „aquaporin-4 csatornák” elleni antitestek megjelenése. Az NMO prevalenciája 0,5–5/100 000 lakosra tehető. Az aquaporin-4 csatornák a látóidegekben, a subependymalis területen a hypothalamusban, az agykamrák közvetlen közelében és a gerincvelő szürkeállományában, valamint a nyúltvelőben az area postrema (hányáscentrum) területén mutathatók ki. A vér-agy gát sérülése okozhatja az antitestek bejutását a központi idegrendszer területére. Az NMO diagnosztikájában a szerológiai vizsgálatok mellett az

agyi MR-vizsgálat jelenti a legfőbb segítséget. A kór-kép immunuszuppresszív gyógyszerekkel kezelhető, változó sikerrel. Egy fiatal nőbeteg esete kapcsán jó összefoglalást közöltek a közelmúltban.¹⁴

Az említett példák is jól jelzik a csuklás patogenetikai komplexitását, létrejöttében egyaránt valószínű a dopamin, szerotonin, kalciumcsatorna, gamma-aminovajsav (GABA) szerepe az agytörzs és a nyúltvelő területén.²⁴

Kivizsgálás

Az elhúzódó csuklás okának tisztázása során első lépésként pontos kórelőzmény szükséges az alkalmazott előírt és „over-the-counter” gyógyszerekről, alkohorról, dohányzásról, egyéb kémiai szerekről. A fizikális vizsgálatnak tartalmaznia kell a fülek, orr, torok, nyak, mellkas, has vizsgálata mellett a neurológiai fizikális vizsgálatot is.

A szokásos laboratóriumi vizsgálatok mellett fontos lehet az agykoponya, a mellkas és has CT-vizsgálata, amely a n. vagus és a n. phrenicus lefutása mentén elhelyezkedő eltérések kimutatására alkalmas.

Felső panendoszkópia általában indokolt, amit sz. sz. nyelőcső-manometriával és 24 órás pH-impedancia-vizsgálattal célszerű kiegészíteni.³⁰

A csuklás kezelése

A csuklás kezelési lehetőségeit három csoportba sorolhatjuk: a hagyományos, akár népi módszerek tekinthető műfogások, amelyek legfontosabb eleme a légzés átmeneti visszatartása, a vagustónus fokozása. A légzés mesterséges, átmeneti visszatartásának lényege, hogy teleszívott tüdővel a rekesz izgalma megszűnjön. Legalább 20 másodpercig történt légzésvisszatartással sikerült a kínzó csuklást várandós kismamában is megszüntetni.¹⁹ Ecet bejuttatása az orrüregbe a garat hátsó falán a csuklás reflexívének afferens részét stimulálva segített egy gyermekben, akinek tracheostomia kapcsán kezdődött makacs csuklása.⁷ További műfogások a zacskóba történő lélegeztetés a hypercapnia elősegítésére, örölt jégdarabok nyelése, jeges vízzel történő gargarizálás, citrom szopogatása, a nyelv erőltetett kinyújtása vagy előrehúzósa, a szemgolyó óvatos megnyomása (csukott szem mellett), carotismasszázs, Valsalva-manőver, gyomormosás kipróbálása. Mindezek zömében ártalmatlan kísérleti lehetőségek, azonban elhúzódó, makacs csuklás kezelésére ritkán elégségesek. Ehhez a csoporthoz sorolható bizonyos fokig még az akupresszúra és az akupunktúra is. Az utóbbi komplex mechanizmust jelent, megváltozik az axonális excitabilitás, csökken a nociceptív ingerületterjedés a hátsó szarvban, bizonyos gerincvelői reflexek gátlás alá kerülnek.²⁸

A második lehetőség a gyógyszeres kezelés, amelynek számos változata ismert, ill. került kipróbálásra, változó sikerrel. Az egyik legismertebb farmakoterápi-

ás útvonal a dopaminerg ingerületátvitel blokkolása, erre alkalmas az amerikai FDA által egyedülként a csuklás kezelésére engedélyezett gyógyszerként megjelölt chlorpromazin (nálunk Hibernál néven) és a metoclopramid.⁴ A közelmúltban 341 beteg adatait feldolgozó 15 tanulmány eredményeit elemezték részletesen.³⁰ Empirikus alapon a reflux gyógyszeres kezelése lehet az első próbálkozás, viszonylag kis betegszámú kontrollált vizsgálatok történtek baclofennel és metoclopramiddal, míg gabapentinnel, chlorpromazinnal inkább esetbeszámolók születtek. A gabapentin ismert antiepileptikum, a GABA-val szoros szerkezeti rokonságot mutató alfa-2-delta ligand, amely képes blokkolni a feszültségfüggő Ca-csatornákat és így csökkenti számos neurotranszmitter – többek között a glutamát és a substance P – kiszabadulását, és így végül módosítani képes a rekeszizom aktivitását. Ígéretes és biztonságos szernek bizonyult a befolyásolhatatlan csuklás kezelésére, 80% fölötti válaszaránnyal.²³ Mellékhatása az aluszékonyság lehet. A baclofen, amely izomlazítónak használt GABA-származék, sikeresnek bizonyult a központi idegrendszeri daganatok okozta csuklás megszüntetésére,⁵ azonban idősekben óvatosságot igényel lehetséges nephrotoxicitása miatt, valamint mert ataxiát, zavartságot, aluszékonyságot okozhat. A carvedilol hatékony nem szelektív béta-receptor-blokkoló, kalciumcsatorna-blokkoló és antioxidáns hatással is rendelkezik, amit egyebek között a choreához társuló tardiv dyskinesia kezelésére is használnak, hatékonyan szüntette a súlyos csuklást.³¹ Az olanzapin, a posztzinaptikus receptorokon ható szerotoninantagonista, hatékonyan csökkentette a n. phrenicus motoros neuron aktivitását agysérülést követő tartós csuklás esetén.¹ A midazolam (Dormicum) a benzodiazepinek csoportjába tartozik, benzodiazepin – GABA-receptor – klorid ionofór komplexet képez, ami a kloridcsatornák hiperpolarizációját, és ennek következtében csökkenő neuronális depolarizációt okoz. Morfinnal kombinálva hatékonyan csökkentette rákbetegek csuklását.¹⁸ Hagományos gyógyszeres kezelési lehetőségek a prokinetikumok – domperidon, metoclopramid – alkalmazása, abból a megfontolásból, hogy a gyomordistensio a csuklás egyik leggyakoribb oka.⁶

Érdekes és tanulságos az az eset, amikor a visszatérő csuklás és dysphagia hátterében eosinophil oesophagitis igazolódott, az alkalmazott ranitidin- és nagy dózisú omeprazolkezelés csak minimális mértékben volt eredményes, végül a lokálisan alkalmazott napi 2 x 440 µg fluticason tudta megszüntetni a csuklást is, két hét után.¹² Egy infarktuson átesett férfi tartós csuklását chlorpromazin és metoclopramid sikertelensége után lansoprazol, clonazepam (benzodiazepin) és dimenhydrinat (H₁-receptor-angatonista diphenhydramin és theophyllin kombinációja) kezeléssel sikerült megállítani.¹⁶ A gyógyszeres kezelésben a feltételezett mechanizmusoknak megfelelően dopaminantagonisták mellett sz. e. szerotoninantagonista antipszichotikum is hatékony lehet. Nishikawa közleményében²¹ arról szá-

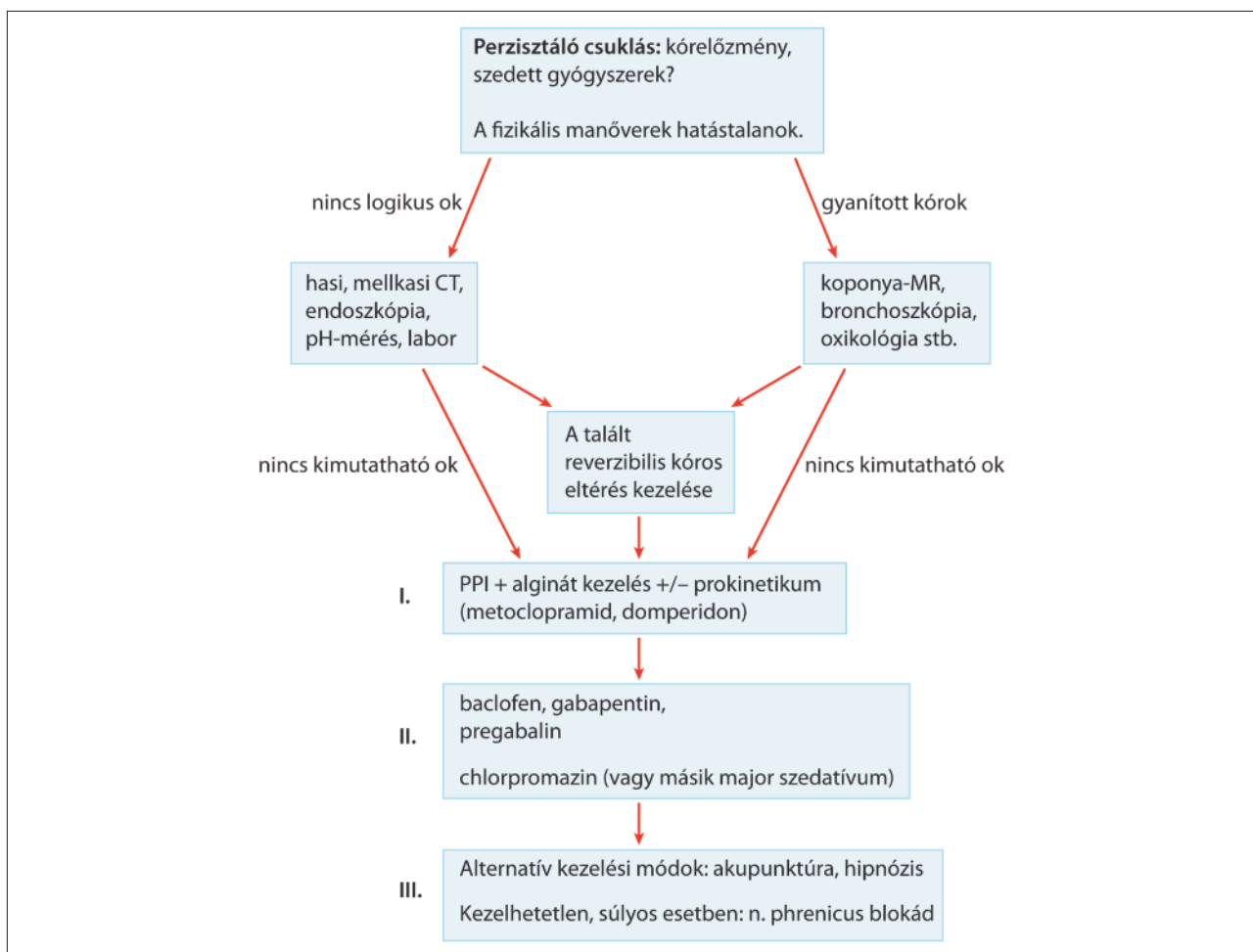
2. táblázat. A csuklás kezelésére alkalmazott gyógyszerek átlagos dózisa

Gyógyszer	Átlagos dózis
Baclofen	3 × 5–20 mg/nap
Gabapentin	3 × 300–600 mg/nap
Pregabalin	2 × 75–150 mg/nap
Metoclopramid	3 × 10 mg/nap
Domperidon	3 × 10 mg/nap
Chlorpromazin	4 × 25 mg/nap
Carbamazepin	2 × 200 mg/nap
Nifedipin	3 × 20–40 mg/nap

molt be, hogy eredménytelen haloperidolkezelést követően a risperidon volt eredményes, ami azzal volt magyarázható, hogy a risperidon a D₂-receptorok gátlása mellett az 5-HT_{2A}-receptorokat is blokkolja. A fontosabb gyógyszerek adagolását a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Végül, ha nem sikerül a gyógyszeres kezelés, a n. phrenicus különböző módszerekkel végzett blokkolása, a rekesz beidegzésének közvetlen befolyásolása kísérelhető meg. Ennek egyik formája a nyakon a n. phrenicus efferens ágának ultrahangvezérelt blokádjá. A nyak jobb oldalán végzett beavatkozás során lehetőség van kanül behelyezésére a tartós blokádd előidézésére,²⁵ de az egyik közleményben sikerült egyszeri, nagyobb dózissal, 5 ml bupivacain 5 mg/ml epinephrines oldattal a csuklás megszüntetése, mindössze a jobb váll átmeneti szenzomotoros blokkját észlelték néhány órán keresztül, légzési panasz azonban nem jelentkezett. Végeztek már transoesophagealis pace-szerű rekeszizomstimulálást is posztoperatív csuklás megszüntetésére tüdődaganat műtete után,² valamint történt már sikeres UH-vezérelt n. phrenicus pulzáló rádiófrekvenciás abláció is coronaria-bypassműtét után fellépő csuklás kezelésére.⁸ Ha a nervus phrenicus blokádd sikertelen, a bal n. vagus afferens ágának blokádjá is megkísérelhető.²²

A 2. ábrán látható a perzisztáló csuklás kezelésének algoritmusja a jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerekkel.



