

KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 56 **Bevezető gondolatok**
Introductory remarks

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEWS

- 57 **Onkobiózis és mikrobiális metabolikus jelátvitel pancreas-adenocarcinómában**
Molecular links between the oncobiome and pancreatic adenocarcinoma
- 85 **A gyulladássos bélbetegségek természetes lefolyása és a kezelés újabb lehetőségei**
Natural history and new therapeutic modalities of inflammatory bowel diseases

ORVOSTÖRTÉNET / HISTORY IN MEDICINE

- 66 **Oltások az emésztőszervek fertőző betegségeiben: történeti áttekintés**
Vaccination in infectious digestive diseases: a historical overview

KLINIKAI KÉRDÉSEK / CLINICAL QUESTIONS

- 74 **Telenutrició-telemedicina a gasztroenterológiai szakellátásban**
Telenutrition-telemedicine in gastroenterology specialist care
- 106 **A mikroszkópos colitis és kezelése**

ESETISMERTETÉS / CASE REPORT

- 78 **Malignus májváltozás képében megjelenő alveolaris echinococcosis három eset bemutatása kapcsán**
Alveolar echinococcosis in the form of malignant liver changes in connection with the presentation of three cases

SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

- 93 **„Mindent kipróbáltam” – Egy sikeres pálya önéletrajza**
Beszélgetés Tárnok Ferenc főorvossal

FERRING TUDÁSTÁR

- 95 **Az IBD-s betegek gyógyszeres terápiájának változása a koronavírus-járvány alatt**

IRÁNYELV FIGYELŐ / GUIDELINE OBSERVER

- 101 **Iatrogén endoszkópos perforációk diagnózisa és kezelése: ESGE szakmai állásfoglalás, 2020-as aktualizált változat**
Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement – Update 2020

KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ / CONGRESS REPORT

- 103 **A célvezérelt stratégia alkalmazása a klinikai gyakorlatban**
FIGAMU XV. Online Kongresszusa
- 105 **Telemedicinális táplálásterápia**
FIGAMU XV. Online Kongresszusa

TÁMOGATOTT KÖZLEMÉNY / SPONSORED PUBLICATION

- 108 **Probiotikum – refluxbetegségben?**
Probiotics – in GERD?
- 111 **Akkreditált továbbképző tanfolyam**
Continuous Medical Education

KORSZERŰ MEGOLDÁS KRÓNIKUS PANCREATITIS ESETÉN

Közel 100% Lipáz kioldódás¹

Minitablettákat tartalmazó kapszula a gyomron történő áthaladás közben megvédi az enzimeket, amelyek így a vékonybélben maximális hatást fejthetnek ki.²



Alkoholfogyasztással összefüggő krónikus pancreatitis

Az esetek 50–84%-ában az alkohol az egyik legfontosabb tényező, az alkoholfogyasztás fontos patogenetikai faktor a krónikus pancreatitis progressziójában.³



Diagnosztizált maldigestió esetén



Funkcionális teszt elvégzése nélkül, a klinikai tünetek triászja is elégséges a hasnyálmirigy exokrin elégtelenség megállapításához.⁴



Írja fel Ön is krónikus pancreatitisese betegeinek a Pangrol 25000-t, a megfelelő enzim pótlás támogatása érdekében!²

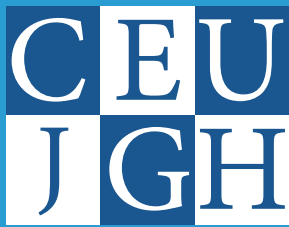


1. Böhm R et al Therapiewoche 1995, 33: 1-7 2. Pangrol 25 000 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula alkalmazási előirat 2014.10.02 3. Takács T Orv. Hetil., 2015, 156(7), 262–288 4. Szűcs Á, Hegyi P 2015 Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology 1, 4 December 2015

A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (<http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis>) honlapján. Az OGYÉI honlapon keresztül történő elérési útvonal: <http://www.ogyei.gov.hu> > Információ; Gyógyszer-adatbázis > Gyógyszer neve, a keresés indítása   Lezárás dátuma: 2020.03.10. Érvényesség dátuma: 2022.03.10. Kiadhatóság: Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN).



Berlin-Chemie/A.Menarini Kft.
2040 Budaörs Neumann J. u. 1.
Tel.: 23/501-301



Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 7, Issue 2 / June 2021

Impressum

Advisory Board

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

Editorial office

Contributing Editors

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

Editorial Board

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

Section editors

János Novák
György Székely
Áron Vincze

Case report editors

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

International Advisory Board

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

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

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

Publishing Director: Pálma Veress

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

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

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

Printed by Pharma Press
Nyomdaipari Kft.
Executive Director: Dávid Fabók

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

Annual subscription fee: 12 863 HUF

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

©2021 Promenade
Publishing House Ltd.
All right reserved.

Distributed by Hungarian Post Pte Ltd.

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



Bevezető gondolatok

Kedves kollégák, kedves barátaink!

A védőoltások révén elindult a COVID-19-epidémia harmadik hullámának visszaszorulása, és felcsillan a remény, hogy az előttünk álló nyár már lényegesen szabadabb lesz. Ennek ellenére azért a Magyar Gasztroenterológiai Társaság 63. nagygyűlése még az online térben került megrendezésre, de a múlt év őszi első fordulóhoz hasonlóan ez is nagyon sikeresnek bizonyult. Természetesen reméljük, hogy mielőbb sor kerülhet személyes találkozásokra is. A CEU-JGH aktuális számában nagyon érdekes történeti áttekintést olvashatunk a tápcsatornai betegségeket is érintő védőoltások történetéről *Buzás György* tollából, és mindenképpen úttörő jelentőségű *Kiss Borbála és munkatársai* hasnyálmirigyrákban az onkobiózis jelentőségéről írott tanulmánya. A COVID-19-járvány kapcsán sokat foglalkozott az irodalom a gyulladásos bélbetegségek helyzetével és kezelési lehetőségeivel, ehhez a témához kapcsolódik *Mihály Emese és munkatársai* részletes áttekintése az IBD természetes kórlefolysáról és kezeléséről. A FIGAMU nagy sikerű online kongresszusáról több összefoglaló riportot közlünk. A személyiségekkel foglalkozó rovatunkban ezúttal *Tárnok Ferenc főorvos úrról*, az Endoszkópos szekció többször is újraválasztott főtíkáráról olvashatunk nagyon érdekes és tanulságos interjút *Székely György* szerkesztésében. A közelgő nyári szabadságos időszakban mindenkinek jó pihenést és feltöltődést kívánunk!

Altorjay István dr.
főszerkesztő

*Semper honos, nomenque tuum
laudesque manebunt.* (Vergilius)



Váró Vince professzor

Introductory remarks

Dear Colleagues and Friends!

Thanks to active vaccination, slowly we shall overcome the third wave of the COVID-19 epidemic, and may hope on a more free summer ahead. Nonetheless the 63rd Annual Meeting of the Hungarian Society of Gastroenterology was realized still online, but with the same high success as the first round last autumn. We really hope on the near possibility of personal meetings again. In the present issue of CEU-JGH I would like to draw Your attention to the exciting historical overview of the story of vaccination by *György Buzás*, as well as to the very interesting new way of oncobiosis in pancreatic tumours by *Borbala Kiss and co-workers*. On the occasion of COVID-19 epidemic a lot of discussions were made regarding the risks and treatment modalities of inflammatory bowel disorders, so you should read the very detailed overview of the natural course and modern treatment of IBD by *Emese Mihály and colleagues*. Interesting reports are published about the very successful recent FIGAMU online meeting. In our series about personalities edited by *Dr. Székely*. You can read now a very interesting interview with our kind colleague, *Ferenc Tárnok*, who was for a long time a leading personality of the endoscopic section of our Society. On the occasion of the coming summer Holidays, we wish everybody good weather, peaceful relaxation and wholesome regeneration.

Istvan Altorjay, MD
Editor-in-chief

Onkobiózis és mikrobiális metabolikus jelátvitel pancreas-adenocarcinomában

Kiss Borbála dr.¹, Mikó Edit dr.², Sebő Éva dr.⁴, Tóth Judit dr.¹, Ujlaki Gyula², Szabó Judit dr.³, Karen Uray², Bai Péter dr.^{2,5}, Árkosy Péter dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Onkológiai Tanszék, Debrecen; ²Debreceni Egyetem, Orvosi Vegytani Intézet, Debrecen; ³Debreceni Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Debrecen; ⁴Kenézy Emlőcentrum, Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Debrecen;

⁵MTA-DE Lendület Sejtmetabolizmus Laboratórium, Debrecen

Correspondence: arkosy.peter@med.unideb.hu

A hasnyálmirigy-adenocarcinoma az egyik legmagasabb halálozású daganat, medián ötéves túlélése 7-8%, korai diagnosztikája, eredményes kezelése kihívást jelent. A daganatos betegségekhez, így a pancreasrákhoz is gyakran társul a mikrobiom összetételének megváltozása (dysbiosis), amelyet onkobiózisnak nevezünk. Maga a pancreas is gyakran kolonizálódik (pl. többek között *Helicobacter pylori*val és *Malassezia*-fajokkal). Az onkobiomok összetétele eltér a rövid és hosszú túlélők esetén. Amennyiben pancreas-adenocarcinomás hosszú túlélők mikrobiomját ültetik hasnyálmirigy-adenocarcinoma állatmodellbe, az egerek túlélése meghosszabbodik. Az onkobiom modulálja a daganatos elfajuláshoz vezető gyulladásos folyamatot pancreas-adenocarcinomában. Az összefoglalóban a bakteriális metabolitok (rövid láncú zsírsavak, másodlagos epesavak, poliaminok, indolszármazékok) szerepét mutatjuk be a pancreas-adenocarcinoma patogenezisében, kitérve arra, hogy a betegségben a bakteriális metabolizmus és a bakteriális metabolom szabályozása is felborul. További metabolitok és anyagcsere-útvonalak felfedezése várható a közeljövőben, tovább bővítve ezen patogenetikai útvonal nyújtotta diagnosztikus és terápiás lehetőségeket hasnyálmirigy-adenocarcinomában.

KULCSSZAVAK: pancreas-adenocarcinoma, onkobiom, mikrobiom, epesavak, bakteriális metabolitok

Molecular links between the oncobiome and pancreatic adenocarcinoma

Adenocarcinoma of the pancreas is one of the tumors with the highest mortality. Its' median five year survival is only 7-8%. Pancreatic adenocarcinoma is often advanced upon diagnosis, thus its early detection is an unmet medical need. Microbiome dysbiosis, termed oncobiosis can often be revealed in malignancies, likewise in pancreatic adenocarcinoma, where the oral, duodenal, ductal, and fecal microbiome converts to dysbiotic. Colonization by *Helicobacter pylori* and *Malassezia*, among others in the dysbiotic pancreas can be frequently observed. The pancreatic adenocarcinoma oncobiomes differ in long and short-term survivors. Survival is extended in pancreatic adenocarcinoma animal models when long-survivor oncobiomes were transplanted. In pancreatic adenocarcinoma, the inflammation plays an important role in carcinogenesis. Pancreatic oncobiome is shown to modulate the inflammatory cascades behind cancerization. This review is a brief summary of the studies about the oncobiotic processes in the pathogenesis of pancreatic adenocarcinoma. Changes in the metabolome during the neoplastic process are also mentioned along with some important types of bacterial metabolites (e.g. short chain fatty acids, secondary bile acids, polyamines, indole-derivatives). More diagnostically and therapeutically relevant metabolites and metabolic pathways are to be revealed in the near future.

KEYWORDS: pancreas-adenocarcinoma, oncobiome, microbiome, bile acids, bacterial metabolite

1. Pancreas-adenocarcinoma, a terápiás kihívás

A pancreas-adenocarcinoma (PA) főként a ductusokból ered, gyakrabban a pancreasfejen alakul ki. Halálzási rátája mindkét nemben a legmagasabb (1), előfordulási gyakorisága emelkedik (2). A PA öt éves túlélése körülbelül 7-8%. Mivel a daganat tünetmentesen progrediál a helyileg előrehaladott és metasztatikus stádiumba, gyakran későn születik diagnózis, a kuratív sebészi reszekciót a betegek 15-25 százalékában lehet elvégezni, a szisztémás kezelés is kevésbé eredményes az előrehaladott esetekben (1). A PA mind diagnosztikai, mind terápiás szempontból kihívást („unmet medical need”) jelent.

A kuratív sebészi eltávolításra nem alkalmas esetekben szisztémás kemoterápiát alkalmazhatunk monoterápia vagy kombinált kezelés formájában (3). Új ígéretes terápiás szerekkel – pl. PARP- (poli[ADP-ribóz] polimeráz) inhibitorokkal – folynak kísérletek (4). A szisztémás kemoterápia radioterápiával való kiegészítéséről kevés olyan bizonyíték áll rendelkezésre, amely alkalmazását támogatná. A PA kezelésének multidiszciplináris szemléletben kell megvalósulnia (5).

A PA környezeti rizikófaktorai közé tartozik a dohányzás, az alkoholizmus, a krónikus vagy visszatérő pancreatitis, az elhízás és a diabetes mellitus (6). A PA-hoz társuló genetikai mutációkat is kimutattak (7). A PA esetek 80 százalékában KRAS-mutációkat találtak (8). Közelmúltbeli kutatások egyéb, PA-hoz köthető mutációkat azonosítottak, beleértve a BRCA1 (breast cancer type 1 susceptibility gén), TP53 (p53 tumorsuppresszor gén), és számos egyéb DNS-hibajavításban szerepet játszó enzimek génjeiben (7).

2. A mikrobiom onkobiótikus transzformációja

Daganatos betegségekben a mikrobiom sajátos módon megváltozik, amelyet onkobiomnak nevezünk (9). Ismereteink szerint az onkobiomnak patogenetikai szerepe van a daganat kialakulásában. A gazdaszervezet és a mikrobiom között bonyolult, nem teljesen feltárt kölcsönhatás alakul ki: a gazdaszervezet magatartásával, táplálkozásával, immunrendszerével befolyásolhatja a mikrobiom összetételét, tömegét; a mikrobiom metabolitokat termel, jelenléte aktiválhatja az immunrendszert, visszahat a gazdaszervezetre (10). Hanahan és Weinberg (11, 12) megalkotta a „cancer hallmark” („daganat védjegy”) kifejezést, amely mindazon biológiai folyamatok összességét jelenti, amely elindítja a daganatos elfajulást, és elősegíti a daganatos sejtek megállíthatatlan szaporodását. Az onkobiom közvetlen vagy érintőleges szerepet játszik minden „cancer hallmark” szabályzásában. Az onkobiom fokozza a genominstabilitást és -mutációkat, a sejtek energetikai rendszerének szabályozási zavarát, a tumorigén gyulladás kialakulását, az immundestrukció elkerülését, a tumorsejtek mozgását, invázióját, a metasztázisképződést, elősegíti az érújdonképződést (10).

A hosszan fennálló gyulladás az oxidatív stressz révén DNS-károsodáshoz és genominstabilitáshoz vezet. A mu-

tációk halmozódása növeli a daganatos átalakulás rizikóját (13–15). A diszbiotikus mikrobiom hatására helyi gyulladások alakulhatnak ki, ez PA esetén a karcinogenezis előmozdítója (16–20). Az oxidatív stressz fokozódása viszont citosztatikus is lehet bizonyos neopláziákban, így pl. emlőrákban (15, 21). Az onkobiózis okozta oxidatív stressz hozzájárulhat a daganatos betegségek iniciációjához, de később citosztatikus hatása is lehet.

Az onkobiom immunológiai tulajdonságai különböznek a normál mikrobiomtól (eubiom); az onkobiózis megváltoztatja az immunrendszert (22). Az immunrendszer tolerogén viselkedése meggátolja a daganatsejtek korai eliminációját (22). Immunogénebb mikrobiom mellett hatásosabb lehet az immunterápia/céltartó kezelés (23), azonban a tartós, erős gyulladás fokozhatja a karcinogenezist (16–20, 24). A baktériumok fizikai jelenléte kulcsfontosságú a folyamatban, az immunmoduláns hatású bakteriális metabolitok szintén lényegesek (25).

Az onkobiótikus transzformáció elősegíti a daganatsejtek proliferációját, invázióját és a metasztázisképződést (10, 15). Az onkobiózis megváltoztatja a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) expresszióját, befolyásolja a tumorvaszkularizációt (25). Ezek az onkobiózis és onkobiótikus bakteriális metabolitok által befolyásolt legfontosabb folyamatok.

A bakteriális metabolitok hatnak a daganatsejtek redox egyensúlyára és metabolizmusára (21, 25). Egyensúlyi helyzetben cytostasis alakul ki, amely az epithelialis-mesenchymalis átmenet újraprogramozásával csökkenti a daganatos őssejtképződést (10). Ezen lépések befolyásolják daganatsejt-növekedést, -vándorlást és az áttétképződést (10).

Az onkobiózis okai között az életmódbeli tényezők, a dohányzás, az étrend, az elhízás, a diurnális ritmus megváltozása, az öregedés, a 2-es típusú diabetes vagy a testmozgás hiánya kiemelkedőek. Ezen tényezők némelyike a pancreas-adenocarcinoma önálló rizikófaktorai is. Más daganatokban az antibiotikum- és probiotikumhasználat szintén összefügg a karcinogenezissel (26).

3. Onkobiom pancreas-adenocarcinomában

A mikrobiom és a PA közötti kapcsolat ötlete először akkor merült fel, amikor felfedezték, hogy a *Helicobacter pylori* kolonizáció pancreatitishez társul (27). Azóta több hasonló összefüggést mutattak ki a szájüreg (28), a bélrendszer (29), a pancreas (18, 30, 31) és a széklet (20,32) mikrobiomja, a mycobium (33) és a PA között.

Jelenlegi ismereteink szerint a szájüregi-, gyomor- és bélmikrobiom alkotórészei gyulladást kelthetnek. A gyulladás a karcinogenezis rizikófaktorai a pancreasban. Az állat- és humán kísérletsorozat alapján a szájüregi, a gasztrikus és a duodenális flóra kolonizálhatja az epevezetékét, a ductus pancreaticust és a pancreast (16, 29, 31, 34–45). PA-ban jellegzetesen megváltozik a szájüregi (28, 46–53) és a duodenális mikrobiom (29). Az epeutak kolonizációja *Enterobacter*, *Enterococcus*, *E. coli* fajokkal (43) vagy a pancreas kolonizációja (18, 30, 33, 54–59) kockázati tényezők

1. táblázat: A humán onkobiom vizsgálatának főbb eredményei pancreas-adenocarcinómában

Mintatípus és mintaméret	Módszer	Mikrobiom-változások	Megjegyzések	Ref.
Szájüregi mikrobiom				
10, reszekábilis pancreas-adenocarcinómában szenvedő beteg és 10 illesztett egészséges kontroll szájüregi mikrobiomesszéje, 28 reszekábilis PA-beteg, 28 illesztett egészséges kontrollszemély és 27 krónikuspancreatitis-minta validáció céljából.	HOMIM hibridizációs array	<i>Streptococcusok</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Campylobacter</i> és <i>Prevotella</i> emelkedett a pancreas-adenocarcinoma betegekben.	<i>Neisseria elongata</i> és <i>Streptococcus mitis</i> biomarkereként validálva PA-ban.	(28)
Diagnózis előtt vett vérminták 405 PA-esetből és 416 illesztett kontrollból, a European Prospective Investigation into Cancer és Nutrition study keretében gyűjtve.			A szérumban magas <i>Porphyromonas gingivalis</i> ATTC 53978 elleni antitesttiter esetén a PA-rizikó 2-szeres emelkedést mutat. Ellenben azoknak az egyéneknek, akiknek a kommenzális flóra ellen volt magas titerben antitestjük, alacsonyabb rizikójuk volt PA-ra, mint azoknak, akik titerre alacsony volt.	(47)
8 PA-beteg és 22 egészséges kontroll.	16S rDNS-amplifikáció és -szekvenálás.	A PA-csoport magasabb <i>Leptotrichia</i> -, alacsonyabb <i>Porphyromonas</i> - és <i>Neisseria</i> -szinttel rendelkezett. A diverzitásban nem volt különbség. A <i>Leptotrichia/Porphyromonas</i> arány szignifikánsan magasabb volt pancreas-adenocarcinomás betegekben.		(48)
149 orodigestív daganat, köztük 6 PA-eset.			<i>Treponema denticola</i> chymotrypsinszerű proteináza, amely indukálhatja a mátrix metalloproteinázokat, megtalálható volt a pancreas-adenocarcinómában immunhisztokémiával vizsgálva.	(49)
361 frissen felfedezett PA-beteg és 371 illesztett kontrollszemély két prospektív kohorszvizsgálatból (American Cancer Society Cancer Prevention Study II és National Cancer Institute Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial).	Szájmosófolyadék-mintákból DNS-izolálás történt; a 16S rRNS V3-V4 gént amplifikálták és szekvenálták (Roche 454 FLX Titanium Pyrosequencing system).	A <i>Porphyromonas gingivalis</i> és <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> hordozása magasabb PA-rizikót jelent. <i>Fusobacteria</i> és genusa, a <i>Leptotrichia</i> csökkentette a PA kockázatát. Az <i>Alloprevotella</i> genus megnövelte a PA-rizikót.		(50)
30 I. stádiumú pancreasfejen adenocarcinomás beteg és 25 egészséges kontroll.	Nyelvkaparékot gyűjtöttek, és V3-V4 16S rDNS-t amplifikáltak és szekvenáltak.	A <i>Leptotrichia</i> , a <i>Fusobacterium</i> , a <i>Rothia</i> , az <i>Actinomyces</i> , a <i>Corynebacterium</i> , az <i>Atopobium</i> , a <i>Peptostreptococcus</i> , a <i>Catonella</i> , az <i>Oribacterium</i> , a <i>Filifactor</i> , a <i>Campylobacter</i> , a <i>Moraxella</i> és a <i>Tannerella</i> felülreprezentált, míg a <i>Haemophilus</i> , a <i>Porphyromonas</i> és a <i>Paraprevotella</i> alulreprezentált volt PA-betegekben.	<i>Haemophilus</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Leptotrichia</i> , és <i>Fusobacterium</i> fajok aránya a mintában alacsony volt arra, hogy a betegek az egészséges személyeket elkülönítsük, vagyis diagnosztikai markerként alkalmazható.	(51)
280 PA-esetből nyálminta (29 st. I, 160 st. II, 37 st. III, és 54 st. IV pancreastumoros beteg), amelyekből 273-at vizsgáltak a studyban (vs. 285 kontroll).	A 16S rRNA gén V4 régiója PCR-amplifikálva, majd szekvenálás (Illumina MiSeq.).	A <i>Haemophilus</i> genus marginális összefüggést mutatott a PA-rizikóval. Az <i>Enterobacteriaceae</i> , a <i>Lachnospiraceae</i> , a <i>Bacteroidaceae</i> és a <i>Staphylococcaceae</i> pozitív korrelációban voltak a PA-kockázattal.		(53)
<i>Helicobacter pylori</i> kolonizáció (szeropozitivitás)				
PA-esetek (n=87) életkor, nem, „time for baseline” vonatkozásában illesztve a kontrollokhoz (n=263).	<i>H. pylori</i> -szero-lógia ELISA módszerrel a tárolt szérummintákból.		A <i>H. pylori</i> -szeropozitivitás nem volt összefüggésben a PA-val a teljes kohorszban (adjusted OR: 1,25 [0,75–2,09]). Viszont statisztikailag szignifikáns összefüggést találtak a sohasem dohányzók (OR: 3,81 [1,06–13,63] alkoholfogyasztásra korrigálva), és borderline statisztikailag szignifikáns asszociáció volt a kevés alkoholt fogyasztóknál (OR: 2,13 [0,97–4,69] dohányzásra korrigálva).	(27)

1. táblázat folytatása

110+40 PA-páciens.	Anti-peptid-anti-test immun-reaktivitása szérumban. Az antitest képes felismerni a <i>Helicobacter pylori</i> plazminogénkötő proteinjét (PBP) és az ubikvitin-protein ligáz E3 alegységét (UBR2).		Az antitest szeropozitív volt a PA-betegek 4,5-10%-ában.	(34)
761 beteg vs. 794, korban és nemben megfeleltetett kontroll reprezentatív vénás vérmintája.	<i>H. pylori</i> -antitest-szeropozitivitás és a CagA-virulencia proteinjének meghatározása IgG enzimkötött immunoabszorbenz assay módszerrel.		A <i>H. pylori</i> - és CagA-szeronegatív egyénekkel összehasonlítva a CagA-szeropozitív egyénekben csökkent PA-kockázatot észleltek (korrigált OR: 0,68; 95% CI: 0,54–0,84), viszont a CagA-negatív <i>H. pylori</i> -szeropozitivitás némileg magasabb PA-kockázatot jelenthet (OR: 1,28; 95% CI: 0,76–2,13).	(35)
A duodenális mikrobiom változása				
14 pancreasfejcarcinomás beteg és 14 egészséges kontroll. A duodenum-nyálkahártya endoszkópos biopsziája.	A 16S rRNS gén pyroszekvenálása a V3-V4 régió amplifikációja után. A ritkítási görbék nem értek platóba.	Az <i>Acinetobacter</i> , az <i>Aquabacterium</i> , az <i>Oceanobacillus</i> , a <i>Rahnella</i> , a <i>Massilia</i> , a <i>Delftia</i> , a <i>Deinococcus</i> és a <i>Sphingobium</i> nagyobb számban volt jelen a PA-betegek duodenális nyálkahártyáján, míg az egészséges kontrollszemélyek patkóbél-mikrobiomjában a <i>Porphyromonas</i> , a <i>Paenibacillus</i> , az <i>Enhydrobacter</i> , az <i>Escherichia</i> , a <i>Shigella</i> és a <i>Pseudomonas</i> volt jellemző. A két csoport alfa- és betadiverzitása nem különbözött egymástól.	PA-betegekben magasabb incidenciájú a <i>H. pylori</i> -kolonizáció.	(29)
A pancreas-mikrobiom változása				
283 pancreas ductalis adenocarcinoma (PDAC-) beteg.	FFPE szövetmintából genomi DNS extrakciója, <i>Fusobacterium</i> species kimutatása TaqMan-próba segítségével.		A PA-mintákban a <i>Fusobacterium</i> species detektálási aránya 8,8% volt; ám a tumor <i>Fusobacterium</i> -statusa semmilyen klinikai vagy molekuláris eltéréshez nem társult. Többváltozós Cox-regressziós analízissel összehasonlítva magasabb daganatspecifikus mortalitás volt megfigyelhető a <i>Fusobacterium</i> -speciess-speciess-pozitív csoportban a negatívhoz képest.	(54)
Humán FFPE PA-minták (n=27).	A16S RNS gén V1-V3 hipervariábilis régióinak Illumina-szekvenálása.	Az egészséges, pancreatitis és PA-szövetekben az <i>Acinetobacter</i> , az <i>Afiplia</i> , a <i>Corynebacterium</i> , a <i>Delftia</i> , az <i>Enterobacter</i> , az <i>Enterococcus</i> , az <i>Escherichia</i> , a <i>Klebsiella</i> , a <i>Propionibacterium</i> , a <i>Pseudomonas</i> , a <i>Rastoria</i> , a <i>Sphingomonas</i> , a <i>Staphylococcus</i> és a <i>Streptococcus</i> eltérő jelenlétet mutatott.	A pancreasban a mikrobiom nem különbözött az egészséges, pancreatitis és PA-állapotokban. Tenyészthető baktériumok voltak jelen az emberi pancreasban $\sim 1 \times 10^5$ (aerobic) és $\sim 1 \times 10^5$ (anaerob) cfu/g szövet középértékű koncentrációban 48 óra tenyésztést követően.	(30)
Pancreasnedv PA- (n=20) és duodenalis daganat/epeúti daganat (n=16) betegekből.	16S rRNS gén-PCR révén azonosították a baktérium-specieseket.	Az <i>Enterococcus faecalis</i> kapcsolatba hozható a pancreas karcinogenezissel.	Az <i>E. faecalis</i> jelen van a daganatos betegek hasnyálmirigyszövetében. A krónikus pancreatitis betegekben magasabb az <i>E. faecalis</i> -tok poliszacharidja elleni antitestek szintje.	(55)
Pancreas-adenocarcinomás betegek (n=32) vs. illesztett egészséges személyek (n=31). Székletet és pancreaszövetet vizsgáltak.	PCR-amplifikációt követően a 16S RNS gén V3-V4 hipervariábilis régióinak szekvenálása.	A PA-betegek mintáiban nagy mennyiségű <i>Proteobacteria</i> volt jelen bél-daganatos betegegekhez képest.		(18)