2. ábra. A tartósan fennálló csuklás kezelésének összefoglalása

Irodalom

1. **Alderfer BS, Arciniegas DB:** Treatment of intractable hiccups with olanzapine following recent severe traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; **18**: 551-552.
2. **Andres DW:** Transesophageal diaphragmatic pacing for treatment of persistent hiccups. *Anesthesiology* 2005; **102**: 483.
3. **Bailey H:** Persistent hiccup. *Practitioner* 1943; **150**: 173-177.
4. **Chang F Y, Lu C L:** Hiccup: mystery, nature and treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; **18**: 123-130.
5. **Chou CL, Chen CA, Lin SH, Huang HH:** Baclofen-induced neurotoxicity in chronic renal failure patients with intractable hiccups. *South Med J* 2006; **99**: 1308-1309.
6. **Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S, Haruma K, Chayama K:** Effectiveness of prokinetic agents against diseases external to the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; **24**: 537-546.
7. **Iwasaki N, Kinugasa H, Watanabe A, Katagiri T, Tanaka R, Shin K, Satoh H:** [Hiccup treated by administration of intranasal vinegar.] *No To Hattatsu* 2007; **39**: 202-205. [Japanese]
8. **Kang KN, Park IK, Suh JH, Leem JG, Shin JW:** Ultrasound-guided pulsed radiofrequency lesioning of the phrenic nerve in a patient with intractable hiccup. *Korean J Pain* 2010; **23**: 198-201.
9. **Khorakiwala T, Arain R, Mulrow J, Walsh TN:** Hiccups: an unrecognized symptom of esophageal cancer? *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 801.
10. **Kuusniemi K, Pyylampi V:** Phrenic nerve block with ultrasound-guidance for treatment of hiccups: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011; **5**: 493.
11. **Lester J, Raina GB, Uribe-Roca C, Micheli F:** Hiccup secondary to dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; **22**: 1667-1668.
12. **Levy AN, Rahaman SM, Bonis PA, Javid G, Leung J:** Hiccups as a presenting symptom of eosinophilic esophagitis. *Case Rep Gastroenterol* 2012; **6**: 340-343.
13. **Liaw CC, Wang CH, Chang HK, Wang HM, Huang JS, Lin YC, Chen JS:** Cisplatin-related hiccups: male predominance, induction by dexamethasone, and protection against nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage* 2005; **30**: 359-366.
14. **Mandaliya R, Boigon M, Smith DG, Bhutani S, Ali N, Hilton C, Kelly J, Ternopolska N:** A diagnostic challenge in a young woman with intractable hiccups and vomiting: a case of neuromyelitis optica. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2015; **5**: 28850.
15. **Marinella MA:** Diagnosis and management of hiccups in the patient with advanced cancer. *J Support Oncol* 2009; **7**: 122-127.
16. **Maximov GK, Kamnasaran D:** The adjuvant use of lansoprazole, clonazepam and dimenhydrinate for treating intractable hiccups in a patient with gastritis and reflux esophagitis complicated with myocardial infarction: a case report. *BMC Research Notes* 2013; **6**: 327.
17. **Miwa H, Kondo T:** Hiccups in Parkinson's disease: an overlooked non-motor symptom? *Parkinsonism Relat Disord* 2010; **16**: 249-251.
18. **Moro C, Sironi P, Berardi E, Beretta G, Labianca R:** Midazolam for long-term treatment of intractable hiccup. *J Pain Symptom Manage* 2005; **29**: 221-223.
19. **Morris L, Marti J, Ziff D:** Intractable hiccups in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2004; **24**: 474.
20. **Davis JN:** An experimental study of hiccup. *Brain* 1970; **93**: 851-972.
21. **Nishikawa T, Araki Y, Hayashi T:** Intractable hiccups (singultus) abolished by risperidone, but not by haloperidol *Annals of General Psychiatry* 2015; **14**: 13.
22. **Payne BR, Tiel RL, Payne MS, Fisch B:** Vagus nerve stimulation for chronic intractable hiccups. Case report. *J Neurosurg* 2005; **102**: 935-937.
23. **Porzio G, Aielli F, Verna L, Aloisi P, Galletti B, Ficorella C:** Gabapentin in the treatment of hiccups in patients with advanced cancer: a 5-year experience. *Clin Neuropharmacol* 2010; **33**: 179-180.
24. **Regnard C:** Dysphagia, dyspepsia and hiccup. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K (editors): *Oxford textbook of palliative medicine*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2010; 499-512.
25. **Renes SH, van Geffen GJ, Rettig HC, Gielen MJ, Scheffer GJ:** Ultrasound guided continuous phrenic nerve block for persistent hiccups. *Reg Anesth Pain Med* 2010; **35**: 455-457.
26. **Rey E, Elola-Olaso CM, Rodriguez- Artalejo F, Locke GR 3rd, Diaz-Rubio M:** Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; **18**: 969-975.
27. **Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, Mandler RN, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF:** Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007; **130**: 1194-205.
28. **Schiff E, River Y, Oliven A, Odeh M:** Acupuncture therapy for persistent hiccups. *Am J Med Sci* 2002; **323**: 166-168.
29. **Smith HS, Busracamwongs A:** Management of hiccups in the palliative care population. *Am J Hosp Palliat Care* 2003; **20**: 149-154.
30. **Steger M, Schneemann M, Fox M:** Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; **42**: 1037-1050.
31. **Stueber D, Swartz CM:** Carvedilol suppresses intractable hiccups. *J Am Board Fam Med* 2006; **19**: 418-421.
32. **Takiguchi Y, Watanabe R, Nagao R, Kuriyama T:** Hiccups as an adverse reaction to cancer chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; **94**: 772.
33. **Yoshida T, Fujisaki N, Nakachi R, Sueyoshi T, Suwazono S, Suehara M:** Persistent Hiccups and Vomiting with Multiple Cranial Nerve Palsy in a Case of Zoster Sine Herpete *Intern Med* 2014; **53**: 2373-2376.

Levelezési cím: Dr. Altorjay István
 Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Tanszék
 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 e-mail: altorjay@med.unideb.hu.

EMÉSZTŐRENDSZERI BETEGSÉGEK BŐRTÜNETEI

Dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna

Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: Az emésztőrendszer betegségeihez gyakran társulnak bőrbetegségek, bőrtünetek. A dolgozatban a szerző összefoglalja azokat a bőrbetegségeket, amelyek jellemzőek az egyes emésztőszervi betegségekben.

Kulcsszavak: bőrbetegségek, emésztőszervi betegségek, paraneoplasziák, tumorok

Bata-Csörgő Zs: SKIN SYMPTOMS OF GASTROINTESTINAL DISEASES

SUMMARY: Cutaneous symptoms, diseases often accompany gastrointestinal diseases. Here, the author summarizes skin diseases characteristically appearing with or in gastrointestinal diseases.

Keywords: skin diseases, gastrointestinal diseases, paraneoplastic, tumors

Magy Belorv Arch 2016; 69: 34–37.

A külvilággal három szerv (tüdő, bőr, bél) keresztül érintkezik szervezetünk, ezeket barrierszerveknek is nevezzük, melyek közül két nagy felületet a bőr és a bélsatorna képvisel.¹ Mindkettőre jellemző a járulékos szervek jelenléte, amelyek lényeges funkcionális kiegészítők. Fejlődéstani és szerkezeti hasonlóságok, valamint speciális funkcionális, elsősorban az immunológiai funkciókban megnyilvánuló hasonlóságok magyarázhatják azt a tényt, hogy a gastrointestinalis (GI) betegségek jellemzően gyakran járnak együtt bőrtünetekkel, bőrbetegségekkel.^{2,3} Különösen igaz ez a bél immuneredetű, gyulladásos betegségeire.

A colitis ulcerosához és Crohn-betegséghez társuló bőrtünetek, bőrbetegségek három nagyobb csoportba sorolhatók: specifikus tünetek, amelyek tulajdonképpen a bélbetegség bőrön való megnyilvánulásai. Itt a kialakulás mechanizmusa, az elváltozás patológiája azonos a bélbetegségével, ellentétben a második csoporttal, amelyet reaktív tüneteknek nevezünk, ahol a bőrtünet patológiája eltérő. A harmadik csoportba azok a betegségek sorolhatók, amelyek az átlagosnál nagyobb gyakorisággal társulnak a gyulladásos bélbetegségekhez, feltehetően azért, mert kialakulásukban közös immunpatológiai tényezők játszanak szerepet. Erre jó példa a pikkelysömör és a Crohn-betegség társulása, ahol feltételezik a CARD15 gén mutációjának szerepét, amely az intracelluláris mintázatfelismerő NOD2 receptor működését befolyásolja mindkét betegségben.^{1,4}

Specifikus bőrtünetek Crohn-betegségben fordulnak elő, perianalis fissurák, fistulák alakulhatnak ki. Granulomatosis gyulladásos tünetek a szájnyalvákahártyán, az ajkakon is megjelenhetnek. Metasztatikus Crohn-betegség esetében a bőrön plakkok, csomók,



1. ábra. Metasztatikus Crohn-betegség bőrtünetei a kézen

fekélyek alakulnak ki főleg a végtagokon és a hajlatokban (1. ábra).

A reaktív tünetek közé tartozik az erythema nodosum, a pyoderma gangraenosum és a pyostomatitis vegetans. Az erythema nodosumot fájdalmas, gyulladt csomók jellemzik általában a végtagok fesztő felszínén, de a csomók előfordulhatnak más elhelyezkedésben is. A pyoderma gangraenosum kialakulása is gyakoribb az alsó végtagon, de más területek is érintettek lehetnek. Az erythema nodosum általában bakteriális infekciókhoz társuló betegség, illetve a sarcoidosis egyik tünete lehet. A pyoderma gangraenosumra jellemző a gyorsan növekvő fekélyek kialakulása, általában gyulladt, felhánt széllel, gyakori főleg a kezdeti szakaszban gennyes, pustulosus elváltozások, pörkök kialakulása a fekélyben (2. ábra). Erythema nodosum Crohn-betegséghez, pyoderma gangraenosum inkább colitis ulcerosához társul.



2. ábra. Pyoderma gangraenosum kialakulásakor látható bőrtünet

A bélbetegség kezelése gyógyítja a bőrtüneteket, a terápia nagyon hasonló, előfordul, hogy a bőrbetegség hívja fel a figyelmet a bélbetegségre, vagy annak aktiválására. Az 3. ábrán egy colitis ulcerosa diagnózissal évek óta kezelt beteg lábszárán kialakult pyoderma gangraenosum látható. A beteg bélbetegségére sulfasalazint és budenosid kúpot használt, amikor viszonylag gyorsan kialakult a bőrtünete. Szisztémás szteroid terápia és azathioprin mellett a 4. ábrán látható a fekély gyógyulása a terápia bevezetését követően 3 héttel. A terápiát meghatározza a betegség lefolyása, amelynek követése a bőr esetében természetesen jóval egyszerűbb, mint a bél esetében.

A pyostomatitis vegetansra is pustulák és fekélyek kialakulása jellemző, az ajkak és a bucca nyálkahártyája érintett. A szájnyálkahártyán kialakuló aphthák



3. ábra. Colitis ulcerosában szenvedő betegen megjelenő pyoderma gangraenosum



4. ábra. A 3. ábrán bemutatott fekély háromhetes kezelés után

gyakrabban megjelennek gyulladásos bélbetegségekben, de ezek az elváltozások számos okból létrejöhetnek, és nem ritka előfordulásuk egészséges egyénekben sem. Cutan polyarteritis nodosa, a bőrre lokalizálódó nekrotizáló vasculitis, thrombosis előfordulása is gyakoribb gyulladásos bélbetegségben. Sem a pyoderma gangraenosum, sem a többi bőrre lokalizált vasculitis patomechanizmusa nem tisztázott, immunológiai és a véralvadásban mutatkozó eltérések feltehetően együttesen vesznek részt a betegségek kialakításában.

Egy ritka, szerzett, bőrre lokalizálódó hólyagos autoimmun betegség az epidermolysis bullosa acquisita, amelyben a hám bazális membránjának egyik alkotója, a kollagén VII ellen képződnek autoantitestek. Ez a hólyagos autoimmun bőrbetegség nagyobb gyakorisággal fordul elő elsősorban Crohn-betegséggel együtt. Mivel a kollagén VII a bélnyálkahártya alkotója is, feltételezhető, hogy a kiterjedt bélgyulladásnak szerepe lehet az autoantitestek kialakulásában. Egyéb immunmediált betegségek, melyekben a gastrointestinalis traktus és a bőr egyaránt érintett lehet: a Schönlein-Henoch-purpura (5. ábra), a dermatitis herpetiformis, a Degos-betegség. Ezekben a körképekben is alapvető segítség a bőrtünetek felismerése hasi panaszok esetén.

A bél polyposus betegségeihez is társulhatnak bőrtünetek. Az örökletes körképekhez tartozik a familiáris adenomatosis polyposis, a Peutz-Jeghers-szindróma és a juvenilis polyposis szindróma. A colorectalis carcinomák egy része familiáris, a társuló bőrtünetek felhívják a figyelmet a betegségre. Az autoszomális domináns öröklődésű, polyposissal nem járó coloncarcinoma szindróma a Lynch-szindróma – variánsa a Muir-Torre-szindróma –, amelyben jellegzetesen multiplex jó- és rosszindulatú bőrtumorokat lehet látni: sebaceus adenomát, epitheliomát, laphámcarcinomát és keratoachantomát.

A familiáris adenomatosis polyposisra – amelynek variánsa a Gardner-szindróma – epidermoid cysták, lipomák, desmoid tumorok és fogrendellenességek jellemzőek.

Peutz-Jeghers-szindróma hamartomatosus polyposissal, mucocutan pigmentációval és gyakrabban kialakuló belső szervi tumorokkal, főleg colorectalis, vékonybél-, gyomor- és pancreasadenocarcinomával



5. ábra. Tapintható purpura képe Schönlein–Henoch-vasculitisben

együtt járó genetikai rendellenesség. A maculopapulosus hyperpigmentatio többnyire orofaciális elhelyezkedésű, de érintheti a szájnálkahártyát és a perianalis régiót is. Cowden-szindrómában (multiplex hamartoma szindróma) thrichilemmomák, orális papillomatosis, acralis keratosis és az arcon papulák kialakulása jellemző, gyakori a colon-, a pajzsmirigy- és emlőrák kialakulása. A Cowden-szindrómához hasonló csírvonalbeli mutáció és gastrointestinalis hamartomatosis polyposis jellemző még néhány más örökletes szindrómára, ahol fejlődési rendellenességek és változatos bőrtünetek szintén megfigyelhetők.

A juvenilis polyposis szindrómában időnként megfigyelhető haemorrhagiás teleangiectasiák kialakulása. Körömmeltérések, alopecia és diffúz hyperpigmentatio látható a diffúz gastrointestinalis polyposissal együtt járó Cronkhite–Canada-szindrómában. Neurofibromatosisban a gyomor-bél rendszer érintett lehet, a betegségben jellegzetesen neurofibromák, café au lait folatok, egyéb pigmenteltérések láthatók az irisen kialakuló Lisch-csomó mellett.

Néhány ritka genodermatosis szintén jellegzetes bőrtünetekkel és gastrointestinalis érintettséggel jár együtt, ezek a Hermansky–Pudlak-szindróma, az örökletes haemorrhagiás teleangiectasia, az Ehlers–Danlos-szindróma, a pseudoxanthoma elasticum és a „blue rubber bleb” nevus szindróma. A különböző táplálkozási hiánybetegségek nagyon jellegzetes bőrtünetekkel járnak, amelyek felismerése a klinikai tünetek alapján nem jelent nehézséget. Kaposi-sarcomában elsősorban az AIDS-asszociált eseteknél fordul elő a gastrointestinalis traktus érintettsége.

A paraneoplasticus, tumorokhoz társuló bőrtüneteknek nagy jelentőségük van a tumor időben történő felismerésében, ami a terápia miatt fontos. Ezek a bőrtünetek nemcsak gyomor-bél rendszeri tumorokhoz

társulhatnak, de ezek képviselik a háttérben meghúzódó malignus elváltozások jelentős részét. Paraneoplasias bőrtünetek esetében tumorkeresés a gastrointestinalis rendszerben elengedhetetlen. Az acanthosis nigricans enyhébb, benignus formájában a bőrtünetek főleg a hajlatokra lokalizáltak, míg a malignus formában a tünetek kiterjedtek. Általában hirtelen kialakuló, gyorsan progrediáló, barnás, hyperkeratoticus felszíni plakkok alakulnak ki a bőrön, achroordon (fibroma pendulum) gyakran kíséri. A nyálkahártyán papillomatosis jellemző lehet. A tenyéri, talpi hyperkeratosis is gyakori tumorhoz társuló bőrtünet. A hirtelen kialakuló, nagyszámú, gyorsan terjedő és növekvő seborrheás verruca, ami idősebb korban gyakori jóindulatú elváltozás a bőrön, a Leser–Trélat-jel, ami agresszív gastrointestinalis és emlőtumorokhoz társul gyakran. Az acralis bőrterületeken megjelenő hyperkeratosis (Basex-szindróma) viszonylag ritka, de gondolni kell arra, hogy ilyen típusú bőrtünetek paraneoplasias tünetek is lehetnek. A Plummer–Vinson-szindróma dysphagiával, vashiányos anaemiával és nyelőcsőeltérésekkel a nyelőcső-carcinoma jellegzetes paraneoplasias tünete, általában középkorú nőknél alakul ki. A glucagonoma szindróma jellegzetes kísérője lehet a bőrön kialakuló nekrotizáló migráló erythaema, fájdalmas hólyagképződéssel, eróziók, pörkők kialakulásával. Gyakran kíséri viszketés. A perianalisan megjelenő Paget-kór nem feltétlenül, de társulhat anorectalis adenocarcinomához. Carcinoid szindrómához a bőrön flushing, rosaceaszerű tünetek, pellagra és scleroderma-szerű tünetek társulhatnak. Dermatomyositis idősebb korban paraneoplasias tünet lehet, és gastrointestinalis tumorokhoz is társulhat. A paraneoplasias pemphigus önálló entitásnak tekinthető, jellemző rá a nyálkahártya-érintettség és a terápiarezisztencia. A gastrointestinalis tumorok bőrön megjelenő áttétei általában csomó formájában jelentkeznek, klasszikus példa a köldöknél kialakuló Sister Joseph csomó, ami gyomoradenocarcinomában jelenik meg. A rosszindulatú daganatok bőrön megjelenő áttétei rossz prognózist jelentenek.