1. táblázat folytatása

105 alany bevásárolva, akik közül 27 PA-beteg, 57 személynél intraductalis papillaris mucinosa neoplasia igazolódott és 21 személynek benignus léziója volt	Pancreasciszta-bennékből teljes bakteriális 16S kópiaszám-meghatározás és 16S DNS-szekvenálás.	A <i>Fusobacterium nucleatum</i> és a <i>Granulicatella adiacens</i> összefüggésbe hozható a high-grade diszpláziával. Hálózatanalízis során a hálózat csomópontjai az <i>Actinobacteria</i> (<i>Cutibacterium acnes</i>), a <i>Bacteroidetes</i> , a <i>Firmicutes</i> (<i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Granulicatella adiacens</i>) és a <i>Proteobacteria</i> (<i>Klebsiella aerogenes</i>) voltak.	A 16S readok száma emelkedik a precancerosus és daganatos esetekben.	(52)
Humán székletmintákat és hasnyálmirigy-szövetmintákat gyűjtöttek egészséges önkéntesektől és PDAC vagy (benignus) endokrin pancreastumor miatt műtét előtt álló betegektől steril körülmények között.	PCR-amplifikációt követően a 18S RNS gén ITS1 régiójának Illumina-szekvenálása.	A gombával infiltrált PA-daganatokban fel volt dúsulva a <i>Malassezia</i> spp.	A mannózkötő lektin (MBL) kötődhet a gombasejtek falának glikáinjaihoz, és aktiválhatja a komplement kaskádját, amely feltétele az onkogén progresszióknak.	(33)
Hosszú (n=22) és rövid (n=21) túlélő PA-betegek.	Tumor- és székletmintából PCR-amplifikációt követően a 16S rDNS gén V4 régiójának Illumina-szekvenálása (MiSeq platform).	Az intratumoralis mikrobiom-mintázat (<i>Pseudoxanthomonas-Streptomyces-Saccharopolyspora-Bacillus clausii</i>) erősen meghatározza a hosszú távú túlélést.	A hosszú távú túlélést segítő mikrobiom transzplantálható.	(56)
50 PA-beteget választottak be. Azokban az esetekben, amikor az epeúti stentet műtét előtt ültették be, a stentet eltávolították, és abból tenyésztést indítottak. A többi esetben epe- és pancreasnedvtörlet és epeúti szövet, valamint pancreaszövet nyérése és tenyésztése történt.	Hagyományos tenyésztés.	A minták 96%-ában voltak baktériumok észlelhetőek, az összes minta 90%-a polimikrobiális volt. A leggyakrabban azonosított fajok az alábbiak: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus</i> species, <i>Candida</i> species, és <i>Streptococcus milleri</i> .		(57)
152 olaszországi pancreas- és epeúti betegségben szenvedő beteg, akik közül 72 betegnél találtak pancreasfej-adenocarcinómát.	Hagyományos tenyésztés.	A leggyakrabban azonosított baktériumok pancreasfej-adenocarcinomás betegekben: <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , és <i>P. aeruginosa</i> , ritkábban, <i>Alcaligenes</i> spp., <i>Serratia</i> spp. és <i>Enterococcus</i> spp.	Bár a pancreasfej-daganatos betegeket külön nem vizsgálták, csak ezen betegek voltak jelen a legrövidebb túlélésű betegcsoportban, így ezt a populációt is vizsgálni lehetett. <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> és <i>P. aeruginosa</i> nagy százalékban volt rezisztens a harmadik generációs cefalosporinokra, aminoglikozidokra és a kinoloncsoportra, főként a levofloxacinra, de ugyan-ezek a baktériumok érzékenyek voltak a carbapenemekre.	(58)
50 pancreas-adenocarcinomás beteg, 34 egyéb szervi beteg (i. e. kontroll). Összesen 189 szövetminta (pancreas ductus, duodenum, pancreas), 57 törlet (epevezeték, jejunum, gyomor), és 12 székletminta.	A 16S rRNS gén V3-V4 hipervariábilis régiójának szekvenálása (Illumina MiSeq).	<i>Lactobacillus</i> ssp. szignifikánsan több volt a nem daganatos egyéneknél a tumorosokkal összehasonlítva, míg a <i>Fusobacterium</i> spp relatív dúsulása is magasabb volt a daganatosok közt a nem daganatosokhoz képest.		(59)
Székletmikrobiom				
Prospektív vizsgálat, 85 PA-eset és 57 illesztett egészséges kontroll.	MiSeq szekvenálás.	A <i>Bacteroidetes</i> törzs szignifikánsan dúsult, míg a <i>Firmicutes</i> és <i>Proteobacteria</i> csökkent a PA-betegekben az egészséges kontrollszemélyekhez képest.	A bél mikrobiális diverzitása csökkent PA-ban. Az alfa-diverzitás csökkent. Bizonyos patogének és LPS-termelő baktériumok jelenléte fokozódott. A probiotikumok és a butiráttermelő baktériumok száma csökkent. A mikrobiomban tapasztalt változások markerként használhatóak az adenocarcinoma detektálására és az obstruktív és nem obstruktív formák elkülönítésére.	(20)
PA-betegek (n=32) és illesztett egészséges személyek (n=31) széklet- és hasnyálmirigyszövet-vizsgálata.	PCR-amplifikációt követően a 16S RNS gén V3-V4 hipervariábilis régiójának szekvenálása.	<i>Proteobacteria</i> nagyobb számban volt jelen a PA-betegekben az egészséges kontrollokhoz képest.		(18)

1. táblázat folytatása

Hosszú (n=22) és rövid (n=21) túlélő betegek vizsgálata. Intratumor- és széketmikrobiomok szekvenálása.	PCR-amplifikációt követően a 16S RNS gén V4 hipervariábilis régióinak szekvenálása; MiSeq platform (Illumina).	Intratumoralis mikrobiom-mintázat azonosítható PA-betegekben (<i>Pseudoxanthomonas-Streptomyces-Saccharopolyspora-Bacillus clausii</i>), ami nagyban megjósolhatja a hosszú távú túlélést.	A hosszú távú túlélést segítő mikrobiom transzplantálható. (56)
30 PA-beteg, 6 rákmegelőző lézióval rendelkező beteg, 13 egészséges alany, 16 nem alkoholos zsírmájás egyén vizsgálata.	PCR-amplifikációt követően a 16S RNS gén szekvenálása Illumina MiSeq platformon, és LEfSe lineáris diszkriminancia-analízis (LDA) történt.		A mikrobiomok mintázata segíthet elkülöníteni a PA-betegeket az egészséges személyektől és a társbetegségekkel rendelkező egyénektől (NAFLD stb.), és segítheti az elkülönítést a PA különböző etiológiájú formái között. (72)

PA szempontjából. A hepatotróp vírusok (Hepatitis B, C; transzfúzióval átvitt torque teno vírus) PA-ban játszott onkogén szerepét klinikai körülmények között megfigyelték, bár a pontos molekuláris mechanizmusok jelenleg még ismeretlenek (43).

A mycobium onkogén szerepet játszik a PA-ban. Egérmodellben megfigyelték, hogy a gombák a bél lumenéből a pancreasba képesek vándorolni. Pancreas-szövetmintákat vizsgálva megállapították, hogy a PA-mintákban 3000-szer több gomba van jelen, mint nem tumoros hasnyálmirigyszövetben. A PA-mintákban a gombák faji összetétele is eltér; kiemelkedő a *Malasseziák* magas száma. A *Malassezia* fajok praoteoglikán falához kötődő mannózkötő lektin (MBL) aktiválja a komplement kaskádát, a létrejövő gyulladás pedig elősegíti a daganatos elfajulást (33).

Kras-mutáns (Tp53) egérmodellben a táplálék-mikrobiom be tud jutni a hasnyálmirigybe (18). A pancreas elleni bakteriális invázió patogenetikai szerepét alátámasztja a PA-incidencia csökkenése gnotobiotikus (ismert mikrobiomösszetételű) és antibiotikumkezelt egerekben (30).

Egy ausztrál kutatócsoport pancreatoduodenectomián átesett PA-betegek perioperatív antibiotikumprofilaxisát vizsgálta. A kis esetszámon végzett tanulmányban számos baktérium kolonizációját tudták kimutatni a műtéti területen és a korábban behelyezett epeúti stentekből, főként *Enterobacter*, *Enterococcus*, és *Candida* specieseket. Eredményeik alapján 5 napig tartó kombinált antibiotikus és antimikotikus (amoxicillin/klavulánsav + aminoglikozid + fluorokinolon) profilaxist javasoltak, ám a kis betegszám miatt az egyes fajok és a műtéti infekciók, valamint a túlélés vonatkozásában következtetést levonni nem tudtak (57). Az egyes antibiotikumok szerepe eltérő lehet. Humán adatbázis adatainak elemzése alapján a rekurrens penicillin alkalmazása megnövelte a PA kockázatát (60). Más antibiotikumok, kombinációk (streptomycin, gentamicin, bacitracin és ciprofloxacín [30], ampicillin, vancomycin, neomycin és metronidazol [61]) védő hatásúak voltak egérmodellekben (62). A széketmikrobiom-transzplantáció tovább módosítja a betegségre való fogékonyságot (18, 56).

A PA-onkobiomra vonatkozó főbb megállapításokat az 1. táblázatban foglaltuk össze. Nincs egyetértés abban, hogy a mikrobiom diverzitása hogyan változik PA-ban.

Az alfa-diverzitás (Shannon-index) a nyelvmikrobiomban növekszik (51). A nyálmikrobiom alfa-diverzitása nem változik, a béta-diverzitás PA-betegek és kontrollok között eltérő volt (53). A PA-betegek duodenumában alacsonyabb alfa-index (OTU diverzitás) felé mutató tendenciát figyeltek meg (29). A PA-betegek és kontrollok mikrobiomjának alfa-diverzitása (Chao1, Shannon) különbözött, de a változás nem volt konzekvens (18, 52, 30). A hasnyálmirigy-mycobium alfa-diverzitása (OTU, Shannon) csökkent PA esetén (33). A hosszú túlélők alfa-diverzitás-indexe magasabb a rövid túlélőknél (56). A széketmikrobiom alfa-diverzitása a PA-betegekben két vizsgálatban is alacsonyabb (20, 59).

Néhány baktériumfaj erősen asszociálható PA-hoz. A szájüregi mikrobiomban található *Porphyromonas gingivalis* (29, 47, 48, 50, 63), *Helicobacter pylori* (27, 34, 35), *Enterobacter*, *Enterococcus* (29, 55, 57, 58), *Fusobacteria* (54, 59, 64), *E. coli* (29, 58) állománya növekszik PA-betegekben. Egy, ezernél is több betegben intratumoralis DNS-t és a szérumban található szabad DNS-t vizsgáló klinikai vizsgálatban a tumorokban magasabb számú *Fusobacteriumot* észleltek az egészséges szövetekhez képest (64). Gombafajok (pl. *Malassezia*) szintén magasabb arányban észlelhetők betegekben (33). A nyálmikrobiom összetétele megváltozik pancreas-adenocarcinómában, jellegzetes bakteriális mintázatok alakulnak ki (pl. *Neisseria elongata* és *Streptococcus mitis*), bizonyos baktériumcsoportok dúsulása és mások eltűnése a későbbiekben diagnosztikai eszköz lehet (28). Különböző PA-rizikótényezők a mikrobiom megváltozásával járnak, mint a dohányzás, a rossz szájhygiéné vagy a fogak elvesztése (43), valamint a vizszatéró pancreatitis. A pancreatitisben észlelt baktériummennyiség kevesebb, mint PA-ban.

A hasnyálmirigy bakteriális inváziója leginkább tartós gyulladást idéz elő. A természetes és az adaptív immunitás részt vesz a baktériumok felismerésében és a gyulladós reakció levezényelésében (16, 17). A Th1, a Th2 és a Th17 válaszokat egyaránt kimutatták (18, 19). PA-ban a lipopoliszacharid- (LPS-) termelő baktériumok (pl. *Prevotella*, *Hallella* és *Enterobacter* [20]) aránya emelkedik. Az LPS kötődhet toll-like receptorokhoz; TLR2-höz, TLR4-hez és TLR9-hez PA-ban (65). A TLR-aktiváció beindítja a tumorigén STAT3 és NF-κB útvonalakat, amelyek serkentik a sejtproliferációt, és gátolják az apoptosist (16).

A mikrobiom direkt immunogenitása mellett endokrinszerű funkcióját is leírták daganatokban (26, 66–68), így PA-ban is. A baktériumok által termelt bakteriális metabolitok bejutnak a szisztémás keringésbe, és távoli daganatsejtek fejti ki a hatásukat (26, 69, 70). Az onkobiom anyagcseréje jelentősen megváltozik PA-ban (20), és a szekretált bakteriális metabolitok mennyisége, a szekretom összetétele is átalakul. Több bakteriális metabolit szekréciója és receptorokon keresztüli jelátvittele megváltozik PA-ban, ezt részletesen az alábbi összefoglaló közlemény (71), illetve a 2. táblázat tárgyalja.

4. Klinikai döntéstámogatás, diagnosztikus felhasználás

A szájüregi (28, 47, 51, 53, 73), bél- (20), hasnyálmirigy- (64) és széklet- (72) onkobiomok összetétele eltér a megfelelő egészséges mikrobiomoktól PA-ban, mely diagnosztikára használható. A szájüregi mikrobiom esetében a *Neisseria elongata* (28), a *Streptococcus mitis* (28), a *Haemophilus* (51), a *Porphyromonas* (51), a *Leptotrichia* (51) és a *Fusobacterium* (51) fajok validált biomarkerei a PA-nak (28). A PA-rizikóval összefüggést mutat a szájüregben a *Haemophilus*, az *Enterobacteriaceae*, a *Lachnospiraceae*, a *Bacteroidaceae* és a *Staphylococcaceae* genusok pozitív korrelációt mutat-

tak a PA-kockázattal (53). Segítségükkel meg lehet becsülni a daganat kialakulásának esélyét (47) és a túlélést (18, 56). Az etiológia vizsgálata (72), a mortalitás predikciója (54), az obstruktív/non obstruktív forma (20) elkülönítése is lehetséges.