Irodalom

1. Actis GC, Rosina F: Inflammatory bowel disease: An archetype disorder of outer environment sensor systems. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013; **4**: 45-46.
2. Shah KR, Boland RC, Patel M, Thrash B, Menter A: Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease Part I. *J Am Acad Dermatol* 2013; **68**: 189.e1-21.
3. Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A: Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease Part II. *J Am Acad Dermatol* 2013; **68**: 211.e1-33.
4. Hagen JW, Swoger JM, Grandinetti LM: Cutaneous manifestations of Crohn disease *Dermatol Clin* 2015; **33**: 417-431.

Levelezési cím: Dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna
Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 6.
e-mail: bata.zsuzsa@med.u-szeged.hu.

A KRÓNIKUS GLÜKOKORTIKOIDHORMON-PÓTLÁS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Dr. Molnár Ágnes⁽¹⁾, Kövesdi Annamária oh.⁽¹⁾, Sarkadi Balázs oh.⁽¹⁾, Dr. Rácz Károly^(1, 2), Dr. Patócs Attila^(2, 3, 4)

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

(2) MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem, Budapest

(3) Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

(4) MTA-SE „Lendület” – Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Elsődleges és másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenségben a glükokortikoidhormon-pótlás a terápia nélkülözhetetlen eleme. A glükokortikoid hatás monitorozására rendelkezésre álló módszerek ellenére a szervezet igényének megfelelő glükokortikoidadagolás napjainkban is gyakran jelent komoly kihívást. Egészségesekben a szérumban a kortizolkoncentrációja napszaki változást követ, és ennek gyógyszerrel történő reprodukálására jelenleg még korlátozottak a lehetőségek. A szerzők összefoglalják a glükokortikoidterápiát befolyásoló tényezőket, más hormonok hiányával is járó hypophysiselégtelenségben szenvedő betegekben az egyéb hormonpótló kezelés hatását, az egyéni érzékenységet befolyásoló genetikai tényezők lehetséges szerepét, a legfontosabb gyógyszer-interakciókat, valamint a glükokortikoidpótlásra jelenleg rendelkezésre álló terápiás lehetőségeket. A szerzők áttekintik az életminőséget felmérő teszteken alapuló ajánlásokat, amelyek segítséget jelenthetnek a glükokortikoidterápia tervezésében és módosításában. Végül bemutatják azokkal az újonnan kifejlesztett gyógyszer-formulációkkal végzett klinikai vizsgálatok eredményeit, amelyek alkalmasak az élettanihoz jobban közelítő napszaki kortizolritmus létrehozására, és ezáltal a glükokortikoidhormon-pótlásra szoruló betegek életkilátásainak és életminőségének javítására.

Kulcsszavak: elsődleges mellékvesekéreg-elégtelenség, másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenség, kortizol, glükokortikoid hormon pótló kezelés

Molnár Á, Kövesdi A, Sarkadi B, Rácz K, Patócs A: CURRENT ISSUES OF CHRONIC GLUCOCORTICOID REPLACEMENT THERAPY

SUMMARY: Glucocorticoid replacement therapy is a key element in the treatment of patients with primary and secondary adrenal insufficiency. Despite currently available methods used for monitoring treatment efficacy, administration of glucocorticoids for replacement that properly fulfills the demand of the organism often appears to be a challenging issue in clinical practice. In healthy subjects serum cortisol concentrations show a diurnal rhythm, which should be mimicked with exogenously administered glucocorticoids. In this article the authors summarize the most important factors affecting glucocorticoid replacement treatment, such as the impact of substitution treatment with other hormones used in patients with panhypopituitarism, the effect of genetic variants which are mainly responsible for differences in glucocorticoid sensitivity, the consequences of the most important drug interactions affecting the metabolism of glucocorticoids, and the currently available therapeutic options. Finally, the authors review the results obtained from clinical studies using novel drug formulations which have been developed in order to produce serum cortisol concentrations resembling physiologic diurnal rhythm of cortisol and, as a consequence, to offer a better quality of life of patients with primary and secondary adrenal insufficiency.

Keywords: primary adrenal insufficiency, secondary adrenal insufficiency, cortisol, glucocorticoid replacement treatment

Magy Belorv Arch 2016; 69: 38–45.

A kortizol az emberi élethez nélkülözhetetlen glükokortikoidhormon. Hiánya esetén, elsődleges és másod-

lagos mellékvesekéreg elégtelenségben glükokortikoidpótló kezelés szükséges, melyet az esetek döntő többsége

Rövidítések: CBG: kortizolkötő fehérje (cortisol binding globulin); ACTH: adrenocorticotrop hormon; 11 β -HSD: 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz; GR: glükokortikoidreceptor; CYP3A4: citokróm P3A4 enzim; HDL: nagy sűrűségű lipoprotein (high density lipoprotein)

ségében élethosszig folytatni kell. Bár a mellékvesekéregben naponta képződő kortizol mennyisége jól ismert és a szintetikus hydrocortison (kortizol) alkalmazásáról 50 év óta gyűlnek a tapasztalatok, a szervezet igényéhez optimálisan igazodó hormonpótlás napjainkban sem tekinthető megoldottnak. A kezelés minőségével kapcsolatos aggályokat erősítik azok a megfigyelések, amelyek a hormonpótlásban részesülő betegek nagyobb morbiditásáról és csökkent életkilátásairól számoltak be. Általános nézet szerint a primer és szekunder mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegek nagyobb morbiditása és rövidebb életkilátása a tartósan alul vagy túlادagolt glükokortikoidkezeléssel függ össze.

Mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegekben a hydrocortisonkezelés hatékonyságának ellenőrzésére nem áll rendelkezésre a klinikai gyakorlatban megbízhatóan alkalmazható laboratóriumi jelző. A random szérumkortizol-vizsgálat eredménye döntően függ a gyógyszerbevitel és a kortizolvizsgálatra történő vérvétel között eltelt időtől, ezért nem alkalmas a kezelés ellenőrzésére.¹⁰ A 24 órás gyűjtött vizeletben a kortizol mennyisége fordítottan arányos a szérumban a kortizolt megkötő fehérje (corticosteroid binding globulin, CBG) mennyiségével, ezért a CBG-szint változása téves értékeléshez vezethet.⁶ A nyál kortizolkoncentrációja sem bizonyult megfelelő markernek a hormonpótlás megítélésére.³⁵ Elsődleges mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegekben a plazma adrenokortikotrop hormon- (ACTH-) szintjének mérése sem bizonyult hasznosnak a kezelés követésére; koncentrációját egyrészt befolyásolja a gyógyszerbevitel és a vérvétel között eltelt idő, másrészt elsődleges mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegekben a normális tartományban lévő plazma-ACTH-koncentráció szuprafiziológias szérumkortizolszintre utalhat. Az elégtelen teljesítményű laboratóriumi jelzők miatt a mindennapi gyakorlatban a hydrocortisonterápia ellenőrzése döntően a gyógyszer alul-, ill. túlادagolás klinikai tüneteinek gondos észlelésén alapul, ami egyes vizsgálok szerint kiegészíthető a szérumkortizol mérésével 4 órával a reggeli gyógyszerbevételt követően.¹⁰

Összefoglaló közleményünkben áttekintjük a hydrocortison hormonpótló kezelés napjainkban alkalmazott gyakorlatát, a kezelés buktatóit, a gyógyszeradagot módosító tényezőket és állapotokat, valamint a közelmúltban kifejlesztett új hydrocortisonformulációkat, amelyekkel kedvezőbb terápiás hatás érhető el, és ezáltal segíthetik a hormonpótlásra szoruló betegek életkilátásának és életminőségének javítását.

A glükokortikoidhiány pótlására alkalmazható készítmények

Elsődleges és másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenségben a glükokortikoidhiány krónikus pótlására hydrocortisonkészítmény az elsőként ajánlott szer. A hydrocortison hazánkban 10 mg-os tablettá kizsereklésben

kapható. Hosszabb hatástartamú szintetikus glükokortikoid készítmények, mint pl. a prednisolon, methylprednisolon vagy dexamethason alkalmazása nem jár előnnyel a hydrocortisonhoz képest. Ezek említése mégis indokolt, hiszen primer vagy szekunder mellékvesekéregelégatlenségben szenvedő betegekben is előfordulhatnak olyan társuló betegségek, melyek krónikus szisztémás glükokortikoidkezelést tesznek szükségessé (pl. gyulladásos bélbetegség, immun- vagy hematológiai betegségek). Napi 5 mg prednisolon, napi 4 mg methylprednisolon vagy napi 1 mg dexamethason elsődleges vagy másodlagos mellékvese-elégtelenségben szenvedő betegekben megfelelő glükokortikoidhatást biztosít. Ezért ilyen esetekben hydrocortison adagolására nincs szükség, kivéve, ha a beteg a glükokortikoidok metabolizmusát növelő gyógyszert is szed. Fontos megjegyezni, hogy a hosszabb hatású szintetikus készítmények glükokortikoidkezelésnek adagja a hydrocortisonhoz képest kisebb mineralokortikoidhatást fejt ki (1. táblázat), amit a terápia során figyelembe kell venni.

1. táblázat. Glükokortikoidpótlásra alkalmazható készítmények*

Gyógyszer	Glükokortikoid	Mineralokortikoid
	hatáserősség	
Hydrocortison	1	1
Prednisolon	4	0,8
Methylprednisolon	5	0,5
Dexamethason	25	0

* A májban biológiailag aktív kortizollá átalakuló kortizon-acetát alkalmazása világszerte háttérbe szorult, forgalmazása Magyarországon is megszűnt.

A glükokortikoidhormon-pótló kezelést befolyásoló tényezők

Kortizol napszaki ritmusa

Egészségesekben a szérum kortizolkoncentrációja diurnális ritmust követ, amelyet a hypothalamus corticotrop releasing hormon (CRH-) és a hypophysis ACTH-szekrécióján keresztül a hypothalamus supra-chiasmaticus magvában elhelyezkedő centrális óra szabályoz. Az óra a retinából kapott jelek alapján szinkronizálódik a környezethez, és így vezérli a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengelyt. Működésének zavara fáradtsághoz, alvási és étkezési zavarokhoz, metabolikus eltérésekhez vezethet.¹⁰ Általánosan elfogadott alapelve, hogy elsődleges és másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegekben a hydrocortison tablettá adagolását úgy kell beállítani, hogy a szérumkortizolszint fluktuációja a lehető legnagyobb mértékben közelítse a fiziológias napszaki

kortizolritmust. A fiziológiás ritmus során a szérumban a kortizolszintje a hajnali órákban kezd emelkedni, ébredés előtt éri el a legmagasabb szintet (8–25 µg/dl; 220–690 nmol/l), majd a nap folyamán folyamatosan csökkenve (és az étkezéseknek megfelelően átmenetileg kisebb mértékben emelkedve) éjjel körül a legalacsonyabb (<2 µg/dl; <55 nmol/l). A ritmust befolyásolja az életkor, a nem, a szérumban a CBG szintje, a testtömeg, továbbá a glükokortikoid iránti érzékenység és a kortizol metabolizmusa.²⁸ Idősebbekben magasabb az átlagos kortizolszint. Nőkben alacsonyabb az átlagos kortizolszint, mint férfiakban, és a változások amplitúdója is kisebb. Terhességben a szérumban a CBG koncentrációja megnövekszik, és a szabad (fehérjéhez nem kötött) kortizol koncentrációja is magasabb.⁸

Hypophysishormonok

Másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegekben a kortizol pótlásán kívül pajzsmirigyhormon-, növekedési hormon és szexuálissteroid-pótlásra is szükség van, amelyek módosíthatják a glükokortikoid iránti igényt. A növekedési hormon pótlásának megkezdésekor gyakran van szükség a hydrocortison adagjának növelésére.³⁰ Az ösztrogének CBG-t növelő hatása miatt hydrocortisonpótló kezelésben részesülő nők szérumban a kortizolszintje szexuálissteroid-pótló kezelés esetén magasabb, amit a terápia tervezésekor figyelembe kell venni.²⁹

Pajzsmirigyhormonok

Elsődleges vagy másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenséghez társuló pajzsmirigy-alulműködés esetén a thyroxinkezelés megnöveli a kortizolhiány pótlására alkalmazott hydrocortison metabolizmusát, ami fokozza a hydrocortison iránti igényt, ezért napi adagjának növelését teszi szükségessé.