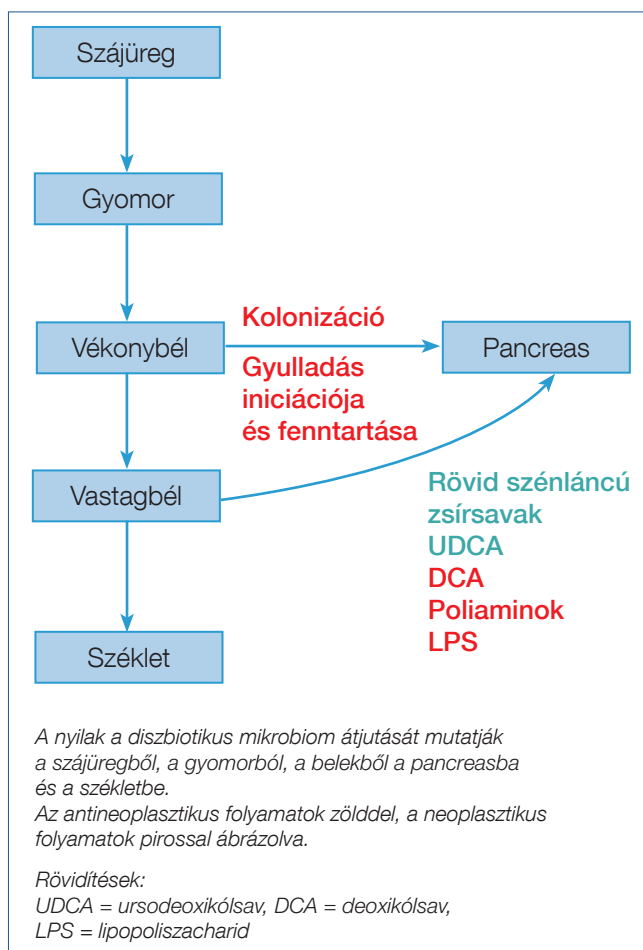
A legtöbb klinikai vizsgálat alacsony betegszámmal történt (néhány tíztől néhány száz betegig), és emiatt az eredmények interpretációja nagyobb populáción korlátozott értékű. Több ezer tumor bakteriális DNS-adatát elemezve a tumorokban detektált baktériumszám különbözött a nem tumorosan átalakult szövetekétől, ráadásul jellegzetes, jövőbeni diagnosztikára alkalmas eltérésmin-tázatokat azonosítottak (64). A mintázatokat a szérumban is kimutatták szabad DNS formájában, tehát a szérumot is lehetne használni diagnosztikus célra (64). A könnyen hozzáférhető szájtörlet vagy székletminta is alkalmas lehet a PA korai diagnosztikájára (47, 53, 72).

A PA diagnosztikája a kurábilis stádiumban igen nehéz, azonban az onkobiótikus transzformáció kimutatása révén a hasnyálmirigy-adenocarcinoma korán diagnosztizálható, ami jelentős előnnyel jár a betegek számára. A sebészi eltávolítás előtti premedikáció során használt antibiotikumokat a pancreasmikrobiom alapján is meg lehet választani, amely szintén befolyásolja a betegség lefolyását (57).

2. táblázat: PA-ban azonosított bakteriális szignálmolekulák

Metabolitcsalád	Metabolit	Receptor
Rövid szénláncú zsírsavak	<ul style="list-style-type: none"> • Acetát • Butirát • Propionát 	<ul style="list-style-type: none"> • Szabad zsírsav receptorok (FFAR-ok)
Másodlagos epesavak	<ul style="list-style-type: none"> • Litokólsav • Deoxikólsav • Urzodezoxikólsav 	<ul style="list-style-type: none"> • Farnesoid X receptor (FXR) • Liver X receptor (LXR) • Takeda G Protein-Coupled Receptor 5/G-protein-coupled bile acid receptor (TGR5) • Konstitutív androsztán receptor (CAR) • D-vitamin receptor (VDR) • Pregnán X receptor (PXR)
Diaminok, poliaminok	<ul style="list-style-type: none"> • Kadaverin • Putreszcin • Spermin • Spermidin 	Többek között a trace amine associated receptor (TAAR) család
Bakteriális lipopoliszacharidok	–	<ul style="list-style-type: none"> • Toll-like receptor 2, 4, 9 • MyD88
Triptofán metabolitok	<ul style="list-style-type: none"> • Triptamin • Indolpiruvát • Indol • Indikán • Indol acetaldehid • Indol ecetsav • Skatol • Indol piruvát • Indol laktát • Indol akrilsav 	<ul style="list-style-type: none"> • Aril-hidrokarbon receptor (AHR) • Pregnán X receptor (PXR)

1. ábra: Az onkobiózis szerepe pancreas-adenocarcinomában (vázlat)



5. Jövőbeni irányok

Az onkobiózis komplex folyamat PA-ban, amely több mikrobiom-kompartmentet érint, beleértve a szájüregi, a gyomor-, a duodenalis, a ductalis, a hasnyálmirigy-, a bél- és a székletmikrobiomokat. A pancreas bakteriális kolonizációja gyulladást kelt, és valószínűsíthetően megkönnyíti a tumoriniciációt, a progressziót, valamint befolyásolja a tumor agresszivitását, grádusát. Nagyszámú, sokféle bakteriális metabolit kerül a keringésbe, a tumor mikroöregzetébe, amelyek direkt hatást fejtenek ki a PA-sejtek viselkedésére (1. ábra, 2. táblázat).

A bakteriális metabolitok szerepe a közelmúltban lett hangsúlyos a mikrobiomkutatások területén. Egyéb daganatokban a mikrobiom szerepe gyorsan teret nyert, és új kezelési lehetőségeket nyitott meg (74). A mikrobiom metabolizmusának in silico rekonstrukciója és vizsgálata, és egyéb közvetett adat alapján a bakteriális metabolom jelentős változáson megy keresztül. Valószínűsíthető, hogy a jövőben további metabolitokat azonosítanak és jellemeznek.

Az onkobiózis oki szerepet játszik a PA kialakulásában. Más betegségek kapcsán végzett tanulmányok igazolják, hogy a pre-, a pro- és az antibiotikumok hatnak az adott betegség lefolyására. Ezek miatt feltételezhető, hogy ha az onkobiomot prebiotikumokkal, probiotikumokkal és

Rövidítések

- ▶ AHR = aril-hidrokarbon receptor
- ▶ BRCA1 = breast cancer type 1 susceptibility gén
- ▶ CAR = konstitutív androsztán receptor
- ▶ DCA = deoxikólsav
- ▶ FFAR = szabad zsírsavreceptorok
- ▶ FFPE = formalyin fixed, paraffin embedded
- ▶ FXR = farnezoid X receptor
- ▶ KRAS = Kirsten ras oncogene
- ▶ LDA = lineáris diszkriminációs analízis
- ▶ LPS = lipopoliszacharid
- ▶ LXR = liver X receptor
- ▶ MBL = manózkötő lektin
- ▶ MyD88 = myeloid differentiation primary response 88
- ▶ NAFLD = nem alkoholos zsírmáj
- ▶ NF-κB = nukleáris faktor κB
- ▶ OR = odds ratio
- ▶ OTU = operational taxonomical unit
- ▶ PA = pancreas-adenocarcinoma
- ▶ PARP = poli(ADP-ribóz) polimeráz
- ▶ PBP = plazminogénkötő protein
- ▶ PDAC = pancreas ductalis adenocarcinoma
- ▶ PXR = pregnán X receptor
- ▶ STAT3 = signal transducer and activator of transcription 3
- ▶ TAAR = trace amine associated receptor
- ▶ TGR5 = Takeda G protein-coupled receptor 5/G-protein-coupled bile acid receptor
- ▶ TLR = toll-like receptor
- ▶ TP53 = p53 tumorsuppresszor gén
- ▶ UDCA = ursodeoxikólsav
- ▶ VDR = D-vitamin receptor
- ▶ VEGF = vaszkuláris endothelialis növekedési faktor

antibiotikumokkal megváltoztatjuk, az a PA lefolyását is befolyásolhatja: a jövőben egyénre szabhatjuk a diétát és az orvosi beavatkozásokat. A PA-ban létrejövő onkobiom mélyebb megismerésével megnyújthatjuk a betegek túlélését.

Munkánkat támogatta: NKFIH (K123975; PD124110; FK128387; GINOP-2.3.2-15-2016-00006; EFOP-3.6.2-16-2017-0006; K120669; Magyar Tudományos Akadémia: Bolyai-ösztöndíj; NKFIH-1150-6/2019; ÚNKP-19-4-DE-79. A tanulmány alapjául szolgáló kutatást az Innovációs és Technológiai Minisztérium által meghirdetett Tématerületi Kiválósági Program (TKP2020-IKA-04) támogatta.

Irodalom

1. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26: v56–68.
2. Pei X, Song F, Wang Z. Emerging incidence trends and application of curative treatments of pancreatic cancer in the USA. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: e17175.
3. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25: 845–847.
4. Lowery MA, Kelsen DP, Capanu M, et al. Phase II trial of veliparib in patients with previously treated BRCA-mutated pancreas ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer.* 2018; 89: 19–26.
5. Silvestris N, Longo V, Cellini F, et al. Neoadjuvant multimodal treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 98: 309–324. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.11.016.
6. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol.* 2015; 42: 8–18.
7. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature.* 2015; 518: 495–501.
8. Hashimoto D, Arima K, Yokoyama N, et al. Heterogeneity of KRAS Mutations in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas.* 2016; 45: 1111–1114.
9. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 800–812.
10. Kovacs T, Miko E, Ujlaki G et al. The Microbiome as a Component of the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1225: 137–153.
11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646–674.
12. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000; 100: 57–70.
13. Lau A, Villeneuve NF, Sun Z et al. Dual roles of Nrf2 in cancer. *Pharmacol Res* 2008; 58: 262–270. doi:10.1016/j.phrs.2008.09.003.
14. Jezierska-Drutel A, Rosenzweig SA, Neumann CA. Role of oxidative stress and the microenvironment in breast cancer development and progression. *Adv Cancer Res* 2013; 119: 107–125.
15. Smolková K, Mikó E, Kovács T et al. NRF2 in regulating cancer metabolism. *Antioxid Redox Signal* 2020; 33: 966–997. doi: 10.1089/ars.2020.8024.
16. Pagliari D, Saviano A, Newton EE, et al. Gut Microbiota-Immune System Crosstalk and Pancreatic Disorders. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 7946431.
17. Ochi A, Nguyen AH, Bedrosian AS et al. MyD88 inhibition amplifies dendritic cell capacity to promote pancreatic carcinogenesis via Th2 cells. *J Exp Med.* 2012; 209: 1671–1687.
18. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discov.* 2018; 8: 403–416.
19. Sethi V, Kurtom S, Tarique M, et al. Gut Microbiota Promotes Tumor Growth in Mice by Modulating Immune Response. *Gastroenterology.* 2018; 155: 33–37.
20. Ren Z, Jiang J, Xie H et al. Gut microbial profile analysis by MiSeq sequencing of pancreatic carcinoma patients in China. *Oncotarget.* 2017; 8: 95176–95191.
21. Kovács P, Csonka T, Kovács T et al. Lithocholic acid, a metabolite of the microbiome, increases oxidative stress in breast cancer. *Cancers (Basel)* 2019; doi: 10.3390/cancers11091255.
22. Zitvogel L, Ayyoub M, Routy B, et al. Microbiome and Anticancer Immunovigilance. *Cell.* 2016; 165: 276–287.
23. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018; 359: 97–103.
24. Buchta Rosean C, Bostic RR, Ferey JCM, et al. Preexisting Commensal Dysbiosis Is a Host-Intrinsic Regulator of Tissue Inflammation and Tumor Cell Dissemination in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Res.* 2019; 79: 3662–3675.
25. Miko E, Vida A, Kovacs T, et al. Lithocholic acid, a bacterial metabolite reduces breast cancer cell proliferation and aggressiveness. *Biochim Biophys Acta* 2018; 1859: 958–974.
26. Miko E, Kovacs T, Sebo E, et al. Microbiome-Microbial Metabolome-Cancer Cell Interactions in Breast Cancer-Familiar, but Unexplored. *Cells.* 2019; 8(4): E293.
27. Lindkvist B, Johansen D, Borgstrom A, et al. A prospective study of Helicobacter pylori in relation to the risk for pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2008; doi: 10.1186/1471-2407-1188-1321.
28. Farrell JJ, Zhang L, Zhou H, et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut.* 2012; 61: 582–588.
29. Mei QX, Huang CL, Luo SZ, et al. Characterization of the duodenal bacterial microbiota in patients with pancreatic head cancer vs. healthy controls. *Pancreatology.* 2018; 18: 438–445.
30. Thomas RM, Gharraibeh RZ, Gauthier J, et al. Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models. *Carcinogenesis.* 2018; 39: 1068–1078.
31. tic Cancer: An Evidence-based Association? *J Clin Gastroenterol* 2018; 52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017; S82–S85, doi:10.1097/MCG.0000000000001092.
32. Mendez R, Kesh K, Arora N, et al. Microbial dysbiosis and polyamine metabolism as predictive markers for early detection of pancreatic cancer. *Carcinogenesis* 2019; 1.
33. Akyut B, Pushalkar S, Chen R, et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature.* 2019; 574: 264–267.
34. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2135–2142.
35. Risch HA, Lu L, Kidd MS, et al. Helicobacter pylori seropositivities and risk of pancreatic carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23: 172–178.
36. Wang Y, Zhang FC, Wang YJ. Helicobacter pylori and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on 2,049 cases and 2,861 controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 4449–4454.
37. Rabelo-Goncalves EM, Roesler BM, Zeitone JM. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol.* 2015; 7: 2968–2979.
38. Chen XZ, Wang R, Chen HN et al. Cytotoxin-Associated Gene A-Negative Strains of Helicobacter pylori as a Potential Risk Factor of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis Based on Nested Case-Control Studies. *Pancreas.* 2015; 44: 1340–1344.
39. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 2015; 44: 186–198.
40. Ertz-Archambault N, Keim P, Von Hoff D. Microbiome and pancreatic cancer: A comprehensive topic review of literature. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 1899–1908.
41. Tenti P, Aguzzi A, Riva C. Ovarian mucinous tumors frequently express markers of gastric, intestinal, and pancreatobiliary epithelial cells. *Cancer.* 1992; 69: 2131–2142.
42. Ogrendik M. Periodontal Pathogens in the Etiology of Pancreatic Cancer. *Gastrointest Tumors.* 2017; 3: 125–127.
43. Wei MY, Shi S, Liang C, et al. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. *Mol Cancer* 2019; 18: 97. doi:10.1186/s12943-019-1008-0.
44. Zambirinis CP, Pushalkar S, Saxena D, et al. Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome. *Cancer J* 2014; 20: 195–202. doi:10.1097/PPO.0000000000000045.
45. Mima K, Nakagawa S, Sawayama H, et al. The microbiome and hepatobiliary-pancreatic cancers. *Cancer Lett.* 2017; 402: 9–15.
46. Hujuel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, et al. An exploration of the periodontitis-cancer association. *Ann Epidemiol.* 2003; 13: 312–316.
47. Michaud DS, Izard J, Wilhelm-Benartzi CS, et al. Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study. *Gut.* 2013; 62: 1764–1770.
48. Torres PJ, Fletcher EM, Gibbons SM, et al. Characterization of the salivary microbiome in patients with pancreatic cancer. *PeerJ.* 2015; 3: e1373.
49. Nieminen MT, Listyarifah D, Hagstrom J, et al. Treponema denticola chymotrypsin-like proteinase may contribute to orodigestive carcinogenesis through immunomodulation. *Br J Cancer.* 2018; 118: 428–434.
50. Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut.* 2018; 67: 120–127.
51. Lu H, Ren Z, Li A, et al. Tongue coating microbiome data distinguish patients with pancreatic head cancer from healthy controls. *J Oral Microbiol* 2019; 11: 1563409, doi:10.1080/20002297.2018.1563409.
52. Gaiser RA, Halimi A, Alkharaan H, et al. Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Gut.* 2019; 68: 2186–2194.
53. Vogtmann E, Han Y, Caporaso JG, et al. Oral microbial community composition is associated with pancreatic cancer: A case-control study in Iran. *Cancer Med.* 2020; 9: 797–806.
54. Mitsuhashi K, Noshio K, Sukawa Y, et al. Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget.* 2015; 6: 7209–7220.
55. Maekawa T, Fukaya R, Takamatsu S, et al. Possible involvement of Enterococcus infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 506: 962–969.
56. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, et al. Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell.* 2019; 178: 795–806.
57. Swan CD, Nahm C, Samra JS, et al. Microbiology of pancreatoduodenectomy and recommendations for antimicrobial prophylaxis. *ANZ J Surg* 2019; 19: 15560.
58. Di Carlo P, Serra N, D'Arpa F, et al. The microbiota of the bilio-pancreatic system: a cohort, STROBE-compliant study. *Infect Drug Resist.* 2019; 12: 1513–1527.
59. Del Castillo E, Meier R, Chung M, et al. The Microbiomes of Pancreatic and Duodenum Tissue Overlap and Are Highly Subject Specific but Differ between Pancreatic Cancer and Noncancer Subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019; 28: 370–383.
60. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, et al. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation – Another step in understanding the role of the human microbiota? *Eur J Cancer* 2015; 51: 2655–2664. doi:10.1016/j.ejca.2015.08.015.
61. Tsuji Y, Watanabe T, Kudo M, et al. Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis. *Immunity.* 2012; 37: 326–338.
62. Leal-Lopes C, Velloso FJ, Campopiano JC, et al. Roles of Commensal Microbiota in Pancreas Homeostasis and Pancreatic Pathologies. *J Diabetes Res.* 2015; 2015: 284680.