Glükokortikoidmetabolizmus

A perifériás szövetekben a 11β-hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2-es típusa (11β-HSD2) a kortizolt biológiailag inaktív kortizonná alakítja, míg a reduktázként működő 1-es típus (11β-HSD1) hatására az inaktív kortizonból kortizol képződik. A 11β-HSD2 a prednison is aktívan bontja, de a dexametason kevésbé. A vesében expresszáldó 11β-HSD2 a mineralokortikoidreceptorokat védi a kortizol általi aktivációtól. A placentában a magas 11β-HSD2-expresszió szintén barrierfunkciót tölt be, melynek sérülése alacsony születési súllyal, magasabb magzati vércukor- és kortizolszinttel jár együtt.⁸ A 11β-HSD1 számos szövetben expresszáldik, és fontos szerepe van a lokális szöveti kortizolkoncentráció kialakításában. A 11β-HSD1 enzimet kódoló gén variánsai módosíthatják a endogén és exogén glükokortikoidok iránti érzékenységet, és legalább részben felelősek lehetnek a glükokortikoidok iránti érzékenység egyének közötti variabilitásáért.³⁴

Glükokortikoidreceptor

Az endogén és exogén glükokortikoidok iránti érzékenység kialakításában a glükokortikoidreceptor (GR) kódoló gén variánsainak is szerepe van. A nagy kapacitású molekuláris biológiai vizsgálómódszerek terjedésének köszönhetően a GR-kódoló génvariánsok (polimorfizmusok) száma egyre növekszik, napjainkra már több mint 3000 polimorfizmust azonosítottak.²⁰ Bár a GR gén polimorfizmusok többségének klinikai jelentősége nem ismert, a glükokortikoidok iránti érzékenységet bizonyítottan növeli a BclI (rs41423247) és az N363S (rs6195) polimorfizmus, míg a 9β/A3669G (rs6198), ER22/23EK (rs6189, rs6190) és 9β polimorfizmusok a glükokortikoidok iránti érzékenység csökkenését (glükokortikoidok iránti relatív rezisztencia) okozzák. Feltételezhető, hogy mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegekben a fokozott vagy csökkent érzékenységgel járó polimorfizmusok jelenléte a kortizolhiányt pótló kezelést is befolyásolhatja. Jelenlegi ismereteink szerint azonban ez a feltételezés még nem tekinthető egyértelműen bizonyítottnak. Egy vizsgálatban kimutatták, hogy a BclI polimorfizmust homozigóta formában hordozó, mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegekben a glükokortikoid napi adagja kisebb, mint a polimorfizmust homozigóta formában nem hordozó betegekben.¹⁹ Ennek a megfigyelésnek ellentmond egy másik vizsgálat eredménye, melyben a glükokortikoidok iránti érzékenység növekedésével járó másik polimorfizmus, az N363S hordozása mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegekben nagyobb napi glükokortikoidadagot igényelt.³² A 9β polimorfizmus hordozása mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegekben nem befolyásolta a terápiás dózist.³¹

Gyógyszer-interakciók

A rifampicin növeli a kortizolclearance-t, mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegben alkalmazása esetén a napi hydrocortisonadagot duplázni kell. Szintén a napi hydrocortisonadag növelése szükséges ketokonazol-, barbiturát-, etomidat-, sunitinib-, fenitoin- és carbamazepinterápia esetén, amelyek gátolják a kortizol képzését és növelik a kortizol metabolizmusát. A kortizolmetabolizmusban szerepet játszó CYP3A4 enzimet gátolja a ritonavir, fluoxetin, diltiazem és a cimetidin; e gyógyszerek alkalmazása hydrocortisonpótlásban részesülő betegekben növeli a szérumban a kortizolszintet. A mitotan indukálja a CYP3A4 enzimet és növeli a CBG-szintet, ezért mitotankelésben részesülő betegekben a napi hydrocortisonadag kétszeresét vagy háromszorosát kell alkalmazni.²⁹

A hydrocortisonterápiára vonatkozó szakmai ajánlások

A jelenlegi terápiás ajánlások a mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegek szubjektív jóllétét meg-

becsülő Health Related Quality of Life kérdőíves felméréseken,^{3, 5, 8, 13, 33} illetve a felüldozórozás mellékhatásainak monitorozásán alapulnak.¹

Egészséges egyénekben a 24 órás kortizolszekrécióna 5,7–7,4 mg/m²/nap,^{11, 17} ami szájon át adagolás esetén 10–12 mg/m²/nap, vagyis 15–25 mg/nap hydrocortisonadagnak felel meg. A fizioiogiás napszaki kortizolritmust utánzó kortizolszintek eléréséhez egyes szerzők a napi hydrocortisonadag három részre,^{10, 23} mások a napi adag két részre osztását részesítik előnyben.^{3, 5} Egyszeri dózisként minimum 2,5 mg hydrocortison tabletta ajánlott. Érdemes a napi igény nagyobb hányadát reggel adagolni; ilyen felosztás esetén a napi teljes hydrocortisonigény kisebb. Ez átlagosan 0,12 mg/testsúly-kg hydrocortisonot jelent,²³ bár ennél sokkal nagyobb (0,33 mg/testsúly-kg/nap) adagokat is javasoltak.³² Mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegek szérunkortizolszintje a reggeli felkeléskor mérhetetlenül alacsony, ezért tanácsos a reggeli gyógyszeradagot ébredés után azonnal bevenni. Az étkezés lassítja a szájon át bevett hydrocortison felszívódását, ezért a gyógyszert éhgyomorral, az első étkezés előtt 15–60 perccel javasolt bevenni.²³ A reggeli ébredés után rendszeresen jelentkező fáradtság esetén egyes szerzők hajnali 3 órakor szájon át 5 mg hydrocortisonot javasolnak, de ennek hatékonysága nem bizonyított.¹⁰

Várható fizikai vagy szellemi megterhelés, stressz előtt a szokásos napi adagon felül 5–10 mg hydrocortison bevétele indokolt lehet²⁹, de ennek hosszú távon, napi szinten alkalmazása a túlادagolás következményeinek veszélye miatt nem ajánlott (hasi elhízás, szérumlipidszintek növekedése, glükóztolerancia károsodása, hypertonia, osteoporosis, iatrogén Cushing-szindróma). A terhesség utolsó trimeszterében a hydrocortisonigény növekszik, a napi adag növelése javasolt 50%-kal. Váltott műszakban dolgozó betegeknél a felkeléshez kell igazítani a hydrocortisonterápiát.²⁹

A betegek felvilágosítása és oktatása során fel kell hívni a figyelmet a glükokortikoid iránti igény növekedésével járó betegségekre és állapotokra, és az ilyenkor szükséges teendőkre.²⁹

A mellékvesekéreg-elégtelenség kezelésének eredményei

A terápiás ajánlások ellenére a hydrocortison tabletta nem alkalmas a szérunkortizol fizioiogiás diurnális ritmusának pontos reprodukálására. A kezelés során a szérunkortizolszintek jelentősen eltérnek az élettani értékektől; a hydrocortison tabletta bevétele után a szérunkortizol-koncentrációban csúcsok, majd völgyek mérhetők. A nagy amplitúdóval fluktuáló szérunkortizol-koncentráció miatt a teljes napi hydrocortisonadag nagyobb, mint amennyi egészséges egyénekben a mellékvesekéregben képződik.²³ Problémát jelent az is, hogy a késő délutáni vagy esti gyógyszerbevitel után másnap reggelre a szérunkortizol mérhetetlenül ala-

csony értékre csökken, holott egészséges egyénekben a szérunkortizol-koncentráció a reggeli ébredés előtt a legmagasabb.¹⁰

A hormonpótló kezelés ellenére elsődleges és másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegek életkilátása a népesség átlagához képest csökkent.^{4, 25} Addison-kóros betegekben a standardizált mortalitási ráta 2,7, míg másodlagos hypadreniával járó hypopituitarizmusban 1,7–2,1 közötti.^{2, 36} A nagyobb mortalitás oka nem egyértelműen tisztázott, azonban jogosnak tűnik az a feltételezés, hogy az optimálisnak nem tekinthető hormonpótló kezeléssel függ össze. A szokványos glükokortikoidpótló kezelésben részesülő betegekben az osteoporosis, a metabolikus eltérések és a cardiovascularis betegségek gyakorisága nagyobb,^{12, 18} és a betegek életminősége is rosszabb.⁵ Mindezek arra utalhatnak, hogy a tartósan túlادagolt glükokortikoidnak szerepe lehet a betegek nagyobb mortalitásában és morbiditásában. A megnövekedett mortalitáshoz a stressz vagy egyéb okok által kiváltott és nem megfelelően kezelt hypadreniás krízis is hozzájárulhat.⁷

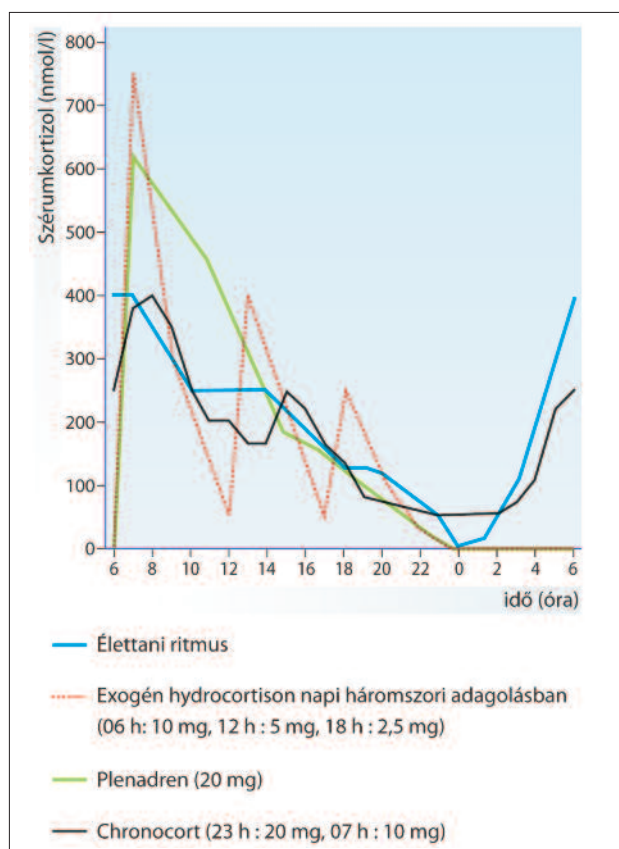
Új hydrocortison gyógyszer-formulációk

Módosított kioldódású hydrocortisonkészítmények

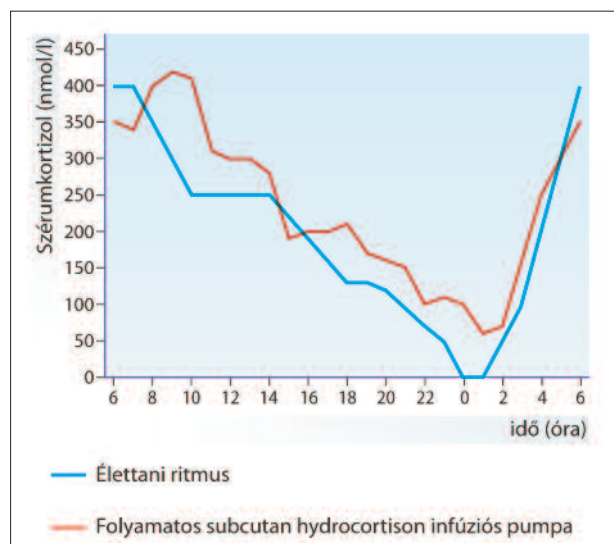
Az új gyógyszer-formulációk egyik típusa, az ún. „dual release” (kettős kioldódású) hydrocortison (Plenadren 5 és 20 mg tabletta) azon az elven alapul, hogy a gyógyszer külső részből gyorsan, míg a belső magból lassan, elhúzódva szabadul fel a hydrocortison. Előnye, hogy a felébredés után napi egyszeri adagolással a hagyományos hydrocortison tabletta kezeléshez képest a fizioiogiás napszaki ritmushoz jobban közelítő plazmakortizolszintet biztosít (1. ábra). A gyógyszert egyes európai országokban 2011 óta forgalmazzák (2. táblázat). Egy vizsgálatban, amelyben 64 primer mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő beteg vett részt, az új gyógyszer-formuláció alkalmazásakor a napi hydrocortisonadag 20%-kal kisebb volt, mint a hagyományos hidrokortizon terápia során.¹⁶

A másik, szintén módosított felszabadulású hydrocortison formulációt (Chronocort 5, 10 és 20 mg kapszula) azzal a céllal fejlesztették ki, hogy reggel ébredéskor a fizioiogiásnak megfelelő, magas szérunkortizol-koncentrációt biztosítson. A készítménnyel jelenleg II. fázisú vizsgálatok folynak, forgalomba hozatala 2017-ben várható. A fejlesztés lényege, hogy a mikrórezcskékhez kötött hydrocortison az emésztőnedveknek ellenálló kapszula belsejében helyezték el, amelyből a hatóanyag kioldódása a tápcsatorna távoli szakaszán kezdődik meg. A hydrocortison késleltetett kioldódása miatt este 23 órakor történő gyógyszerbevitellel a reggeli ébredéskor fizioiogiásan magas szérunkortizolszint érhető el. Napi két alkalommal, a reggeli és esti órákban is lehetséges a gyógyszer bevétele; ezzel elkerülhető a napközbeni gyógyszerbevitel, ami sok betegnek gondot okoz.²⁶ Átlagos napi adagja (15-

2. táblázat. Új hydrocortisonformulációk					
Készítmény	Beviteli mód	Napi dózis	Napi elosztás	Elérhetőség	Hivatkozás
Módosított felszabadulású készítmények					
Plenadren	szájon át tabletta	20/5 mg	1×	Németország Egyesült Királyság Dánia Norvégia Izland Olaszország Svédország Spanyolország	Johannsson és mtsai
Chronocort	szájon át kapszula	15–20 +10 mg	2×	Fázis II klinikai vizsgálat	Debono és mtsai Mallappa és mtsai
Folyamatos subcutan adagolás					
Kortizol infúziós pumpa	subcutan	10 mg/m ²	folyamatos	Fázis II klinikai vizsgálat	Lövás és mtsai Gagliardi és mtsai



1. ábra. A szérumkortizol napszaki változásának sematikus ábrázolása egészséges egyéneknél, valamint elsődleges mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegek hagyományos hydrocortison tablettával és módosított felszabadulású hydrocortison készítményekkel (Plenadren tablettával, Chronocort kapszula) történő kezelése során



2. ábra. Szérumkortizol napszaki ritmus egészséges egyéneknél és pumpával adagolt subcutan hydrocortison infúziós kezelés során Addison-kóros betegekben (Lövás K és Husebye ES közleménye alapján)

20 mg) a hagyományos gyógyszer-formulációjú hydrocortisonterápiához képest jobb életminőséget biztosít. Esti adagoláskor a plazmakortizol reggeli csúcskoncentrációja közel fiziológias (1. ábra), bár a csúcshorizontban jelentkezik.⁹ A készítményt sikeresen alkalmazták 16 congenitalis adrenalis hyperplasiás felnőtt betegben, akiknél 6 hónapos kezelés alatt közel fiziológias hormonszinteket értek el.²⁴

A hydrocortisonhoz hasonlóan módosított felszabadulású prednizon tablettát is kifejlesztettek, de a klinikai vizsgálatok eredményei még nem ismertek.²¹

A subcutan inzulinpumpa mintájára folyamatos adagolást biztosító hydrocortison infúziós pumpát is kifejlesztettek, amelyet elsőként 7 elsődleges mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegben, 12 héten keresztül alkalmaztak. A kezelés alatt a szérumkortizol-koncentráció diurnális ritmusát a 2. ábra mutatja be. A pumpával bejuttatott hydrocortison átlagos napi adagja viszonylag alacsony volt ($10 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$), a vizeletben ürített kortizol mennyisége normális volt, és a betegsége jellemző magas plazma-ACTH-koncentráció közel normális értékre csökkent. A kezelés alatt a betegek életminősége javult. hypadreniás krízis, lokális reakció egy betegnél sem jelentkezett.²² Ezeket a kedvező eredményeket egy 4 hetes, 32 elsődleges mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő beteg bevonásával végzett randomizált, kettős vak, placebokontrolált vizsgálat is megerősítette.¹⁴

Egyéb új terápiás lehetőségek

B-lymphocyt-deplécio (rituximab)

Napjainkban elsődleges krónikus mellékvesekéreg-elégtelenséget autoimmun adrenalitis okoz leggyakrabban. A rituximabterápia elméleti alappillére, hogy a kórképre jellemző 21-hidroxiláz enzim ellenes antitestek mennyisége B-lymphocyt-deplécióval csökkenthető. A kezelést frissen (4 héten belül) kórismézett hat Addison-kóros betegben próbálták ki. Egy betegben progresszív szérumkortizolszint növekedést észleltek; a 15 hónapos rituximabkezelés után a beteg elhagyhatta a hormonpótló kezelést, és további 12 hónapig nem volt szükség hormonpótlásra. A kezelés eredményeinek értékelésekor megfigyelték, hogy a rituximabkezelés hatására azokban a betegekben emelkedett a legmagasabbra a szérumkortizol és -aldoszteronszint, akikben a 21-hidroxiláz enzim elleni antitest szint a legmagasabb volt.²⁷

Nagy adag ACTH₁₋₂₄-kezelés

A terápia célja Addison-kóros betegekben a még meglévő mellékvesekéreg-sejtek megőrzése, ill. ezek indukciója. A kezelés hatékonyságát 13 Addison-kóros betegben, 12 hetes klinikai vizsgálat keretében tanulmányozták; az ACTH₁₋₂₄ depó készítményt az 1. és a 10. héten adagolták. Két betegnél szignifikáns maradék mellékveseműködést észleltek, a kezelés hatására a szérumkortizol és -aldoszteron növekedett, és a hormonpótló kezelést fel lehetett függeszteni. Az egyik betegnél visszaesést észleltek, 64 héttel később hypadreniás tünetek jelentkeztek, míg a másik beteg további 28 hónapig nem szorult hormonpótló terápiára. A kezelés alatt azonban mellékhatásokat is észleltek (menstruációs zavar, alhasi fájdalom).¹⁵

Következtetések

Elsődleges és másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenségben a szervezet igényének megfelelő krónikus glükokortikoidpótló kezelés beállítása napjainkban is gyakran jelent nehéz kihívást. A kezelés során figyelembe kell venni az egyéni glükokortikoidigényt és -érzékenységet befolyásoló tényezőket és gyógyszer-interakciókat. A glükokortikoidpótlásra hagyományosan alkalmazott hydrocortison tabletta nem alkalmas a szérumkortizol fiziológiás diurnális ritmusának pontos reprodukálására. Hiányzik a reggeli ébredés előtti fiziológiás szérumkortizolcsúcs és a gyógyszeradagoláskor nagy amplitúdóval fluktuáló plazmakortizol-koncentráció miatt a teljes napi hydrocortisonadag rendszerint nagyobb, mint amennyi egészséges egyénekben a mellékvesekéregben képződik. Valószínű, hogy a szuboptimális hormonpótló kezelés nagyban hozzájárul az elsődleges és másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegek nagyobb mortalitásához, morbiditásához és rosszabb életminőségéhez. Ígéretes új terápiás lehetőséget kínálnak az újonnan kifejlesztett, ill. klinikai vizsgálatok keretében kipróbálás alatt álló hydrocortison gyógyszerformulációk, amelyek javíthatják a glükokortikoidhormon-pótlásra szoruló betegek életminőségét és életkilátásait.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetüket fejezik ki a Nemzeti Fejlesztési Ügynökségnek (KTIA_AIK-2012-00010) a munka támogatásáért.