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

Oltások az emésztőszervek fertőző betegségeiben: történeti áttekintés

Buzás György Miklós dr.^{1,2}

¹Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KKNP Kft., Gasztroenterológia, Budapest; ²MEDOC Egészségközpont, Gasztroenterológia, Budapest

Correspondence: drbgym@gmail.com

A járványok évszázadokig megtizedelték az emberiséget, területenként veszélyeztetve egyes népcsoportok fennmaradását. Az oltások története a 18. század végén kezdődött. A bakteriológia és immunológia lehetővé tette az oltóanyagok laboratóriumi fejlesztését: ehhez a baktériumok, és vírusok inaktivációját és attenuálását használták. Ezzel párhuzamosan országoként különböző és időben változó oltási programok alakultak ki. Utóbb kialakultak a sejtenyészetet és virális vektorokat alkalmazó vakcinák. A genetika fejlődésével a 20-21. században lehetőség nyílt molekuláris genetikai markerek segítségével új típusú oltóanyagok bevezetésére, amelyekkel sikeresen lehetett felvenni a harcot számos emésztőszervi fertőző betegséggel (kolera, rotavírus, hepatitis A- és B-vírus-fertőzés). Minden kutatási erőfeszítés ellenére a tudomány adós maradt néhány közegészségügyileg jelentős fertőzésben az oltóanyaggal: ezek a *Helicobacter pylori*, a hepatitis C-vírus és a *Clostridioides difficile*-fertőzés.

KULCSSZAVAK: *Clostridioides difficile*, COVID-19, *Helicobacter pylori*, hepatitis B, hepatitis C, himlő, kolera, messenger RNS, vakcina

Vaccination in infectious digestive diseases: a historical overview

Epidemics have decimated the human population for thousands of years, even endangering their survival in some cases. The history of vaccinations began at the end of 18th century. Thereafter, with the development of bacteriology and immunology, the laboratory production of vaccines became possible using the inactivation and attenuation of viruses and bacteria. Vaccination programs were developed in different countries using different schedules. Later, vaccines using cell cultures and viral vectors were also created. With the advent of genetics, the use of molecular engineering and markers enabled the production of specific vaccines, which were used successfully in the prevention of some digestive infectious diseases such as cholera, rotavirus, hepatitis A and B. In spite of all the efforts, however, the science of vaccinology has yet to come up with vaccines for some diseases of great importance to public health: *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus and *Clostridioides difficile* infection.

KEYWORDS: cholera, *Clostridioides difficile*, COVID-19, *Helicobacter pylori*, hepatitis B, hepatitis C, messenger RNA, smallpox, vaccine

Járványos időszakot élünk: e dolgozat fogalmazásakor zajlik országszerte a SARS-CoV-2-fertőzés harmadik hulláma, és a lakossági oltás kor- és kockázati csoport szerinti szervezésben. Mivel az emésztőtraktus számos fertőző betegségben érintett, időszerű, hogy az oltások történetét áttekintsük. Az oltásokkal hatalmas irodalom foglalkozik: a Pubmed adatbázisban (<https://www.pubmed.ncbi.nih>, kapcsolódás: 2021. április 12) a „vaccine” keresőszónál 409 609 közlemény található. A vakcinák történetével 1807–

2020 között 15 421 cikk foglalkozik. Az Orvosi Hetilapban 1952–2020 között 312 cikk jelent meg az oltásokról.

Meghatározás

A vakcina kifejezés a latin *vacca* (tehén) szóból ered. A vakcináció terminust Louis Pasteur (1822–1892) vezette be 1881-ben. Az *inoculatio* latin eredetű, az *in* = be + *oculus* = bimbó, kiemelkedés szavakból alakult ki (1–3).

Az évmilliók során az élővilág fennmaradását a klímaváltozások és a járványok befolyásolták. Amióta a történetírás létezik, számos endémiát/pandémiát írtak le, amelyek egyes területeken a populációk túlélését veszélyeztették: áttekintésük az 1. táblázatban olvasható. E járványok egy része a történelmi Magyarországot is érintette, amelyről számos korabeli dokumentum szól: ez nem része jelen dolgozatnak. Epidemiológusok és orvostörténészek gyakran hangoztatják, hogy az oltások bevezetése az orvostudomány legjelentősebb hozzájárulása a közegészségügyhez. Bár kétségtelen, hogy a fertőző betegségek mortalitása jelentősen csökkent az oltások bevezetésével, a demográfiai adatok tanulmányozásából kiderül, hogy a köztisztaság és táplálkozás javulása már az oltások bevezetése előtt a halálozás csökkenéséhez vezetett (4).

Az oltási módszerek kialakulása Variolizáció és vakcináció: a himlőoltás

A himlőt Kr. e. 1700 körül ismerték fel Kínában. A himlőről és kanyaróról 910-ben érkezett először *Mohammed ibn Zakariya al-Razi (Rhazes)* (Kr. u. 860–932). A himlőoltást megelőzően Indiában végeztek inoculatiót, a himlős be-

teg váladékát a bőr alá fecskendezve. A *variola* kifejezést *Constantinus Africanus* (1020–1087) vezette be 1081-ben. A himlő fertőző jellegét *Gilbertus Angelicus* (1180–1250) írta le. A himlő és a kanyaró közötti különbséget *Giovanni Filippo Ingrassia* (1510–1580) Paduában tevékenykedő anatómus és törvényszéki orvos figyelte meg (2, 3).

A variolizációt Kínában már a 7. században, majd a 16. században a Ming dinasztia idején gyakorolták (2). 1717-ben *Lady Mary Wortley Montagu* (1689–1762), Anglia törökországi nagykövetének felesége alkalmazta, aki 1715-ben, felhasználva török orvosok írásait, a követség sebészével beoltatta gyermekeit. A variolizációban a pustulákból vett váladékot fecskendezték bőr alá, mások a hegesedett sebekből készítették kaparékot, megtörték, növényi főzetben feloldották és az orra adagolták. A módszert később sikerrel próbálták ki fegyenceken Angliában. Gyorsan elterjedt Angliában, majd átkerült a kontinensre: a francia enciklopédisták az eljárást támogatták. *XV. Lajos* (1710–1774) himlőben hunyt el: halála után unokáját és utódját, *XVI. Lajost* (1754–1793) variolizálták: a himlőt megúsza, de a guillotine-t nem, a forradalomban a mai Place de la Concorde-on nyilvánosan kivégezték (1).

Az oltások atyjának az angliai Berkeley-ből származó *Edward Jennert* (1749–1823) tekintik, aki 1773-ban megfi-

1. táblázat: Járványok az emberiség történetében (1)

Korszak	Pandémia	Kórokozó	Elterjedés	Halálozás
Kr. u. 165–180, 541–542, 1347–1351, 17. század	Pestis	<i>Pasteurella pestis</i>	Az 1-2. évezredben ismételt előforduló járványok hatalmas mortalitásuknál fogva jelentős demográfiai változásokhoz vezettek.	Kb. 250 millió
1173–1174	Influenza	Influenzavírus	Egész Nyugat-Európa területén elterjedt.	5-10 millió
1520–1980	Himlő	<i>Pox virus variolae</i> (<i>Variola major</i> et <i>minor</i>)	Kínából Kis-Ázsián át terjedt Európába, majd Amerikába. A 2. évezredben az összehalálozás 10%-át okozta, hozzájárulva a népeiségek szelekciójához.	300-500 millió
1817–1923	Kolera	<i>Vibrio cholerae</i>	Több mint egy évszázadig visszatérő kisebb-nagyobb járványok. Magyarországon is gyakoriak voltak, az Orvosi Hetilap korabeli számaiban állandó rovat volt a koleráról. Manapság fejlődő/fejletlen országokban jelentős halálozási ok, kiirtani nem sikerült, 1990-től mostanáig kisebb járványok elsősorban a fejletlen területeken.	100 millió
1918–1919	Spanyolnátha	Influenza A-vírus (H1N1 típus)	Az I. világháborúban Kansas államban kezdődött. A hadseregről a lakosságra 3 hullámban terjedt el. Magyarországon az áldozatok pontos száma nem ismert, de köztük volt számos neves személy is.	50-100 millió
2019	COVID-19	SARS-CoV-2	A Kínából kiinduló fertőzés világszerte elterjedt, jelenleg több mint 300 millió fertőzött egyén van.	>3,5 millió

gyelte, hogy a tehénhimlős állatok gondozói ellenállóvá válnak az emberi himlővel szemben. Húszéves obszerváció után (!) oltott be egy 8 éves fiút egy állatgondozó nő kezén kialakult pustula váladékával, aki a fertőzést egy jól tejlő Old Gloucester tarka tehéntől kapta (a pustulák a tehenek tőgyén jelennek meg). *Jenner* két felületes incisiót végzett az alkaron, és pustulából származó váladékkal kente be: helyén apró hólyag jelent meg, a 7-10. napon láz lépett fel. Három hónap múlva emberi himlő váladékával újraoltotta a gyermeket, de a fertőzés nem jelentkezett. Eredményéről be szeretett volna számolni a Royal Societyben, de az nem fogadta el. Újabb 10 személyt oltott be, majd 16 esetbemutatást közölt egy vékonyka könyvben (5). Az irodalomban ezt tekintik a vakcináció kezdetének. Kísérleteit megismételte egy londoni orvos, aki 500 pácienszt oltott be, számos esetben nemcsak az oltás helyén, hanem az egész testen pustulák jelentek meg, és egy beteg meghalt: közleménye támadások sorozatát indította el *Jenner* ellen, tanúsítva, hogy az oltásellenesség egyidős magával az oltással: oka egyként lehet a tudatlanság és/vagy szakmai irigység, féltékenység (6).

Az oltás híre gyorsan terjedt, *Napóleon* (1769–1821) elrendelte katonái beoltását, és 1811-ben őt magát orvos, *Jean-Nicolas Corvisart* (1755–1821) oltotta be, hogy hadseregének példaképül szolgáljon. A himlőoltás kötelezővé vált Dalmáciában (1807), Bajorországban (1807), Dániában (1820), Svédországban és Norvégiában (1826), Angliában (1863), Németországban (1874) és Olaszországban (1888). Az Egyesült Államokban az első oltást 1799-ben végezte *Jenner* barátja, *John Clinch* (1749–1819), a kötelező oltást 1809-ben vezették be Massachusetts államban, de az egyes államok eltérő törvénykezése és az ellenkezések miatt csak a század végére terjedt el az egész országban (1).

Hazánkban a himlőoltás az 1801–1887 közötti időszakban szerveződött sok-sok buktatóval, adminisztratív nehézséggel tarkítva, nem beszélve a népi oltásellenességről. Orvostörténészek szerint „ahány megye, annyi oltási rendelkezés” született (7, 8).