Irodalom

1. Behan LA, Kelleher G, Hannon MJ, Brady JJ, Rogers B, Tormey W, Agha A: Low-dose hydrocortisone replacement therapy is associated with improved bone remodelling balance in hypopituitary male patients. *Eur J Endocrinol* 2014; **170**: 141–150.
2. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, Sjöberg O, Nilsson B, Ekblom A, Blomqvist P, Kampe O: Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol* 2008; **69**: 697–704.
3. Benson S, Neumann P, Unger N, Schedlowski M, Mann K, Elsenbruch S, Petersenn S: Effects of standard glucocorticoid replacement therapies on subjective well-being: a randomized, double-blind, crossover study in patients with secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; **167**: 679–185.
4. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johansson G: Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 4849–4853.
5. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Decker O, Alolio B, Quinkler M: Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2010; **72**: 297–304.
6. Bright GM: Corticosteroid-binding globulin influences kinetic parameters of plasma cortisol transport and clearance. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**: 770–775.

7. **Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, Hoybye C, Holmer H, Dahlqvist P, Berinder K, Engstrom BE, Ekman B, Erfurth EM, Svensson J, Wahlberg J, Karlsson FA:** Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 1466–1475.
8. **Crown A, Lightman S:** Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. *Clin Endocrinol* 2005; **63**: 483–492.
9. **Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, Ross RJ:** Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrin Metab* 2009; **94**: 1548–1554.
10. **Debono M, Ross RJ:** What is the best approach to tailoring hydrocortisone dose to meet patient needs in 2012? *Clin Endocrinol* 2013; **78**: 659–664.
11. **Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, Loriaux DL:** Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **72**: 39–45.
12. **Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johannsson G:** The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; **91**: 3954–3961.
13. **Forss M, Batcheller G, Skrtic S, Johannsson G:** Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency – a worldwide patient survey. *BMC Endocr Dis* 2012; **12**: 8.
14. **Gagliardi L, Nenke MA, Thynne TR, von der Borch J, Rankin WA, Henley DE, Sorbello J, Inder WJ, Torpy DJ:** Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in Addison's disease: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 4149–4157.
15. **Gan EH, MacArthur K, Mitchell AL, Hughes BA, Perros P, Ball SG, James RA, Quinton R, Chen S, Furmaniak J, Arlt W, Pearce SHS:** Residual adrenal function in autoimmune Addison's disease: improvement after tetracosactide (ACTH1–24) treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 111–118.
16. **Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Engstrom BE, Olsson T, Ragnarsson O, Ryberg M, Wahlberg J, Biller BM, Monson JP, Stewart PM, Lennernas H, Skrtic S:** Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 473–481.
17. **Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, Iranmanesh A, Rogol AD:** Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **76**: 1505–1510.
18. **Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M:** Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 85–92.
19. **Koetz KR, van Rossum EFC, Ventz M, Diederich S, Quinkler M:** BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with increased bone resorption in patients on glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol* 2013; **78**: 831–837.
20. **Koper JW, van Rossum EF, van den Akker EL:** Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes and their expression in health and disease. *Steroids* 2014; **92**: 62–73.
21. **Langenheim J, Ventz M, Hinz A, Quinkler M:** Modified-release prednisone decreases complaints and fatigue compared to standard prednisolone in patients with adrenal insufficiency. *Horm Metab Res* 2013; **45**: 96–101.
22. **Løvås K, Husebye ES:** Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 2007; **157**: 109–112.
23. **Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, Newell-Price J, Doane A, Ibbotson V, Tucker GT, Ross RJ:** Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2004; **61**: 367–375.
24. **Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley LA, Digweed D, Eckland DJ, Van Ryzin C, Nieman LK, Arlt W, Ross RJ:** A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 1137–1145.
25. **Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, Brown P, Durako SJ, Cox C, Kong F, Fradkin JE:** Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients. *J Pediatr* 2004; **144**: 430–436.
26. **Newell-Price J, Whiteman M, Rostami-Hodjegan A, Darzy K, Shalet S, Tucker GT, Ross RJM:** Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone-suppressed normal volunteers. *Clin Endocrinol* 2008; **68**: 130–135.
27. **Pearce SHS, Mitchell AL, Bennett S, King P, Chandran S, Nag S, Chen S, Smith BR, Isaacs JD, Vaidya B:** Adrenal steroidogenesis after B lymphocyte depletion therapy in new-onset Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: E1927–E1932.
28. **Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM, Loriaux DL, Samuels MH:** Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 281–287.
29. **Quinkler M, Hahner S:** What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol* 2012; **76**: 21–25.
30. **Rodríguez-Arñao J, Perry L, Besser GM, Ross RJ:** Growth hormone treatment in hypopituitary GH deficient adults reduces circulating cortisol levels during hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1996; **45**: 33–37.
31. **Ross IL, Dandara C, Swart M, Lacerda M, Schatz D, Blom DJ:** 9β Polymorphism of the glucocorticoid receptor gene appears to have limited impact in patients with Addison's disease. *PLoS One* 2014; **9**: e86350.
32. **Ross IL, Levitt NS, Van der Merwe L, Schatz DA, Johannsson G, Dandara C, Pillay TS, Blom DJ:** Investigation of glucocorticoid receptor polymorphisms in relation to metabolic parameters in Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 2013; **168**: 403–412.

33. **Roussel R, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C, Timsit J, Velho G:** The N363S polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with overweight in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2003; **59**: 237–241.
34. **Szappanos A, Patócs A, Gergics P, Bertalan R, Kerti A, Acs B, Feldmann K, Racz K, Tóth M:** The 83,557insA variant of the gene coding 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enzyme associates with serum osteocalcin in patients with endogenous Cushing's syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; **123**: 79–84.
35. **Thomson AH, Devers MC, Wallace AM, Grant D, Campbell K, Freel M, Connell JMC:** Variability in hydrocortisone plasma and saliva pharmacokinetics following intravenous and oral administration to patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2007; **66**: 789–796.
36. **Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM:** Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001; **357**: 425–431.

Levelezési cím: Dr. Patócs Attila
 1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.
 Tel.: +36 (1) 266-0926
 e-mail: patocs.attila@med.semmelweis-univ.hu

ORPHAN BETEGSÉGEK – ORPHAN GYÓGYSZEREK

Dr. Eggenhofer Judit

European Medicines Agency Committee for Orphan Medicinal Products

ÖSSZEFOGLALÁS: *A szerző részletesen ismerteti azt a folyamatot, amely során megszülethetnek a ritka betegségek befolyásolására alkalmas ún. orphan gyógyszerek. A közlemény szól az EMA által létrehozott COMP elnevezésű bizottságról, annak feladatairól, az orphan gyógyszer státusz feltételeiről.*

Kulcsszavak: *ritka betegségek, ritka betegségek gyógyszerei, Európai Gyógyszerügynökség, COMP, gyakoriság, klinikailag igazolt előny, szakmai segítségnyújtás*

Eggenhofer J: ORPHAN DISEASES – ORPHAN DRUGS

SUMMARY: *The author reviews the process of the development of orphan drugs. The article involves the tasks of COMP and the conditions of an orphan designation.*

Keywords: *orphan diseases, orphan drugs, European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), prevalence, significant benefit, protocol assistance*

Magy Belorv Arch 2016; 69: 46–49.

Ismert igazság, hogy a gyógyszergyártás – beleértve a kifejlesztést és a forgalmazást – az egyik legjövedelmezőbb „üzlet”. Ez ugyan tény, azonban nem minden esetben igaz. Igaz akkor, ha a szóban forgó gyógyszer, annak indikációja nagyszámú beteget érint, vagy krónikus, talán egy egész életen át történő alkalmazást jelent. De mi van akkor, ha a célzott betegség csak kis számú beteget érint, és így a gyógyszer forgalma csekély. Csekély forgalom esetén csekély az anyagi siker is. Hogyan lehet mégis arra buzdítani a gyógyszercegek, hogy ne hagyják gyógyszer nélkül ezeket a betegeket sem?

A válasz egyszerű. Jelentős szakmai és pénzügyi segítséget kell nekik nyújtani. Ezt valósította meg a Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) azzal, hogy 2000-ben létrehozta a Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) elnevezésű bizottságot.^{1, 8}

Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA)

A Londonban működő, 1995-ben megalakult EMA új európai rendszert, gondolkodásmódot hozott a gyógyszerek bevezetésére vonatkozóan. Legfontosabb feladata az egységes és harmonizált európai gyógyszerügyi rendszer kifejlesztése és működtetése. Feladatait szakmai csoportok segítségével, bizottságokon keresztül hajtja végre. Fontos tisztázni azt, hogy az EMA nem törzskönyvező hatóság. A szűletendő gyógyszereket orvosi szakmai szempontból értékeli, szükség esetén javaslatokat tesz és tanácsokat ad.

Fontos bizottságai:

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use

COMP – Committee for Orphan Medicinal Products

PDCO – Paediatric Committee

PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

CAT – Committee for Advanced Therapies

HMPC – Committee on Herbal Medicinal Products

Ritka Betegségek Gyógyszereinek Bizottsága (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP)

A 2000 áprilisában megalakult COMP létrehozásával és működésével az EMA lehetőséget teremtett az orphan betegségek orphan gyógyszerekkel történő kezelésére.^{3, 4, 5} Ennek a bizottságnak feladata, hogy működésével biztosítsa a tudományos alapokra épített gyógyszeres terápiát az orphan betegségek és orphan gyógyszerek esetében, azaz, hogy itt is megvalósulhasson az ún. evidence based medicine.

Az orphan betegség és orphan gyógyszercsoport bevezetésével lehetőség nyílt arra, hogy szakmai és pénzügyi segítség nyújtásával még kis gyógyszercegek, de persze nagyok is vállalkozzanak kevés beteget érintő, azaz az EMA segítségével nélkül gazdaságilag nyereséget nem hozó gyógyszerek kifejlesztésére.

Mik is ezek az angolul orphan drugnak nevezett gyógyszerek?

Szó szerinti fordításban ezek lennének az árva (orphan) gyógyszerek, de természetesen a magyar elnevezés nem ezt a kifejezést használja. Az angol elnevezés hivatalos magyar megfelelője a ritka betegségek gyógyszerei, de igen gyakori az orphan gyógyszer szóhasználat is.

A COMP első plenáris ülésére 2000 áprilisában, Londonban került sor. Ezt követően alakult ki a jelenlegi ülésrend, amely szerint a bizottság havonta tartja meg 2-3 napos plenáris ülését. Ez évente 11 ülést jelent, mivel augusztusban az összes EMA bizottság „szabadságra megy”, és nem tart ülést. A Bizottságot tagként a 28 Európai Unió tagországa egy-egy képviselője, valamint betegszervezetek, CHMP és az EMA 2-2 képviselője alkotja, de részt vesz a munkában és szavazati joggal is rendelkezik Norvégia és Izland egy-egy szakembere. A szakmai munkában, a Bizottság munkájának szervezésében jelentős szerepet vállalnak az EMA képviselői, referensei.

A COMP kiemelendő feladatai

A feladatok közül a három legfontosabb az orphan besorolás iránti kérelmek elbírálása, szakmai segítségnyújtás az orphan gyógyszer kifejlesztésére vállalkozó gyógyszercégek részére és szakmai és gazdasági támogatás. Feladatot jelent még az egységes értékeléshez az általános és speciális irányelvek kidolgozása is.

Mikor kérelmezhető az orphan besorolás?

Kifejlesztés alatt álló gyógyszer esetében a kifejlesztés bármelyik fokán, tehát elvben akár még csak preklinikai adatok birtokában is benyújtható kérelem, de kötelezően a törzskönyvi kérelem benyújtása előtt kell kérelmezni. Nemcsak kifejlesztés alatt álló gyógyszerre, hanem már törzskönyvezett és forgalomban lévő készítményre is kérhető orphan státusz az új, orphan indikációra vonatkozóan. Fontos megjegyezni, hogy az előállítónak az orphan indikációra külön, a meglévőttől elkülönített törzskönyvi kérelmet kell benyújtani. Orphan és nem orphan indikáció nem szerepelhet azonos törzskönyvi bejegyzésben.

Melyek az orphan besorolás feltételei?

Az orphan státusz, vagy az angol kifejezés szerint az orphan designation elnyerésének számos feltétele, követelménye van. A három kiemelendő fontosságú feltétel alább következik.

Prevalencia

A célzott indikáció gyakoriságára vonatkozó előírás.⁷ Ritka betegségről van szó, tehát alapvető feltétel a megengedett gyakoriság meghatározása. Ez a prevalencia, újabb angol elnevezéssel: number of people

affected or at risk. Itt jelenik meg az ún. „bűvös” arányszám: $\leq 5/10\,000$. Ez azt jelenti, hogy az orphan indikációnak kiválasztott kórkép 10 000 uniós lakosra vetítve maximálisan 5 esetben fordulhat elő.