A himlővírus a poxvírusok családjába, ezen belül az ortopox vírusok alcsaládjába tartozik. A vírust 1931-ben fedezték fel (9), 1940-ben azonosították a virionban lévő nukleinsavat, 1962-ben mutatták ki, hogy kettős szálú DNS-ből áll: ennek szekvenciáját 1990-ben határozták meg. Genetikai kutatással kimutatták, hogy a vírus kb. Kr. e. 1500–110 között Kínában és Indiában jelent meg. Kr. e. 1580–1110-ből származó egyiptomi múmiákon is kimutattak típusos himlőhelyeket. A genetikai és paleopatológiai adatok ellentmondásosak. Feltételezik, hogy az évezredek során számos genetikai típus alakult ki: ezek közül egyesek eltűntek, mások megjelentek. Az ortopoxvírusok számos állatfajban előfordulnak, a vírus lineáris kétláncú DNS-ben 200, konzervált gén található, de nem ismert, hogy az állati és emberi vírusok mikor váltak szét (10, 11).

A világszerte elterjedt oltás következtében a WHO a himlőt 1980-ban eradikált fertőzésnek nyilvánította. Védett laboratóriumokban (CDC, Atlanta, Egyesült Államok, VECTOR Novoszibirszk, Oroszország) felelhető a himlővírus mint A osztályba tartozó biológiai fegyver (11).

Bár prioritási vita nem keletkezett, francia történész megemlíti, hogy *Jacques Antoine Rabaut-Pomier* (1744–1820) protestáns lelkész szerint a languedoc-i parasztok megfigyelték, a juh- és tehénhimlő azonos, és átadható az embereknek, akik ellenállóvá válnak a himlővel szemben (1). A himlő elsősorban bőrtüneteiről ismert. A betegségnek egy enyhe (*variola minor*) és súlyos (*variola major*) formája van. Az előbbi mortalitása 30%, az utóbbié 96–97%. A súlyos formát kiterjedt külső és belső vérzések jellemzik, amelyek az emésztőtraktusban a fogínytól a rectumig mindenütt felléphetnek, a májban is kiterjedt vérzések keletkeznek. Amíg a betegség létezett, endoszkópos vizsgálat himlős betegben nem történt, patológiai leírás is kevés: ez valószínűleg a betegség fertőző jellegéből adódott, az orvosok őrizkedtek a betegek ante- vagy post-mortem vizsgálatától (11).

A himlőoltást ma sejttenyészeteken állítják elő. Kísérleti jelleggel az Egyesült Államokban a 2000-es években önkénteseken történtek oltások. Ezekkel felhagytak, de stratégiai készleteket félretettek arra az esetre, ha újabb járvány keletkezne. A lakossági oltást 1982-ben befejezték (11).

Ellentétben a variolizációval, az oltás nem jár mellékhatásokkal: a ritka lokális reakciókon (ekcéma, eritéma) elterjedése után igen ritkán (1-31/1 millió) esetben leírtak encephalitist és szepszist. Mortalitása 1/1 millió volt.

Attenuáció

A kórokozók legyengítésének ötlete a fertőzések leküzdésében fokozatosan alakult ki az elmúlt két évszázadban. A variolizáció módszere a homeopátia analógiája: a kis adagban adott mérge ellenállóvá teszi a szervezetet a mérgező hatással szemben. A kórokozók legyengítésének elvét és módszerét *Louis Pasteur* fogalmazta meg: először kimutatta, hogy attenuációval megelőzhető a csirkék *Pasteurella multocida* által okozott hasmenése, majd az antraxot előzte meg hasonló módon juhokban (12); szenzációt azonban a veszettség elleni oltás kidolgozásával keltett. 1880 után sorozatos – részben sikertelen –, nyulakon végzett kísérlet után kimutatta, hogy a veszettség vírusával fertőzött nyúlgerincvelő sorozatos kiszáritásával (oxigén + hő) a vírus legyengülése lép fel. 1885-ben a 9 éves *Joseph Meister* elzászi gyermek háziorvosa kíséretében, veszettség gyanúja miatt kereste fel *Pasteurt*, aki 12, egyenként 14 napig száritott nyúlvelő-injekciót kapott, és meggyógyult. Haláláig a Pasteur intézet portása volt. 1886-ban *Pasteur* már 2490 pácienszt oltott be: 10 haláleset volt, amelyek megalapozták az ellene indított vehemens, de sikertelen támadásokat (1). A francia Orvosi Akadémia 2 500 000 frankot adott egy veszettség elleni oltás gyártását szolgáló épületre, amely 1888-ban nyílt meg. Ez lett a Pasteur Intézet, amelyet a felfedező 1895-ös haláláig vezetett: nemcsak kutatóhely, de a társasági és kulturális élet központja is volt, máig a francia bakteriológiai kutatások fellegvára. Honlapja a <http://www.pasteur.fr>; https://fr.wikipedia.org/wiki/Institut_Pasteur, múzeuma a jelenlegi járvány előtt személyesen, most virtuálisan látogatható (<http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/musee-pasteur>). Utódai között a bakteriológia, virológia és vakcinakutatás jelentős alakjai szerepel-

nek, mint *Émile Roux* (1853–1933), a diftériatoxin, a svájci *Alexandre Émile Yersin* (1863–1943), a pestis kórokozójának felfedezője, az orosz *Ilja Iljics Mecsnyikov* (1845–1916), a fagocitózis leírója (Nobel-díj: 1908), a román *Constantin Levaditi* (1874–1953) a filtrálható poliomyelitis-vírus leírója, vagy *Luc Montagnier*, a HIV azonosítója (Nobel-díj: 2008). A dicső múlt azonban nem elég: még a francia sajtó szerint is, az intézet a COVID-19 elleni oltás kutatásában lemaradt (Paris Match, 2021; 3747: 2.26–3.3).

Később rájöttek, hogy a kórokozók legyengíthetők sorozatos *in vitro* tenyésztéssel: így sikerült a tbc elleni oltás kidolgozása. *Calmette* és *Guerin* a Lille-i Pasteur intézetben a *Mycobacterium bovis* 230-szor tenyésztette mesterséges, ökörepét tartalmazó táptalaján, amíg olyan törzset talált, amelyik véd az emberi tbc ellen: a törzs a nevüket viseli. Egy tenyésztési ciklus 28 napig tartott (13). 1937-ben a hepatitisz is okozó sárgaláz elleni oltást a vírus csirkeembrióba való sorozatos oltásával dolgozta ki *Max Theiler* (1899–1972) a Rockefeller intézetben: 1951-ben Nobel-díjat kapott (14).

Inaktiválás

A 19. század végén figyelték meg, hogy a hóvel és vegyszerekkel kezelt baktériumok elpusztulnak, de megőrzik immunogén tulajdonságaikat. 1885–87-ben amerikai és a Pasteur Intézetben dolgozó francia kutatók inaktiválták a tífusz-, a pestis- és a kolerabacilust. A korszakban a német, a francia és az angol szakemberek között nagy versengés folyt a vakcinák előállításáért. Ennek eredményeképpen az első tífusz elleni vakcinát nem francia, hanem 1896-ban német, 1897-ben angol intézetben állították elő (15, 16). 1899-ben a Pasteur intézetben *Mecsnyikov* tanítványa, az odesszai *Waldemar Mordeháj Wolf Hafkine* (1860–1930) pestis és kolera elleni vakcinát dolgozott ki (17). Önkísérletében hóvel inaktivált koleravibriót inoculált magának. 1893-ban Indiában 40 000 embert oltott be kolera ellen. 1902-ben Mulkowal városában a pestist élő vakcina adásával próbálta megelőzni, de készítménye fertőzött volt, és 19 személy tetanuszban elpusztult, de az azt követő perben felmentették (3). Az 1896-ban készített német, tífusz elleni vakcina adása fájdalmas volt, és csak rövid idejű immunitást adott. Évtizedekkel később a kolera elleni oltás orális változatát dolgozták ki: az elölt vibrióból kivonták a B toxint: utóbb ezt a módszert standardizálták a koleraoltásban (2).

1923-ban angol kutatók a diftériatoxint formalinnal inaktiválták, és az így nyert toxoidot használták oltóanyagként: a módszert utóbb tökéletesítették, és az így nyert készítmény toxinneutralizáló ellenanyagot termelt (2).

Az inaktiválást vírusoknál is alkalmazták. Elsőként az influenza vírusát inaktiválták, és ezen felbuzdulva *Jonas Edward Salk* (1914–1995) New Yorkban formalinnal inaktiválta a gyermekbénulás vírusát, majd injekcióban adható oltóanyagot készített: ez nem helyettesítette az attenuált vírusból készített Sabin cseppeket. 1963-ban a San Diegóban létesített Salk Institute igazgatója lett (3). Korábban világhíressé vált.

A HAV-ellenes oltóanyag fejlesztése több évtizedes. Az 1967-ben felfedezett HAV ellen 1978-ban elölt vírust, majd 1979-ben attenuált vírust, 1982–1986 között inaktivációt használtak: ez utóbbinál a vírus CR326 jelzésű törzsét LLC-MK2

majomvese epithelialis sejtjein tenyésztették, majd formalinnal kezelték: a készítmény egerekben és mormotákban antitestek megjelenéséhez vezetett. A mormoták ellenállóvá váltak a HAV-vel szemben (2, 18). Mivel az LLC-MK2 sejtekből preparált oltóanyagot emberben nem lehetett alkalmazni, utóbb MRC-5 sejtenyészetből készült az emberi HAV elleni oltóanyag, amely sikeresnek bizonyult, igazolva, hogy a kémiai inaktivációval a vírusok immunogenitása megőrizhető. Az MRC-5 sejtek azonban abortált foetusok tüdejéből származó fibroblasztok voltak, ez tiltakozást váltott ki a magzatvédőkből. A COVID-érában tévesen felmerült a gyanú, hogy hasonló eredetű sejteket használnak.

Az első, kereskedelmi forgalomba került oltás a GlaxoSmithKline Biologicals gyártotta Havrix volt (1992), ezt a Vaqta (1993) (Merck, Sharp & Dohme), az Avaxim (1996) (Sanofi) követte, majd 2002–2006 között kínai oltóanyagok jelentek meg (19).

Több más oltóanyagot inaktivációval állítottak elő (kullancs encephalitis – FSME, 1962), japán encephalitis (1970) (2).

Az oltóanyagoknak hatásuk kifejtéséhez adjuvánsokra van szükségük: az első adjuvánst *Freund Gyula Tamás* (1891–1960) magyar származású amerikai bakteriológus dolgozta ki 1942-ben: tengerimalacokat immunizált lószérum ellen, amelyhez elölt tbc-baktériumokat adott, felerősítve az immunválaszt. Munkájáért Albert Lasker-díjat kapott (ami tudományos berkekben a Nobel-díj előszobájának számít) (20).

Sejtenyésztés

1928-ban sikerült először vírusok tenyésztése veseszövetdarabokon, amelyhez szérumot és szerves sókat adtak. Az 1940-es években a virológusok rájöttek, hogy a kórokozók legyengítése elérhető sorozatos sejtenyésztésbe való átvitelrel is. 1946-ban *John Enders* (1897–1985) Bostonban *Thomas Huckle Weller* (1915–2008) és *Frederick Robbins* (1916–2003) csirke- és egérembrióban, majd humán preputium fibroblasztokban a veszettség- és poliomyelitis-vírus tenyésztését dolgozták ki (Nobel-díj: 1954). Rájöttek, hogy a sorozatos tenyésztéssel olyan vírusmutánsok alakulnak ki, amelyek elvesztik patogenitásukat, de megtartják immunológiai tulajdonságaikat. Munkájuk alapján fejlesztette ki *Albert Bruce Sabin* (1906–1993) lengyel-amerikai mikrobiológus a gyermekbénulás elleni oltást (21), de a kanyaró-, a rubeola-, a mumpsz-, a varicella- és a citomegáliavírus és a HAV elleni oltást is hasonló módon állították elő. A módszert mindmáig alkalmazzák, 1998-ban a hasmenést okozó rotavírus elleni oltást Vero-sejteken (afrikai zöld majom veséjének epithelialis sejtje) állították elő (2).

Virális vektorok

A *vector* a latin *vehere* = *vinni, hordozni, utazni* jelentésű igéből származik, és eredetileg kórokozókat (parazitát) szállító élőlényt jelentett: pl. a cecelég (moszkító) a mállária, dengue láz vektora. A terminust először 1878-ban használta a skót *Sir Patrick Manson* (1844–1922), a trópusi medicina atyja (3). Új értelmezést a molekuláris genetika megjelenésével kapott. A virális vektor olyan módszer, amellyel genetikai anyagot lehet bevinni élő (in vivo) szer-

vekbe vagy sejtenyésztésekbe (in vitro). Az első virális vektorokat az 1970-es években dolgozta *Paul Berg* (1926) (Nobel-díj: 1980), *Herbert Boyer* (1936) és *Stanley Cohen* (1922–2020) (az epidermális növekedési faktor felfedezéséért Nobel-díj: 1986). Kulcsfontosságú volt a reverz transzkriptáz 1970-es felfedezése, amely az mRNS-t bemásolja a DNS-láncba: *Howard Temin* (1934–1994) (Wisconsin Egyetem) és *David Baltimore* (1938) (Massachusetts Institute of Technology) egymástól függetlenül fedezték fel, és munkájukért 1975-ben kaptak Nobel-díjat.

Virális vektorként nem patogén adenovírust használnak. Az első adenovírust 1953-ban fedezte fel *Wallace Prescott Rowe* amerikai virológus (1926–1983) sebészeti eltávolított tonsillákból tenyésztett sejtekben, innen az *adenonév*, a latin *aden = mirigy* szóból (3).

A vírusba/baktériumba bevitt genetikai anyag replikálódik, és az új gének expresszálnak, azok specifikus ellenanyagok termelődéséhez vezetnek. Oltóanyag állati, rovar, növényi vagy gomba eredetű sejtek tenyésztésével is termelhető.

A virális vektor technológiát sikerrel alkalmazták a hepatitis B-vakcina előállításában. Kezdetben a HBs előállítása bonyolult, többlépcsős eljárás volt (a felszíni antigén koncentrációja ammonium-szulfát-precipitációval és -centrifugálással, majd pepszines emésztés után ureaoldatban feloldva, gélzúréssel koncentrálták, formalinnal kezelték és tartósították). Így tiszta HBs-antigént nyertek, amely semmilyen más virális, potenciálisan patogén összetevőt nem tartalmazott (22). Ezt váltotta fel a HBs-antigén szintetizálása *Saccharomyces cerevisiae*-ben, amelyhez promoterként a gombaalkohol dehidrogenázának egy szekvenciáját használták, és ezáltal az antigén ipari méretű szintetizálása vált lehetővé (23). 1986-tól rekombináns HBs-antigént használnak. Az első kombinált HAV+HBV vakcinát 1997-ben állították elő a GlaxoSmithKline Biologicals cégnél: ebben inaktivált HAV és rekombináns HBs található (Twinrix), és az előzetesen használt Havrix (HAV) és Engerix-B (HBV) oltóanyagok kombinációja. Francia adatok szerint az első HBV-ellenes, genetikai módszerrel előállított oltóanyagot 1985-ben a Pasteur Intézetben fejlesztették ki, ebből azonban nem került kereskedelmi forgalomba oltóanyag (24).

Több más eljárás létezik oltóanyagok készítésére: a baktériumok kapszulájában lévő poliszacharidok erős antigének, és fagocitózist váltanak ki; a *Hemophilus influenzae* elleni oltásban kerültek alkalmazásra. A toxoidokat mint acelluláris fehérjéket a diftéria, a tetánusz és a szarvaskórhág megelőzésére használják. Az újraválogatás (reassortment) során két RNS vírus együttes tenyésztésével lehetséges az immunogén szegmentumok kiválogatása és összeillesztése: a hasmenést okozó rotavírus elleni oltás szarvasmarha és emberi vírus összetevőiből készült (2).

Az mRNS-vakcinák

A messenger (hírvivő) ribonukleinsavat a francia ellenállás résztvevője, *François Jacob* (1920–2013) és *Jacques Lucien Monod* (1910–1976), a Pasteur Intézet genetikusai írták le 1960-ban (Nobel-díj: 1965) (1, 3). A felfedezéssel tisztázó-

dott a genetikai információ továbbításának és a fehérjeszintézisnek a mechanizmusa. 1961-ben *Sydney Brenner* (1927–2019) *Jacob* és *Matthew Meselson* (1930) azonosították az mRNS-t mint olyan vegyületet, amely a génekből származó információt továbbítja a riboszómákhoz (3).

Az mRNS gyógyászati alkalmazását előkészítendő évtizedek óta folynak vizsgálatok (25, 26). Oltóanyagként való első sikeres felhasználásáról 1993-ban jelent meg francia szerzőktől közlemény (27).

A DNS-alapú oltóanyagokkal szemben az mRNS előnye, hogy nem jut be a sejtmagba. Ezzel annak lehetősége is kizárt, hogy közvetlenül interakcióba lép a sejtmagban lévő genomiális DNS-sel. Az oltóanyag csupán azt a nukleotidszekvenciát tartalmazza, amely a benne kódolt fehérje szintéziséhez vezet. Az mRNS-szekvencia módosításával bármilyen fehérje kódolható, ami jelentős előny a vakcinák kidolgozásában. Az mRNS néhány nap alatt lebomlik, így nem termelődik ezután a kódolt protein (26).

Az mRNS-vakcinák előállítása több szakaszra osztható: kidolgozásukban kulcsszerepet töltött be a Szolnokon született, Kisújszálláson érettségizett *Karikó Katalin*, aki a Szegeden végzett egyetemi tanulmányai után előbb a philadelphiai Temple University, majd a University of Pennsylvania kutatójaként dolgozott. Életútjával kapcsolatos információk elérhetők az interneten (<https://hu.wikipedia.org/wiki/Karik%C3%B3>). Eredményeit a COVID-érában jelentős sajtóérdeklődés kísérte, már-már celeb státusba emelve; megelőlegették a Nobel-díját is. Kevésbé ismert azonban, mivel járult hozzá az mRNS-oltóanyagok kifejlesztéséhez, így a következőkben azt vázoljuk.

Az mRNS-t in vitro transzkripcióval (IVT) állítják elő, amelyhez DNS-templátot használnak. *Karikó és munkatársai* igazolták, hogy az IVT-vel készített mRNS milyen intracelluláris receptorokat aktivál, amelyek az immunogenitását felelősek. Ezután tanulmányozta a természetben előforduló, módosított nukleozidokkal, IVT során előállított mRNS-t, rámutatva, hogy az nem immunogén (28). A módosított nukleozidokat tartalmazó mRNS-sel, majd a szekvencia további optimalizálásával több fehérje translációját érték el (29, 30). Az IVT során olyan másodlagos termékek is keletkeznek, amelyek szintén felelősek az így készült mRNS immunogenitásáért. Ennek felismerését és kiküszöbölésének módszerét szintén *Karikó és munkatársai* közölték (29). Az mRNS tervezésében az eukarióta sejtekben létező RNS másolatát dolgozzák ki: ennek fontos lépése az mRNS-molekula végének lezárása: ezek a nem lemasolt régiók (UTR), amelyek igen fontosak az mRNS stabilitásának biztosításában, ugyanis megvédik az exonukleázok hatásától. *Karikó* az eritropoetint kódoló mRNS-molekula szintézisét oldotta meg. További eredménye, hogy kidolgozta az mRNS módosításának technikáját a pszeudouridin csatolásával, ezáltal növelve nemcsak a molekula biológiai stabilitását, de translációs képességét is (30, 31).

Hatásuk eléréséhez az mRNS-eknek be kell jutniuk a sejtbe: számos sejtípusban leírták, hogy az mRNS caveolák és lipidcsatornák (ún. tutajok) képződése révén kerül a sejtbe, a folyamatot scavenger receptorok irányítják.

Az mRNS gyógyászati alkalmazásának következő mérföldköve annak a megfelelő szállítóanyagának a felismerése

volt, ami a beadás és a sejtbe való belépés közti úton megvédi az mRNS-t a szervezetben mindenütt jelen lévő ribonukleázoktól, és lehetővé teszi a megfelelő célsejt elérését. Ennek kidolgozásában *Pardi Norbert* biokémikus vállalt jelentős szerepet. A lipid-nanorészecskékkel bejutatott mRNS alkalmazásáról *Karikó Katalinnal* közös közleményükben számoltak be (32). A lipidrészecske felszínére specifikus ligandfelismerő molekulákat lehet felvinni, lehetővé téve a célzott terápiát (31). Ritkán a nanorészecskében lévő polietilén-glikol allergiát válthat ki.

Mivel az mRNS önmaga is rendelkezik immunstimuláló hatással, 2004-ben *Karikó* kimutatta, hogy az mRNS-t felismerik a TLR3 receptorok, beindítva az immunválaszt: ezáltal az mRNS önmaga adjuvánsa lehet (33).

Az RNS alkalmazására vonatkozó biokémiai eljárásait *Karikó* egy munkatársával, *Drew Weismannal* szabadalmaztatta. Az mRNS technológiai klinikai bevezetésére vállalkozást alapítottak. A társaság és az azzal járó szellemi tulajdonjog előbb a Cellscript, majd a Moderna céghez került, ahol azonban nézeteltérés támadt az AstraZeneca cégek közös kutatásával kapcsolatban. 2020-ban, alkalmazva előző kutatási eredményeit, munkatársaival kidolgozta a COVID-19 elleni oltást, amely a Pfizer és BioNTech közös terméke lett (34).

Az mRNS-alapú vakcinák előállítását a COVID-19-járvány jelentősen felgyorsította, de nem hagyható figyelmen kívül, hogy ugyanezzel a módszerrel számos más betegség ellen próbáltak oltást előállítani, és teszteltek állatmodellekben (Zika-, Ebola-vírus, HIV, influenza), valamint több humán kísérlet van folyamatban (HIV, veszettség, influenza, Zika-vírus). mRNS-vakcinát használnak a tumorellenes kezelésben is: több egyetemen, kutatóközpontban tanulmányok folynak, amelyek a myeloma multiplex, a glioblastoma, a pancreascarcinoma, a melanoma, az emlő- és prosztaták, az akut és krónikus leukémiák kezelésére irányulnak.

A jövőben dől el, mennyiben fogják helyettesíteni az mRNS-alapú vakcinák a hagyományos oltóanyagokat, illetve milyen helyre kerülnek a daganatellenes terápiában (35, 36).

A vakcinakutatás adósságai

A több mint 200 éves múlt ellenére a vakcinakutatás adós maradt néhány, világszerte jelentős emésztőszervi fertőző betegség elleni oltóanyag kidolgozásával.

Helicobacter pylori

Közel négy évtizeddel a *H. pylori* felfedezése után (*Barry J. Marshall* és *Robert Warren*, 1982, Nobel-díj: 2005) továbbra is megoldatlan a fertőzés és szövődményeinek megelőzése. A *H. pylori*-fertőzés elleni globális stratégiának 3 összetevője van:

- A köztisztaság és gazdasági fejlődés a fertőzés terjedését akadályozza: ennek tulajdonítható, hogy a fertőzés prevalenciája a fejlett országokban, de hazánkban is csökkenő tendenciát mutat: Csongrád-Csanád megyei felmérés szerint egészséges véradókban az IgG prevalenciája 32% volt, szemben az 1993-ban és 1999-ben mért 63,3 és 62,3%-os gyakorisághoz (37).

- Az eradikációs kezelés a *H. pylori* okozta betegségek morbiditásának csökkenéséhez vezet, de az eradikációs kezelés a fertőzés prevalenciájának csekély, kb. 10%-os csökkenését okozza.

- A *H. pylori* elleni oltás lehetővé tenné a profilaktikus és terápiás immunizációt.

A baktérium felfedezése óta eltelt majdnem 40 évben történtek erőfeszítések hatékony oltóanyagok kifejlesztésére. A *H. pylori*-ellenes oltásról 1990–2021 között 1157 közlemény jelent meg (<https://www.pubmed.ncbi.nih.>, kapcsolódás: 2021. 04. 12.).

Sajnálatos módon azonban az oltóanyagok fejlesztése kis cégeknél történik, a tőkeerős világcégek a vakcina kifejlesztését nem tartják prioritásnak (38). Ezért a legtöbb esetben a kutatások megrekedtek a preklinikai fázisban.

Az oltóanyagok kifejlesztésében azonosították a *H. pylori* azon immunogén molekuláit, amelyek ellen nem toxikus ellenanyagot lehet termelni: ureáz, hő-sokk fehérjék, adhezinek, bakteriális szuperoxid-dizmutáz, CagA protein, vacuolizáló citoxin A, gamma-glutamil-transzpeptidáz. A fejlesztés során alkalmazták a fentebb leírt módszerek többségét. Számos sikeres állatkísérlet történt, de a humán adatok nem biztatóak (38).

2008-ban német csoport rekombináns CagA-, VacA- és neutrofilaktiváló proteint tartalmazó oltóanyaggal sikerült a fertőzést állatokban megelőzni, önkéntesek pedig jól tolerálták az oltást (39), de fázis 1/2 randomizált tanulmányban az oltóanyag nem bizonyult hatásosnak (40). A *H. pylori* rafinált védekező mechanizmusokkal rendelkezik: ezek közül a külső membránján elhelyezkedő GGT erős immunszuppresszív hatású (41).

Svájci–német–holland kutatócsoport GGT + VacA ellenes oltóanyagot dolgozott ki, de a kutatások az I. fázisú vizsgálattal megszakadtak (42).

Kínai munkacsoport rekombináns módszerrel ureáz B alegységet + hőérzékeny enterotoxin B alegységet tartalmazó antigénnel orálisan adható oltóanyagot kísérletezett ki, amely biztonságosnak és immunogénnek tűnt nem fertőzött gyermekekben, de a kutatás a III. fázisban megszakadt (43).

2020-as áttekintés szerint továbbra sincs széles körben alkalmazható profilaktikus vagy kuratív oltóanyag a *H. pylori*-fertőzés megelőzésére/kezelésére, és így a baktérium okozta betegségek megelőzésére sem (44).

Hepatitis C-vírus

A HCV 1989-es felfedezése (*Michael Houghton* és munkatársai, 1989, Nobel-díj: 2020) után a HCV megelőzése sem megoldott, holott világszerte 71 millió, Magyarországon kb. 30 ezer fertőzőképes beteg van. A HCV rendkívüli genetikai, strukturális és virológiai változatossága miatt hatásos oltóanyag kifejlesztése sikertelen maradt (45). Bár a HCV kórlefolyását kedvezően változtatták meg direkt antivirális szerek, ezek nem tették feleslegessé az oltást, mivel a fertőzött betegek többsége tünetmentes, és csak előrehaladott betegség során jut kezeléshez, egy részük rezisztenssé válik, más részük – iv. kábítószer használók, MSM egyének, egészségügyi dolgozók – újrafertőződnek,

mert a sikeres kezelés után nem keletkezik immunitás. A HCV globális kontrollja azt jelenti, hogy a gyógyult HCV-beteg száma magasabb, mint az új fertőzöttek: ez csak kevés országban érhető el. Az oltóanyag kidolgozásának legfőbb akadálya a HCV diverzitása: a 7 genotípus mellett 80 altípus létezik, és az aminosavak szekvenciája csak 15-30%-ban egyezik. A gyakori mutációk további menekülési útvonalat jelentenek az immunválasszal szemben. További nehézség, hogy csak egyetlen HCV-hez hasonló Hepacivírus létezik, amellyel patkányban kísérletes modellt lehet létrehozni, így a kísérleteket csimpánzokon végzik, amely rendkívül drága.

A kutatások egy része a CD4+ és CD8+ T-sejtes immunválasz serkentésére irányul, amely rekombináns virális proteinek (NS3-5) adásával vagy adenovírus vektorba kódolt proteinekkel lehetséges: itt az I. fázisig (önkéntesek) jutottak. A másik kutatási irány a humorális vírusellenes válasz növelése, ehhez a HCV-burkon lévő E1-2 heterodimér fehérjét, elölt HCV-t vagy vírusfehérjék kódját tartalmazó DNS-t lehet használni: az állat- és I. fázisú kísérleteken itt sem jutottak túl. 2021-es amerikai közleményben adenovírusba kódolt, nem strukturális HCV-fehérjéből álló oltással I-II. fázisú tanulmányban az oltóanyag serkentette a T-sejtes választ, csökkentette a HCV RNS-kópiaszámát, biztonságos volt, de nem előzte meg a krónikus HCV-fertőzést (46). Iráni szerzők a HCV core antigénjét kódoló mRNS-oltóanyagon dolgoznak: humán eredmények még itt sincsenek (47). A hatékony HCV-ellenes oltás kidolgozása tehát további kutatásokat igényel, ha el akarjuk érni a 2030-as évekre kitűzött célt, a HCV-fertőzés globális eliminálását.