Az indikáció legyen „valódi” önálló kórkép (distinct medical entity)

Ez az előbbi feltétellel a gyakorlatban szoros összefüggésben van. Sok esetben ugyanis az $\leq 5/10\,000$ arány csak bizonyos, nem elfogadható „trükkökkel” érhető el. Mi lehet a megoldás arra, hogy ez az igen alacsony szám valódi kórkép esetében is elérhető legyen? Alkotni kell „új” kórképet, ki kell alakítani ún. sub-setet. Azaz, ha a kórkép egészének gyakorisága $5/10\,000$ feletti, akkor a kórképnek csak egy kiválasztott alcsoportját kell indikációként megadni. Jelenthet ez akár csak egy kiválasztott súlyossági fokozatot, pl. enyhe vagy súlyos stádiumot, vagy a kórkép terápiarezsztens változatát, ami nem jelent önálló, az alapindikációtól eltérő betegséget, vagy lehet életkori behatárolással próbálkozni, azonban ezek egyike sem fogadható el orphan indikációnak. A sub-set mellett használatos még az ún. salami-slide kifejezés is, ami az önálló, alapindikáció „felszeletelésére” utal. Az indikációra vonatkozóan viszont lehet annak megelőzése, diagnózisa vagy természetesen kezelése. Az angol némenklatúra szerint lehet „intention to diagnose, prevent or treat”.

Significant benefit

Az orphan besorolhatóság elbírálásánál figyelembe kell venni azt, hogy a választott orphan indikációra van-e már elfogadott eljárás. Ha nincs, akkor az elbírálás könnyebb. Ha van, akkor azt kell a kérelmezőnek bizonyítania, hogy a kifejlesztendő készítménye jobb lesz a már elfogadottnál. Itt jelenik meg a significant benefit (SB) fogalom.⁶ Mit is jelent ez? Ezt nevezhetjük európai unikumnak, ugyanis sem az Egyesült Államokban, sem Japánban, ahol szintén ismert és bevezetett az orphan gyógyszercsoport, nem létezik ez a feltétel. Az SB azt jelenti, hogy az új orphan készítmény klinikai szempontból jelentős előnnyel fog rendelkezni. Ennek bizonyítása nélkül nem születhet orphan gyógyszer. Ez az orphan besorolhatóság elfogadhatóságának legnehezebb feltétele, leggyakoribb buktatója. Mint már említésre került, az orphan besorolhatóság már a kifejlesztés korai szakaszában is kérelmezhető. Akkor, amikor még esetleg csak preklinikai – akár *in vitro*, akár *in vivo* vizsgálatok – eredményei állnak rendelkezésre. Ezek birtokában igen nehéz bármiféle klinikai előny bizonyítása.

A bizonyíthatóság buktatói lehetnek:

- kevés vagy egyáltalán nincs klinikai vizsgálatból kapott adat,
- a már említett állapot, hogy csak farmakológiai vizsgálati adat van, vagy még ez sincs, de akkor van egy elképzelés, egy hipotézis, azaz „well justified assumption”.

Mik lehetnek mégis segítségére a kérelmezőnek az SB bizonyításában? Az orphan gyógyszerekre vonatkozó 141/2000 (EC) rendeletben a következő javaslatok találhatók:

- a már elfogadott eljárásnál meglévő, bizonyított gyógyszerkezelési – pl. adagolási/formulálási – hibák,
- az új szer a rendelkezésre álló terápiával szemben biztonságosabb vagy legalábbis várhatóan az lesz,
- klinikai értékű, kedvezőbb farmakokinetikai tulajdonság,
- új hatásmechanizmus,
- jobb compliance.

Idetartozó fogalom még a *medical plausibility*. Az esetleges klinikai hatásosság elbírálása nehéz feladat nemcsak a kérelmezőnek, hanem mind az EMA, mind a COMP értékelőnek is, hiszen a kérelmező benyújtott dokumentációja – ami sok esetben igen „szükszavú” – alapján kell elbírálni azt, hogy várható-e a célzott klinikai hatás.

A COMP az orphan besorolás elbírálása során *két alkalommal értékeli*, illetve bírálja el az adott orphan kérelmet. Először a beadvány dokumentációjának értékelésekor. Ekkor kerül sor a kérelmező által benyújtott dokumentáció feldolgozására, azaz annak megállapítására, hogy elegendő adat áll-e rendelkezésre a kérelem értékeléséhez, illetve, hogy a beadvány alapján javasolható-e az orphan besorolás. Itt kell megjegyezni, hogy bár a COMP meghatározó szerepet játszik az orphan státusz elbírálásában, a dokumentáció feldolgozását követően azonban *csak javaslatot ad* a kérelem pozitív értékelésére. Az orphan besorolás megadása az European Commission feladata. Másodszor akkor értékeli a COMP, amikor a gyógyszer kifejlesztése eléri a törzskönyvezhetőséget. Ekkor a humán alkalmazásra való készítményeket értékelő bizottság, a CHMP megkérdezi a COMP-ot, hogy fenntartja-e az orphan besorolhatóságot. Ekkor már részletes és teljes vizsgálati – klinikai eredményeket is beleértve – anyag áll rendelkezésre. Gyakori eset, hogy az első értékeléskor még pozitívnak ítélt leendő orphan gyógyszer a későbbi vizsgálatokban nem igazolta az eredeti dokumentációban megfogalmazott várt hatásokat, és így a végleges orphan besorolás már nem valósulhat meg. Az orphan készítmények 2005. november 30-tól kötelezően centralizált törzskönyvezési eljárással törzskönyvezhetők. 2005 novembere előtt – a kötelezően centralizált eljárással bevezetendő készítmények kivételével – a kérelmező választhatott a centralizált vagy az ún. mutual recognition törzskönyvi eljárások között. A centralizált eljárás természetesen csak a kért indikációra érvényes. Bár a centralizált eljárás következményeként – az eljárás természetéből adódóan – az adott orphan gyógyszer minden tagállamban regisztrálásra kerül, annak forgalomba hozatala a törzskönyv tulajdonosának szándékától függ.

Segítségnyújtás, előnyök, kedvezmények

A bevezetésben már esett szó arról, hogy az EMA azért hozta létre a Committee for Orphan Medicinal Products elnevezésű bizottságot, hogy lehetőséget adjon orphan betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek kifejlesztésére. Az eddigiekben csak az eljárás elvi és szakmai jellemzőiről, az eljárás menetéről esett szó, de nem került említésre az, hogy a felsorolt lehetőségek mellett milyen segítséget, támogatást kapnak vagy kaphatnak azok a gyógyszercégek, amelyek vállalkoznak az anyagi szempontból biztosan nem nyereséges gyógyszer kifejlesztésére.

Melyek az orphan státusz előnyei? Melyek a segítségnyújtás fajtái? A ritka betegséget célzó gyógyszer kifejlesztése nemhogy nem gazdaságos, nyereséget nem hozó befektetés, de forgalomba kerülését követően még a ráfordított költségek sem térülnek meg. Hogy mégis legyen erre vállalkozó gyógyszer cég, az EMA számos pénzügyi előnyt, támogatást nyújt az orphan készítmények kifejlesztéséhez.

Protocol assistance

Ez a támogatási forma nem csak az orphan gyógyszerek esetén ismert. Itt azonban gyakran nélkülözhetetlen, mivel gyakori, hogy kis gyógyszercégek a gyógyszerkifejlesztési folyamatát, feltételeit a gyakorlatban, de még elméletben sem ismerik. A protocol assistance olyan segítség, amelyben a kérelmező tanácsot/segítséget kérhet gyógyszer kifejlesztéséhez gyógyszerminőségi, farmakológiai, klinikai vagy gyógyszerbiztonsági vizsgálatok tervezéséhez, kivitelezéséhez és az eredmények értékeléséhez. Ezt nemcsak a kérelmező kérheti, hanem a COMP ismerte a gyógyszer cég szakmai felkészültségét, tanácsolhatja, sőt elő is írhatja ennek igénybe vételét.

Csökkentett eljárási díjak

Ismert tény, hogy a gyógyszerkifejlesztés minden hivatalos lépése pénzbe kerül. Az orphan gyógyszerek esetében ezek a díjak vagy csökkentettek, vagy törlésre is kerülhetnek. Ilyen díj a regisztrálási díj, az inspekciók díja, az éves díjak és maga a protocol assistance.

Market exclusivity

A 141/2000 rendeletnek megfelelően az Európai Közösség tagállamai, ha egy indikációban már létezik orphan készítmény, 10 évig nem fogadnak el hasonló indikációban orphan státuszra vonatkozó kérelmet.² Ez az egyik legjelentősebb kedvezmény.

A befektetés visszatérülését segítő támogatások: Specifikus szabályok érvényesek a befektetés visszatérítésére vonatkozóan. Megfelelő dokumentációban kell az orphan indikációt ismertetni. Részletezni kell a kifejlesztés költségeit, valamint további, egyéb pénzügyi, gazdasági tényezők részletezése szükséges.

Orphan gyógyszerek

Az elmúlt 15 év eredményei igazolják, hogy szükséges és sikeres lépés volt lehetőséget adni orphan gyógyszerek kifejlesztésére. Az elfogadott orphan gyógyszerek indikációi a medicinának szinte a teljes területét felölelik. Több száz orphan készítmény került már forgalomba. Az orphan készítmények megoszlását a fontosabb indikációk között az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat. Az orphan gyógyszerek megoszlása betegségtypusok szerint

Betégstípus	
Tumoros betegségek	40%
Vázizomzat/idegrendszer	11%
Emésztőrendszer/anyagcsere	10%
Vérképzőrendszer	7%
Fertőző betegségek	6%
Immunrendszer	6%
Légzőszerv	6%
Szív- és érrendszer	3%
Egyéb	11%

A COMP-tagok tevékenységei és feladatai

A COMP ismertetésénél már említésre került, hogy a Bizottság munkájában tagként részt vesz a 28 európai uniós tagország egy-egy képviselője, valamint Norvégia és Izland egy-egy szakértője.

A tagok tevékenységei közül az egyik legfontosabb az aktív részvétel a COMP havonta esedékes ún. plenáris ülésén, amikor a beadványok értékelésére kerül sor. A beadványok értékelése részben az EMA szakértőinek, részben a COMP tagjainak feladata. Hogyan értékeli egy COMP-tag? Értékelő munkáját COMP-koordinátorként végzi. (A COMP-tagok értékelő státuszának ez az angol elnevezése.) A kérelmezők írásban jelzik a Bizottságnak, hogy milyen orphan gyógyszert, milyen orphan indikációban terveznek kifejleszteni. Ekkor a beérkezett listából – egy-egy plenáris ülésen sokszor több mint 20 kérelem is napirendre kerül – a COMP-tagok önkéntes alapon vállalják a kérelmek értékelését. A gyakorlatban a medicina felosztásra került. Minden indikációs területnek kialakult az értékelőgárdája. A leggyakoribb terület az onkológia, a tagállamok képviselői között pedig igen sok onkológus található, így ők vállalják az onkológiai értékelést. De ezen a területen belül is már kialakult, hogy közülük ki melyik részterületet érintő kérelmeket vállalja. A benyújtott dokumentáció szakmai értékelése kiegészül

az érintett szakirodalom ismeretével. A COMP-koordinátor értékelését részben írásban végzi. Erre szolgál a *COMP coordinator comments* elnevezésű sablon, amit kitöltve elküld az EMA szakértőjének és a Bizottságnak. Szóbeli értékelése a plenáris ülésen hangzik el az EMA szakértőjének előadását követően. Meghallgatásuk után a Bizottság hozzászólásokban vesz részt az értékelésben, amit a szavazás követ. A pozitív javaslat-hoz konszenzus vagy kétharmados többség szükséges. A pozitív döntés kerül a European Commission elé, ahol határoznak az orphan státusz megadásáról.

Következtetések

Azzal, hogy 2000-ben a Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) létrehozta a Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) elnevezésű bizottságot, lehetőséget teremtett arra, hogy a ritka betegségben szenvedő betegek is hozzájuthassanak a kezelésükhöz szükséges speciális gyógyszerekhez. Ezek a ritka betegségek gyógyszerei.

A COMP feladata lett az e gyógyszerek bevezetésére szolgáló kérelmek értékelése és pozitív döntés esetén az orphan gyógyszer besorolásra történő javaslat megtétele. Azt, hogy a COMP jól végezte, illetve jól végzi munkáját bizonyítja, hogy ma már több száz orphan gyógyszer nyert törzskönyvezést és került forgalomba. Az orphan gyógyszerek megszületésére vonatkozó eljárás részletes, mindenre kiterjedő folyamat. A gyógyszerek között ez az a gyógyszercsoport, amely a legtöbb szakmai és finansziális támogatást, segítséget, odafigyelést kapja. Ezért tehát – eljátszva a szavakkal – így is fogalmazhatunk: BÁR ORPHANOK, MÉGSEM ÁRVÁK.

Irodalom

1. Communication from the Commission on Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products 2003/C 178/02.
2. EC Guideline on aspects of the application of Article 8(2) of Regulation (EC) No 141/2000: review of the period of market exclusivity of orphan medicinal products 2008/C 242/07.
3. **Eggenhofer J:** Orphan gyógyszerek – EMA szabályozás. MGYT-KGYSZ Kötelező szinten tartó továbbképzés, 2015. november 20.
4. **Eggenhofer J:** Árvák-e az „orphan-drug”-ok? Klinikai Farmakológiai Kongresszus Debrecen 2006.
5. **Eggenhofer J:** Ritka betegségek gyógyszerei. GYIS 2012.
6. Guideline on Elements Required to Support the Medical Plausibility and the Assumption of Significant Benefit for an Orphan designation.
7. Points to Consider on the Calculation and Reporting of the Prevalence of a Condition for Orphan Designation EMEA/COMP/436/01.
8. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products.

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
EMA/COMP
1051 Budapest, Zrínyi utca 3.
e-mail: eggenhofer.judit@ogyei.gov.hu

„AMIKOR ELKÉSZÜLNEK, A DOLGOK KICSIT MEG IS HALNAK”

Balogh Sándor szobrászművész animái

Marton Árpád beszélgetése a művésszel

„Anima mea in dolore est” – hömpölyög a latin gyászima bennem, amióta Balogh Sándor szobrai körül bolyongtam a múzeum kupolacsarnokában. Panteonjában a nő, a lélek, a szépség, a születés és az elmúlás komor és méltóságteljes szertartásának.

Anima tudvalevőleg lélek, nőnemben a férfi lélek mélyében megbúvó női aspektus. Ha Balogh Sándor nőfiguráit olvassuk animaként, mellbe vág, összerándít bennünket a nőalakok sokaságában föltárulkozó védtelenség, kín. Aki ilyen nőalakokkal népesíti be világát, az igazán tudja, mi a szenvedés. E bronzba öntött, márványba és fába faragott animák majd mindegyike a lét kinjának rándulásában feszíti szét az anyag határosságát, arcukat, akár a Léthébe, merítik hajzuhataguk fe-



ledésfolyamába, vonaglón és reménytelenül feszülnek a matéria-máter arctalanságába oldódni, míg sudár idomaik, mesterien megmunkált felületeik finom részletszépségei újabb tragikus vonást adnak e végtelenül drámai művészethez ...

– A szépség fogalma – kivált, ha női testek szépségéről van szó – a te szobrászatodban egészen új képzetársításokat fed föl. A szépség megfosztatik attól, hogy merőben tetszetős legyen. Igazsággá válik. És csakugyan: dolga-e vajon a művészetnek, hogy „szépséget” ábrázoljon?

– Közel sem elsődleges célja, hogy szépelegjen! Nem dolga, hogy a hétköznapi értelemben vett szépséget ábrázolja. Ami igazából nem is fed le semmit. Minden dolog úgy szép, ahogy van. Mit adhat hozzá ehhez az én szépségeszményem? Talán olyasvalamit, ami nem is mindenki számára szolgálhat a szépség ideájaképpen. Az viszont biztos: hiteles, mert közvetít. Közvetít abban a formában, ahogy én a szépség mellett küzdést, súrlódásokat, mérlegeléseket, önépítéseket és önmegismeréseket hordozó formákká próbálom megjeleníteni.

– Harmonikus, letisztult, arányos, gyönyörű női formák látványa egyfelől, másfelől a kínlódás örökös élménye. Egészen különös benyomás.

– Minden alkotásban elsősorban az alkotó van jelen. Az én nőalakjaimban a férfi csúnysága. Ezért nem használok modellt. Az eleven test olyan szép, hogy nincs mit csinálnom vele. Saját magamból ásom ki, amit összegyűjtöttem az évtizedek során, és mivel úgy gondolom, hogy elég nagy részét ismerem a megismerhetetlennek, ami állandó kíváncsisággal és rácsodálkozással tölt el, megpróbálom megmutatni egy olyan szeletét, ami jelen lehetőségeim közt, jelen dimenzióim szerint, az idő jelen síkján lehetséges. Ez a küzdés abban az értelemben is küzdés, hogy újra és újra fel kell lapoznom a dolgokat. Így tehát, noha a művészetben legfontosabb a forma, azt bizonyos értelemben mégiscsak alárendelem a kifejezés szándékának. Ezért mutatkozik meg az én lerakódott élményeim tükrében másként a nő mint olyan.

– Nem áll szándékomban visszaélni az idealizmus szóképzésével, mégis úgy értem: a láthatóban eszerint valami láthatatlan nyilvánul meg, az ábrázoló művészet pedig paradoxon.

– De hisz elengedhetetlen, hogy az ember szembe-süljön mindazzal, ami körülveszi. Mint ahogyan az is,

hogy az ember magával hozza az elődök tanulságait vagy éppen a tudattalanban lévő tartalmakat. Az ember mindezekből igyekszik egy hiteles arcot alakítani ki, amely valamiképp mégis jellemzi a készítőt.

– *Ha márpedig önarcképedként tekintek a nőalakjaidra, egy vívódó, küszködő, az élet szépségeit a fájdalom képében átélő emberrel találom szemben magam.*

– Tudom, hogy megvan az ajtó. Megvan a zár. És nem találom hozzá a kulcsot. A mindenség olyan végtelen variáns, hogy ha még ezer évem lenne ebben a dimenzióban, akkor is csak azt mondhatnám: talán megérintettem a dolgot. Tapogatózom. Ez a tapogatózás pedig egy felfokozott keresés, felfokozott régészet. A legmélyebbre kell ásnom önmagamban, hogy fogódzót találjak ebben a látszólag rendben lévő világban. Mindeközben érzem, hogy itt sokkal többről van szó. Az pedig nem kirakat, nem zászlót lengető vidámság.

– *Ha a legmélyebbre ásunk önmagunkban, akkor a lét és nemlét kérdésével találkozunk. Minden művészet, minden emberi gondolat legvégső kérdése ez. Találtál már választ? Van-e, lehet-e válasz?*

– Ez végtelen folyamat. Ha az egyik pillanatban azt gondolom, az egésznek semmi értelme, a következőben úgy érzem: csinálni kell. Mint egy harmonika. Éltető mozgás. Miközben valamiképp „kimaradunk” a saját létezésünkéből! Az ember a legkevésbé tudja átélni a pillanatot, hisz azzal foglalkozik, hogy összegyűjtse. Ha viszont nem figyel oda, legföljebb emlék lesz a pillanat. A lehetősége sincs meg, hogy „akkor és ott” „jelen legyünk”.

– *Ismét a filozófia egyik leginkább alapvető apóriájánál vagyunk, hisz legkésebb Szent Agoston óta kérdés a léttel telített idő és az idővel fölmorzsolódó lét problematikája. Rendelkezik a képzőművész valamifajta sajátos ösztönrel, ami arra sarkallja: konkretizáljon? Egyféle késztetéssel, hogy tárgyiasítsa a fejében és lelkében örvénylő kétségeket? Hisz a szobor térben konkrét, az időben pedig közelítőleg múlhatatlan ...*

– Ha a nagy rendező, az Isten nem ad valamit útravalónak, úgysem lesz az egészről semmi. Ha ad, úgy a nehézségek ellenére is könnyű az ember dolga. Bizonyos dolgok maguktól működnek. Az pedig, amire az ember nem kap választ, valamiféle szent teher. Mint az atmoszféranyomás. Nélküle nem működnének. Sosem szerettem az olyasféle nagy szavakat, mint „küldetés”. De örülök, ha eszköz lehetek. Ha megcsinálhatok valamit, aminek létre kell jönnie.

– *Melyik az alapvető művészi motiváció: hogy formát adj vagy hogy közölj? Netán az, hogy önmagaddal közölj valamit? Hogy kialakíts valamiféle fogódzót önmagad körül? Azonos tapasztalatok, ugyanegy érzékenység bárkit önfelszámolásba sodorhat. A művészt alkotásra indítja ...*

– Nyilván nagy a varázsa, hogy a szobrász anyagba dolgozik. Kapcsolatot kell kialakítani az anyaggal, ami élő dolgok lenyomatait hordozza magában. Nem lehet pusztán tárgyként kezelni. Ez egyfajta párbeszéd.



Együttlét. Ezért is tartom képtelenségnek, hogy a legtöbb szobrász először gipszbe mintáz. Ha ez a „számárvezető” jól sikerült, abba már belement a lelke. Mire átfaragja kőbe, abban már nem lesz semmi. Ha nem kerülök viszonyba az anyaggal, létrejöhet egy forma, de épp a legfontosabb tényező kimarad. A szobornak nem lesz lelke. Látszólag ellentmondás, de amekkora megkötöttség a kő, éppakkora szabadságot is ad. A kőnek „lelke van”. Benne van, mondjuk, egy kétmillió évvel ezelőtti napsugár. Ezért mindent úgy csinálok, hogy minél közelebb legyenek hozzá az ujjbegyeim. Smirglivel, csiszolókövel dolgozom. A fizikai közelségtől átmennek valahogy a dolgok a kőbe. De ennek az egész folyamatnak a legfontosabb részéről nem tudok semmit. Amikor elkap ez a dolog. Olyankor megszűnik a nemem, és nem tudok semmiről semmit. Hogy ennek van valamiféle lenyomata? Amikor elkészülnek, számomra a dolgok kicsit meg is halnak.

– *Mély szimbolizmus van annak, hogy legtöbbszörre talált, itt-amott összeszedett, félredobott köveket faragsz. Mintha fölszabadítanád a lelket ezekből a praktikus funkcióra kényszerített töredékekből.*

– Már az egymásra találás is varázsszerű. Találkozunk. Valamit kezdenünk kell egymással.

– *Mégis mi lehet az oka, hogy a jelenségek túlnyomórészt nőarcot öltenek a munkáidban? Az analitikus pszichológia szerint a férfi psziché érzékeny aspektusa nőkarakterű. Ezért, hogy nőalakok népesítik be a szobrászatodat?*

– Bennem egyrészt egy picivel több női oldal van, mint a férfiak többségében. Ezen kívül a körülöttünk lévő dolgok közül, az állatokat leszámítva, a nő hordoz olyan lekerekített, plasztikus formákat, amelyeket nem tudok mellőzni.

– *Aligha véletlen, hogy az anyag, amellyel dolgozol, a matéria ugyanazon szógyökből ered, mint az anya, azaz a mater. És bár nőalakjaid többsége ruhátlan, valami bűnbeesés előtti ártatlanság hordozói, híján mindennemű erotizmusnak. Óriási tévedés, ha valaki aktoknak nevezi őket.*

– A valóságbeli nő sokkal töményebben hordozza magában az erotikát. Szobor esetében ez sosem merült föl bennem. Sokkal inkább foglalkoztatnak a nőiség kevésbé nyilvánvaló oldalai. Az emberek nagy része erről mit sem tud. Éppúgy, ahogyan semmit sem tudnak egymásról, a kapcsolataikról, önmagukról sem. Hisz az ember annyit fog föl a körülötte lévő világból, amennyi ő magában is benne van.

– *A te nőalakjaid – ha belekapaszkodhatom ebbe a képbe – sokkal többet tudnak önmagukról, mint az átlagember. Épp ettől meghökkentő a látványuk. Hisz a derű, a harmónia, a tiszta szépség mellett iszonyú kín, lelkifurdalás, bánat és önmarcangolás ri le róluk. Nincs arcuk ... Mintha ki akarnának szakadni az egyszeri létből. Épp emiatt döbbsen meg, valahányszor a szecesz-szióval rokonítják őket.*

– Talán mert nem úgy alkalmazom a drapériát, mint



a legtöbb szobrász. Vonalasabban. Indásabban. Ez lehet az összehasonlítás alapja. De ezek az indák megfeszülések. Nálam a drapériából köldökzsinór lesz, máskor kötelek. Kötélékek. Ahogyan a hosszú haj sem csupán ékesség. Inkább sátor. Ami elrejtethet. Hisz a nő, zseniális lelkével és gondolkodásával rendkívül védte- len. Nem tanulta meg, hogy pajzsot kell hordania. Ezt a félelmetes szeretetvágyat és szeretetet adást egy férfi nemigen adja meg és kapja vissza, miközben a nő élet-ét teljessé tévő fészekbiztonság sincs jó kezekben. A nő kezét elengedték. Magára maradt. Ki van éhezve az odafigyelésre.

– *A szobraid ezzel kapcsolatban nem azt sugallják, hogy védelmet kérnek, hanem hogy már nem kaphatnak védelmet. Teljes védtelenség, kilátástalanság, kiút- talanság ...*

– Mivel nem is látom esélyét, hogy ez a dolog hely- reálljon. Valami váltásnak kell bekövetkeznie.

– *No de hiszel ebben? Számomra a szobraid nem a remény, jóval inkább a lét mély tragikumát mutatják.*

– Totálisan hiszek ebben. De a jelen létformában ezt tudom megmutatni. Ám a kínlódás nem csak teher. Ez a polaritás talán kell is, hogy ne omoljon össze az építményem. Minden látszat ellenére derűsen látom a világot, mert annyi szépség is van benne. Ha az ember beavatkozását nem számítjuk, szinte csak csoda van. Ez már-már a paradicsom. Miközben tudom, hogy ezek még csak a tanulóévek.

– *Úgy értem ezt, hogy egyéni létünk csupán egy- egy stáció az ember emberré válásának hatalmas fo- lyamatában?*

– Igen.

– *Ez azt is jelenti, hogy minden alkotásoddal bele- helyezed magad ama folyamatba, amely sokak szerint nem képes újat fölmutatni a görög szépségeszmény óta. A szobraid egyik rokonszenves vonása, hogy nem is akarnak mindenáron újat mutatni. Nem kínálnak magyarázatot. Nem akarnak továbblépni. Mindenáron magyarázatot mutatni föl. Hiszel egyáltalán a fejlődés- ben?*

– Az ember a maga arcát keresi a kifejezésben. Amint a régiek is erre törekedtek. A fejlődést ellenben nem tudom definiálni. Az ember jelenléte szűkös ahhoz, hogy efféle grafikonokat húzzon meg. A fejlő- dés az emberi évek mértékével nem érzékel(tet?)hető. De hiszem, hogy minden cselekedetünkkel azon va- gyunk, hogy az ember valamivel továbblépjen. Ha egyetlen szobrot csinálnék meg százszor, akkor is mind más lenne. Hisz minden egy és oszthatatlan. Hogy van-e fejlődési folyamatuk, nem tudom.

– *Számomra legdrámaibbak az emberpárt ábrázoló plasztikáid. Hisz úgy tartjuk, a kapcsolatokban az ember összes fájdalma és féelme föl képes oldódni. Bronzaidban a kapcsolatok éppolyan tragikusak, mint a magány.*

– Vagy tragikusak, vagy nem. Ez megint nehezen tetten érhető. Hisz az ember egyként születik. Valahol mindig egyedül van. Legfontosabb dolgait mindenki

önmagában rendez. Még a szeretés is annyira benső, magánügy. Képtelenség megbeszélni. Állandó vívódás, hogy az ember jóval kevesebbet tud kimutatni, mint amennyit lehetne. És az idő nagy részét mégiscsak a fájások töltik ki. Az igazi nagy pillanatok egy-két percet ha kiadnak az egész emberöltő alatt. Ha együtt vagyunk, akkor is külön világot alkotunk. Bennem ez nagyon erősen tudatosul. A legfontosabb dolgokat képtelenek vagyunk átadni. Ez a szörnyű dolog a jelen létállapotunkban.

– *Rilke fogalmazza meg: „A fák, ugye, vannak, a házak, melyekben laktunk, még állnak. Csak mi sodródunk el mind mellett, kilehelt levegőként.”*

– Nagyon sok dologgal voltam így. Az utolsó nyarunk otthon, falun. Mellettem játszott a két húgom. Tizennégy évesen, mintha távolból, rálátásból nézném, megéreztem, hogy most vagyunk utoljára így együtt. Szinte mindennel így vagyok. Képtelenség tetten érni a dolgokat. Ott is vagyunk, és mégsem vagyunk ott. Ott is lehetnénk, és minél jobban szeretnénk, annál kevésbé vagyunk ott. Hogy is van ez? Túl sok olyan próbatétel van, ami után ma még csak kapkodunk... Ugyan-így vagyok az alkotással is. A kéz elképesztően lassú az agyhoz képest. Vagy a kifejezés. Mire kimondjuk, már eszünkbe is jut három találébb megközelítése a lényegnek. Az emberről az esetlensége szól a legbeszédesebben. Ha egy-egy pillanatra úgy érzem is, valamit sikerült megfognom az alkotással, hamar elfog az az érzés, hogy másként is lehetett volna. Van, hogy ötvenszer újradolgozok valamit. Egy kéztartáson, egy-egy milliméteren hetekig tépelődik az ember. Ritka az isteni sugallat.

– *Elszakadás követ elszakadást. Ahelyett, hogy megérkezés követne megérkezést.*

– Tehetetlenek vagyunk, ami a nagy folyamatokat illeti. Ám ha módunk lenne beavatkozni, az esetleg károszhoz vezetne ...

– *De hisz a szobor, hacsak nem merőben díszítárgy és ha nem „üzenni” akar, épp a káosz elleni egyetlen menedékünk, ami átment belőlünk valamit a stabilitásba. Mi tehát a szobor, mi a művészet?*

– Talán olyan lenyomat, amely látható, fogható, olvasható. Ha hiteles, közvetít valamit. Talán mankót adhat a következő lépésre.

– *Hisz az egzisztencializmus jótékonyan szépít: az egyénivé válás nem kilépés, sokkalta inkább kiszakadás. A születés: levethetetlen kín. Erre tanítanak Balogh Sándor egyén előtti kétségbeesetten vágyakozó lányaktjai, erre vigasztalan büntudattól sebzett anyafigurái. Az „örök női” negatív apoteózis az a szobrászat, a szüntelen vajúdás könnytől áradó antievangéliuma. Ha túlélő gyermekeikért zokogó Niobéi egyszer egyszer légiesen nyúlánk aktokba iramlának, átpuhítva a kortéfa, átmelengetve a márvány erezetét, torzólétük ott is afféle pallos az éden kapujában. Másutt*

valószerűtlen vergődésük, groteszk gesztusaik ütnek szíven a megformálás könnyedségétől fölérősítetten. Balogh Sándor „de profundisának” párját talán csak Rodin Pokol-kapuján láttuk ily lemeztelenítő pőrén. Monumentális, tömörszerű kispasztikáinak egynémelyike – kivételesen – emberpár képében formázza a lét teljes kiüttlanságát: a primitív totemek organikus formáit idéző kettős emitt idegenkedve vallatja egyik a másikat, a társba oldódás ígérete nélkül, amott akár Pompeji lávába fagyott boldogtalanjai, csakhogy ezúttal a tekintetet is látnunk kell. Irtózat vonaglik abban a küszködésbe merevült, egymásnak kárhoztatott párosban, irtózat szemez azon a női arcon.

A művész önarcképét reneszánsz előképekre rezonáló, mesteri grafikák keretezik, Michelangelo apokalipszis alakjait idéző, könyörtelen erővel. Lám: ide érkezünk a görög szépségeszménytől. A rémület, az illúzióvesztés világába. Ez a legvégső hellénizmus. A kiüttlanság totemeit formázzuk az egymáséba gabalyodó, vergődő tagjainkkal. Elemi erejű művészet ez, ment minden szépelgéstől. Megszenvedett igazsága hátrátáborít.

BALOGH SÁNDOR SZOBRAIRÓL

Balogh Sándor szobrairól valójában felesleges méltatást írni. Önmagukról beszélnek, rólunk és mindenkihez szólnak, azaz egyetemesek. Korokon és kontinenseken átívelők. Bár a női testet formázzák megannyi, többnyire önmagukba zárkozó alakban, mégis az Ember tragédiája tárul fel bennük. Az Emberé, aki végigvonszolta magát már valamennyi színén és látott, megélt temérdek kint, szenvedést, ám megváltást hiába remél. A küzdelmet feladja, magába roskad, testét a rettegés, a kín gúzsba rántja. Rádöbben, önmagát képtelen megváltani.

Az alkotó viszont nem adta fel és soha nem adja fel a harcot, keményen megküzd nemcsak az anyaggal – legyen az kő, fém vagy fa –, de az élet legszörnyűbb kihívásaival is. Harcát táplálja az önmagába, tehetségébe és művészetébe vetett hit. A szenvedés, a kihívás jó tanítómestere. Szinte fanatikus módjára, fegyelmezetten alkot. Egyetlen mércéje van csupán: önnön léte és értékítélete. Nem gyönyörködteni akar, mint a kismesterek, hanem megragadni az Élet nagy, ünnepélyes pillanatát, amikor rádöbbenünk, hogy a „születés levethetetlen kín” (Marton Árpád).

Balogh Sándor igazi nagy alkotó, a kortárs szegedi, magyar és egyetemes szobrászat kimagasló alakja. Múltán övezi munkásságát a szakma elismerése, tisztelete, rangos kiállításokon a közönség érdeklődése.

Dr. Szerdahelyi Péter

Másodközlés. A Szerző és a Kiadó engedélyével.

BARKOS BEA MŰVÉSZETÉRŐL

Marton Árpád jegyzetei

MESE A BARKOS KIRÁLYLÁNYRÓL

Egyszer hol volt, másszor holnemvolt, túl a kompetencián, ott, ahol a kerítést is tűzzománcból rakják, volt egyszeregy, nincs egyszeregy, szorzom-osztom, volt egyszer egy csillagszemű menyecske, tűzrólpattant bűvös-bájos, szél a nagyapja, parázs meg a húga, világközepiben, Tápé várassában.

Csillagszemét ráforgatta a világra, szélnagyapját ráfújatta, parázs hűgát ráugrasztotta, hármát fordult rokolyája körül, lássatok csodát: hát ott termett világközepibe Tápé várassába hetvenszerhét világnak csodája, elsorolni is valamit. Termett a tűzzománcból rakott kert közepiben ragyogó fényes világfa, minden ágán opálfényű aranyalma, napkorongja, minden napkorongul egy-egy gyémántmadár kiáltott hajnaltal-konyt szerte világnak. Annak a fának minden levele lobogó lángaranyból volt, rőt alkonypírból, olvadozó szívszerelemből, rotyogó világmagmából, széltebe-hosszszábbá iramló igézésből, minden levelének minden erecskéje életáram zabolázásából, ősfolyamok lük-tetéséből, lét örömittas bódulatából. Úgy ragyogott az a világfa világközepe Tápé várassának zománcbul rakott kertje közepin, hogy alkonyatkor még a Nap is a tetejébe biggyeszkedett, s ott vacsorált, jól teletölte-kezve melegséggel, veres ragyogással, zsarátnok élet-izzással, s úgy röppent át a kerek világ másik oldalára, tápai lángot szórni a kietlen Ámerikára.

Mert annak a fának a föld szívébe nyúlott a gyöke-re, a koronája meg a magas égbe hintált, föld alatti kép-zeletfolyamok vizét iszogatta és álmodozások fellegeit szította szerte. Kacsalábon forgott, aranyzsindelyes lombsátra alatt lakott az örökké fiatal Csapatúz király-kisasszony, a tenyeréből szikramadárkákat röptetett szerteséjjel, minden nap egyet. Aki szívét egyik-egy ki-választotta, abba fészkelte, azt melengette aztán. Mind, akiket megbájoztak, odagyültek, világ közepibe, Tápé



Asszonyéletfa

várassába, kert közepin világfája köré, alája telepedtek, ott lakoznak nagy vigasságban, békességben. Ha az én szívemet meg nem bájoalta volna, az én mesém is szé-gényebb lett volna. Fuss el vélem.

Másodközlés. Az írás a *Képmás* című folyóirat 2014. augusztusi számában jelent meg. A Szerző és a Kiadó engedélyével.

A KÉP SZÜLETÉSE, AVAGY A FESTÉSRE ÍROTT SZÓK

Marton Árpád jegyzetei

Kezdetben volt csak a szín. A vérveres, a versvére. Parázsló epicentrum a tábla egy pontján, egyedüli, az egyetlen pontként a lemez neutrális, vak határolatlanságában, amely tudvalevőleg minőségi léttöbletként tekint a végtelen létállapotára, mely metafizikus létsíkváltás csekélye, mégis elengedhetetlen föltétele és kiindulópontja ama parányi, izzó pontocska, ős-sejt, a gondolat zsarátnoka, kozmikus maghasadás, a nincs, jobban mondva a már-majdnem-nincs teremtő cirkulációja a vanban. Fényspektrum, gondolat ekrazitja, ihlet. Gyújtó-pont. Örvénylik, felparázslón; szikrázó kármínfoltyondár, sersistergő enciánspirális. Cinóber meteoritok kobalt csóvája, mohazöld üstöke. Asztrális ezüst, gyökérző arany-szövet. A tudat malachit nyila antracit úrben. Látóablakok látófalakon. Emlékezet hínár-szövevényre, arany holdfoszlány-tükrében, bolygóközi térben. Mi egyéb volna tétova angyallétünk, fénybe tapogatózó angyallétünk, ha ugyan nem a léten-túli önkéntelen sóhaja magáról megfélekedezően, a közönyös lét nanomásodpercnnyi eksztázisának kósza tüneménye, amely elszabadult egy ernyedt, darázsszorongásos, telten telt pillanatban a testetlen nemlét békességéből, naprendszereket szórva széjjel sikongó esztergájáról, rotyogó üstjéből szilvalávat lövellve, nem szűnő delej, forrását kutató káprázat, végső értelmét vizslató értelem, milliárd határoltság zizegése a határtalan kábulatát eszméletre vesztőn? Volnánk a tudat elfalazott lépcsősorainak vaksi bolygói, tótükrök alatt felhomályló város zarándoka, tengerfenék kacskaringós, bűvös-zöld, hívogató indáinak elcsábultjai, hínár-sokaságba elmerülő, égsugarakba kapaszkodó, a szív malomköveit súlytalan lebegésben cipelő hódító sohasemvolt, seholcsincs, inverz ormoknak, soha meg nem szűnők,



Fapofa



Rejtőzködő

mindig emlékezetbeliek, semmint maradandók. Tenger alatt járók, feltűnedező tűnődők, bolygó bolyongói, égalattiban égre kiáltók.

S mert – ahogyan azt Balázs Bélától halljuk – a művészet az élet öntudata, e gesztikus, nosztalgákat balladázó festészet az ártatlanságunk elvesztéséé; a tudat kiütkeresésének látletele, bentibe való kitörése, mélybe alá-lebegése, a tudatelőttés feltárulásáé. Ott-honunk nem lévén az elomló időben hontalanságunk csak a bizonyosság-sejtéseket rezonáló, szép káprázat, a lelkünket meleggé sajdító. Ne higgyetek e képek meszeszerűségének. Avagy ha mégis: ne keressetek indázó színgyökereik kusza pompájában dajkaregét, de mítikus képzeteket, bájoló-bűvös sejtelmek lenyomatát, ahogy, akár fossziliákban, az évmilliók, leképződnek a táblán. Lélek-lenyomatokat, létleteleteket. Való-más valóságokat. Vigasztalásunkra valókat. Szomorkodtatókat. Ami ugyanaz. Csak szín a kezdet!

Másodközlés. Az írás *Szeged, a Város folyóirata* című lap 2015. februári számában jelent meg. A Szerző és a Kiadó engedélyével.

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztési közlemény megjelentetésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor. Szívesen adunk helyet a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, *módszertani leveleknek*. Várunk időszzerű, új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó *kérdéseket és válaszokat*, kritikai írásokat a „*Levél a szerkesztőhöz*” rovat számára, folyóiratunkra vonatkozó észrevételeket, javaslatokat, *társasági híradásokat*, tervezett rendezvények előrejelzését, kongresszusi beszámolókat, kollégiumok határozatait, *könyvismertetések*et és *szakmatörténeti írásokat* (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a "Uniform requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 1997; **336**: 309-315., friss elektronikus változat: <http://www.ICMJE.org>) előírásai érvényesek. A kézirat benyújtásának feltételei:

- a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve előadáskivonat vagy PhD értekezés formájában),
- a kézirat benyújtását valamennyi szerző jóváhagyta,
- a dolgozat nem sérti a Helsinki Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történtek,
- a laboratóriumi állatkísérleteket a vonatkozó szabályzatok szerint végezték.

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, kivitelezést, ellenőrzést, a dolgozat megírását. Rutinszerűen végzett munkáért (pl. metodikai, laboratóriumi adatok felhasználásáért, technikai asszisztenseknek) köszönetnyilvánítás a célszerű.

Kéziratok elbírálása

A kéziratok elbírálása „peer-reviewing system” szerint történik. A bírálók felkérése és a kézirat közlésre való elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg.

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevétele vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektoroknak.

A szerző értesítést kap a szerkesztőségétől 1. a kézirat átvételéről (közlésre érkezés időpontja), 2. a szaklektor(ok) véleményéről, amelynek alapján – ha szükséges – készülhet az átdolgozott, kiegészített közlemény, 3. közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, melyben a nyomdai hibák korrekciója és egyéb legszükségesebb javítások is elvégezhetők.

Orvosi helyesírás

A gyógyszerkészítmények gyári nevének megadását lehetőleg kerüljük, helyettük a gyógyszerhatóanyagok elnevezését használjuk.

- **Helyesírási alapelvek, ortográfia.** A kéziratot a magyar helyesírás szabályai szerint szerkesztjük, a szakkifejezések írásában az Orvosi helyesírási szótárban (Akadémiai Kiadó) foglaltak az irányadók. Akármelyik (latin vagy magyar) írásmódot alkalmazunk, lényeges, hogy **az adott kifejezés írásmódja egységes legyen.**
- **Latinos írásmóddal** (de nem angolos latinsággal) írjuk a kettős latin neveket, az anatómiai neveket, a betegségek, elváltozások, tünetek, diagnózisok hagyományos elnevezését, akkor is, ha görög eredetűek (pl. cytoplasma, caryoplasma, gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint**, fonetikus javasoljuk általában írni: a társtudományok szakkifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimeket (foszforiláz), tudományágakat (hematológia), vizsgálóeszközöket és vizsgálóeljárásokat (elektrokardiográfia), biopszia, komputertomográf, gyakori, a köznyelvben is használatos orvosi kifejezéseket (diagnózis, terápia, krónikus, patológia).

Technikai követelmények

A kéziratokat a szokásos A/4-es lapon kérjük kettes sortávolsággal gépelni (1 sorban 60 leütés, egy oldalon 30 sor), két példányban beküldeni. A nyomtatott példányokon kívül a kéziratot elektronikus úton (e-mail: szatmik@bell.sote.hu) vagy CD-n is (a szövegszerkesztő program megjelölésével) be kell küldeni. Kéziratot nem küldünk vissza.

Eredeti munka megírásakor célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat összterjedelme ne haladja meg a 10–12, szabvány szerint gépelt oldalt.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük (a hátlapon) számozva, a szerző nevével jelölve mellékelni. A rajzolt ábrák egyszerű vázlata is elegendő a pontos számadatok közlésével és az ábra szövegbeli elhelyezésének pontos megjelölésével.

Ábratípusok:

- **Vonalas ábra, diagram:** a szerző vázlata vagy kívánsága alapján a kiadó által megbízott grafikus rajzolja meg. A szerző az ellenőrzött ábrát aláírásával fogadja el.
- **Fénykép:** digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel kérjük, lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvétel fogadható el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatarozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy ne a Word dokumentumba helyezze vagy PowerPointban elkészítve adják le az ábrákat, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!
- **Röntgenfelvétel:** digitális formában kérjük.

Korábban már publikált ábra csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető (a forrás feltüntetésével), vagyis a **mástól átvett ábra, táblázat, fotó stb. közléséhez** (jogi okból) az eredeti kiadvány szerzőjének, illetve kiadójának engedélye szükséges; az engedélyt a Szerzőnek kell beszereznie! Élő személy felismerhető képeinek közléséhez az illető hozzájárulása szükséges, ennek hiányában jelezni kell a Kiadó számára, hogy a kép feldolgozásakor kitakarás szükséges.

Az arab sorszámmal jelölt ábra és táblázat szövege, a kulcsszavak, a köszönetnyilvánítás, az irodalomjegyzék külön-külön lapon szerepeljen.

Összefoglalás

Kérjük a kézirathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást mellékelni (3. személyt használva) külön lapon. Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve és a dolgozat címe is szerepeljen. Az összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük. Az angol kulcsszavakat a *MeSH (Medical Subject Headings)* szótárból kell kiválasztani, és ezek magyar nyelvű megfelelőit kell magyar kulcsszavakként feltüntetni.

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, a dolgozat címével együtt, valamennyi szerző nevét felsorolva, a következők módon: **Green J, Jot TS, Gold ML:** Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; **331**: 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos cím rövidítések (*NLM's Title Abbreviation*) szerint történjen (elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>).

Könyv, monográfia idézésének módja: pl. **Wilson SE, Williams RA** (szerk.): Vascular Surgery 2nd ed. Grune Stratton, London, 1986.

Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In:” után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés” nem idézhető közleményként.

Elektronikus forrás idézésére példa: **Kaul S, Diamond GA:** Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4]; 145: 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

Az irodalomjegyzéket az első szerző vezetékneve szerint abécésorrendben és sorszámozva kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Az irodalmi hivatkozások átlagos száma a legszínvonalasabb orvosi folyóiratokban általában <30.

Curriculum vitae

A közlésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 leütés (karakter) terjedelmű életrajzot (munkahely, beosztás, tudományos fokozat, fő tudományos érdeklődési terület) harmadik személyben fogalmazva. A kézirat végén kérjük az első szerző munkahelyi címét, telefon- és faxszámát, illetve e-mail címét közölni.