Clostridioides difficile

A *Clostridium* törzsbe tartozó baktériumokat a 19/20. századfordulón fedezték fel: 1892-ben New Yorkban *William Henry Welch* (1850–1934) a gázgangrénát okozó *C. welchii*, 1892-ben a belga *Émile Pierre Marie Ermengen* (1851–1932) a botulinizmust okozó *C. perfringens* (a *botulus* latinul kolbászt jelent), 1900-ban Louisville-ben *Simon Flexner* (1863–1946) a *C. difficilét* írta le. Nevük a görög kloszter = orsó szóból származik, jelezve formájukat, míg a *difficile* utónév arra utal, hogy a kórokozó nehezen tenyésztendő. A *CD-t* 2016-ban nevezték át *Clostridioides*-re, megkülönböztetésül a többi C-től. A felfedezése idején ritka kórokozó mára az egyik legelterjedtebb nozokomiális fertőzést okozza, az Egyesült Államokban 2011/12-ben évi 453 000, Európában 172,00 eset lépett fel, a mortalitás 9,3% volt (48, 49). A fertőzés egyre gyakoribb előfordulása és a kezelések korlátozott eredményessége (metronidazol → vankomicin → fidaxomicin → széklettranszplantáció → bezlotoxumab monoklonális toxin B antitest) miatt feltevődött a hatékony oltóanyag kidolgozása. Mivel a baktérium fő virulenciátényezője az A és B toxin, a kutatások ez irányban bontakoztak ki, de számos alternatív úton is elindultak. Számos sikertelen előzmény után, az oltóanyagok genetikai úton detoxifikált A és/vagy B toxint tartalmaznak alumínium-hidroxid adjuvánsban, amelyek erősen immunogének és biztonságosak: a Sanofi-Pasteur Intézet oltóanyag II. fázisban sikeres volt, de a III. fázisban

Rövidítések

- ▶ Cag-A = citotoxin-asszociált gén
- ▶ CD = *Clostridium/Clostridioides difficile*
- ▶ CDC = Center for Disease Control, az Egyesült Államok közegészségügyi központja
- ▶ COVID-19 = koronavírus okozta betegség 2019
- ▶ GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz
- ▶ *H. pylori* = *Helicobacter pylori*
- ▶ HAV = hepatitis A vírus
- ▶ HBV = hepatitis B vírus
- ▶ HCV = hepatitis C vírus
- ▶ HIV = humán immundeficiencia vírus
- ▶ HPLC = high pressure liquid chromatography, magas nyomású folyadékkromatográfia
- ▶ IVT = in vitro transzkripció
- ▶ mRNS = messenger ribonukleinsav
- ▶ MRC = Medical Research Council, az angol Orvosi Kutatói Tanács
- ▶ MSM = male having sex with male, férfiak közti szexuális kapcsolat
- ▶ SARS-CoV-2 = súlyos légzőszervi szindrómát okozó 2. típusú koronavírus
- ▶ TLR3 = toll-like receptor 3
- ▶ UTR = untranslated region, nem lemasolt terület
- ▶ Vac A = vacuolizáló citotoxin A
- ▶ VECTOR = Állami Virologiai és Biotechnológiai Központ, Novoszibirszk, Oroszország
- ▶ WHO = Egészségügyi Világszervezet

nem előzte meg a CD-t. A Pfizer oltóanyagában detoxifikált, módosított A és B toxin van, amelyet rekombináns módszerrel állítottak elő; 2020-as, II. fázisú eredményei biztatóak (49). Kísérleti fázisban van az ún. harmadik toxin antigén, amely kevésbé citotoxikus, de a CD kolonizációját segíti elő. Tengerimalacnak egyedül vagy az A/B toxoiddal együtt adták abban a reményben, hogy a baktérium megtelepedését gátolja. A baktérium sejtfalában lévő proteinek és polisacharidok szintén antigénként szolgálhatnak, akárcsak a spórák falában található proteinek: ez utóbbiak azért ígéretesek, mert az ellenanyagok a spórák sérüléséhez és kiürüléséhez vezetnek, még mielőtt elszaporodnak a bélben. Szakértők szerint klinikailag hatékony oltóanyag kb. 5 év múlva várható (48).

Köszönetnyilvánítás

A kézirat szakmai áttekintését és javítását hálásan köszönöm dr. Karikó Katalin professzornőnek és dr. Szabó Gábor Tamás kolléga úrnak (University of Pennsylvania, Philadelphia, Egyesült Államok). Az angol összefoglaló lektorálásáért Douglas Arnott úrnak (EDMF Translations, Budapest), a szövegszerkesztésért Józán Jolánnak jár köszönet.

Irodalom

1. Berche L. Un histoire des microbes. John Libbey Eurotext, Montrouge, 2007; 149–167., 208.
2. Plotkin SA (szerk.) History of vaccine development. Springer, New York, 2011; 1–339.
3. Sebastian A. A Dictionary of the History of Medicine, Parthenon Publishing Group, New York-London, 1999.
4. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present, and future. *Philosophical Trans Roy Soc* 2014; 369: 1–9, doi: 10.1098/rstb. 2013. 0433.
5. Jenner E. An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, a disease, discovered in some of western countries of England particularly in Gloucestershire and known by the name The Cow Pox. Sampson Low, 1789.
6. Boylston A. The origins of vaccination: No inoculation, no vaccination. *J Royal Soc Med* 2013; 106: 395–398.
7. Kiss L. A védhímlőoltás hatósági megszervezése Magyarországon a 19. század első felében – a megyék viszonyulása a közegészségügyi kérdések megoldásához a vakcináció tükrében. *Comm de Hist Artist Med* 2014; 226–229: 109–128.
8. Kapronczay K. Adatok a hímlőoltás magyarországi elterjedéséhez. *Orv Hetil* 2003; 144: 1093–1095.
9. Ledingham JCG. The aetiological importance of the elementary bodies in vaccina and fowl-pox. *Lancet* 1931; 2: 525–526.
10. Thèves C, Biagini P, Cruzéby E. The rediscovery of smallpox. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 210–218.
11. Cann JA, Jahrling PB, Hensley LE, et al. Comparative pathology of smallpox and monkeypox in man and macaques. *J Comp Pathol* 2013; 148: 6–21.
12. Pasteur L. Méthode pour prévenir la rage après morsure. *CR Acad Sci Paris* 1885; 101: 765–772.
13. Calmette A. La vaccination preventive contre la tuberculose par le „BCG”. Masson, Paris, 1927.
14. Theiler M, Smith HH. Effect of prolonged cultivation in vitro upon pathogenicity of yellow fever. *J Exp Med* 1937; 65: 767–786.
15. Pfeiffer R, Kolle W. Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen typhus abdominalis. *Deut Med Wsachr* 1896; 22: 735–737.
16. Wright AE, Semple D. Remarks on vaccination against typhoid fever. *Brit Med J* 1897; 1: 256–259.
17. Hafkine WM. Protective inoculation against plague and cholera. *Brit Med J*, 1899; 1: 35–36.
18. Provost PJ, Hughes JV, Miller WJ et al. An inactivated hepatitis A viral vaccine of cell culture origin. *J Med Virol* 1986, 19: 23–31.
19. Zheng L. Hepatitis A vaccination, Human Vaccines and Immunotherap 2020; 16: 1565–1573.
20. Freund J, McDermott KL. Sensitization to horse serum by means of adjuvants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1942; 49: 548–553.
21. Sabin AB, Hennesen WA, Winsor J. Studies on variants of poliomyelitis virus. I. Experimental segregation and properties of a virulent variant of three immunologic types. *J Exp Med* 1954; 99: 551–576.
22. Hilleman MR, McAleer WJ, Buynak EB, et al. The preparation and safety of hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 1983; Suppl. 1: 3–8.
23. Valenzuela P, Medina A, Rutter WJ et al. Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature* 1982; 298: 347–350.
24. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. Hepatitis B virus. *Nature* 1985; 317: 489–495.
25. Hilleman MR. Recombinant vector vaccines in vaccinology. *Dev Biol Stand* 1994; 82: 3–20.
26. Schlake T, Thess A, Fortin-Mlecsek M, et al. Developing mRNA-vaccine technologies. *RNA Biology* 2012; 9: 1319–1330.
27. Martinon F, Krishan S, Lenzen G et al. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1719–1722.
28. Karikó K, Buckstein M, Ni H, et al. Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 2005; 23: 165–175.
29. Karikó K, Nuzumatsu H, Ludwig J, et al. Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA. *Nucleic Acid Res* 2011; 39: e142.
30. Karikó K, Muramatsu H, Keller JM, et al. Increased erythropoiesis in mice injected with submicrogram quantities of pseudouridine-containing mRNA encoding erythropoietin. *Mol Ther* 2012; 20: 948–953.
31. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* 2008; 16: 1833–1840.
32. Pardi N, Tuiyishime S, Muramatsu H et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *J Control Release* 2015; 217: 345–351.
33. Karikó K, Ni H, Capadoci J et al. mRNA is an endogenous ligand for Toll-like receptor 3. *J Biol Chem* 2004; 279: 12542–50.
34. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1T cell responses. *Nature* 2020; 586: 594–599.
35. Pardi N, Hogan M, Porter FW, et al. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 261–279.
36. Kemenesi G, Jakab F. COVID-19-vakcinák: a gyorsaság tudománya. *Orvostovábbképző Szemle* 2021; 28: 102–104.
37. Bálint L, Tiszai A, Kozák G et al. Epidemiologic characteristics of *Helicobacter pylori* infection in southeast Hungary. *World J Gastroenterol*. 2019; 25: 6365–6372.
38. Sutton P, Boag JM. Status of vaccine research and development for *Helicobacter pylori*. *Vaccine* 2019; 37: 7295–7299.
39. Malfertheiner P, Schultze V, Rosenkranz B et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular *Helicobacter pylori* vaccine in noninfected volunteers: a phase 1 study. *Gastroenterology* 2008; 135: 787–795.
40. Malfertheiner P, Selgrad M, Wex T et al. Efficacy, immunogenicity and safety of a parenteral vaccine against *Helicobacter pylori* in health volunteers challenged with a Cag-positive strain: a randomised, placebo-controlled phase 1/2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 10: 696–707.
41. Wustner S, Anderf F, Wasnisch A, et al. *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transferase contributes to colonization and differential recruitment of T cells during persistence. *Scio Rep* 2017; 7: 13636.
42. Oertli M, Noben M, Emngler D et al. *Helicobacter pylori* γ -glutamyl transpeptidase and vacuolating cytotoxin promote gastric persistence and immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci* 2013; 110: 3047–3052.
43. Zeng M, Mao XH, Li JX et al. Efficacy, safety and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1457–1464.
44. Robinson K, Lehouers P. Review: *Helicobacter*, inflammation, immunology and vaccines. *Helicobacter* 2020; 25: Suppl. 1. e12737.
45. Bailey JR, Barnes E, Cox AL. Approaches, progress and challenges to hepatitis C vaccine development. *Gastroenterology*, 2019; 156: 418–430.
46. Page K, Melia MT, Veenhuis RT et al. Randomized trial of a vaccine regimens to prevent chronic HCV infection. *New Eng J Med* 2021; 384: 541–149.
47. Sharifnia Z, Bandehpour M, Kazemi B. et al. Design and development of modified mRNA encoding core antigen of hepatitis C virus: a possible application in vaccine production. *Iran Biomed J* 2019; 23: 57–67.
48. Riley TV, Lyras D, Douce GR. Status of vaccine research and development for Clostridium difficile. *Vaccine* 2019; 37: 7300–7306.
49. Kitchin N, Remich SA, Peterson J et al. A phase 2 study evaluating the safety, tolerability and immunogenicity of two 3-dose regimens of a Clostridium difficile vaccine in healthy US adults aged 65 to 85 years. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 1–10.



GASTRONEWS

Tekintse meg legfrissebb szakmai anyagainkat!

www.gastronews.olo.hu

Telenutrició-telemedicina a gasztroenterológiai szakellátásban

Schäfer Eszter dr.¹, Molnár Andrea dr., PhD²

¹Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológia

²Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége, Tudományos Bizottság

Correspondence: schafereszter@gmail.com

A COVID-19-járvány gyors és hatékony megoldásokra ösztönözte az egészségügyi ellátó rendszert is. A COVID-19-járványhelyzet alatt is minden beteg számára elérhetővé kell tenni a táplálásterápia lehetőségét, szükség esetén telemedicinán keresztül. Ezért született meg egy egyszerű távoli szűrőmódszer és táplálásterápiás útmutatás, amely adaptálható telemedicinális konzultációra és más digitális platformokra egyaránt.

KULCSSZAVAK: telemedicina, telenutrició, távoli táplálásterápiás szűrőmódszer, táplálásterápia

Telenutrition-telemedicine in gastroenterology specialist care

The COVID-19 pandemic require fast and efficient adaptations of the healthcare system. It is vital that every patient has access to nutritional care as a part of primary healthcare services, even if social distancing measures are adopted. Therefore, a simple remote nutritional screening tool and practical guidance was adapted for nutritional care in primary practice, and their implementation into telemedicine processes and digital platforms suitable for healthcare providers.

KEYWORDS: telemedicina, telenutrition, nutritional screening, nutritional care

Bevezetés

A COVID-19-járvány kapcsán jelentős fókuszot kapott a telemedicinális újítások általános használata, akármilyen hihetetlen, ebből a táplálásterápia sem maradt ki. Az elkövetkező néhány percben ezt szeretném bemutatni, hogy milyen segítség áll e téren a rendelkezésünkre a távoli táplálásterápiás konzultáció és gondozás során. A COVID-19-járványhelyzet sok helyen megnehezítette vagy akár lehetetlenné tette a beteg és szakorvosok közötti személyes konzultációt. Egy 2020-as, az első COVID-19-hullám alatt készült tanulmány eredményei szerint a személyes konzultáció az előző évi 80%-os arányról a járványidőszakban 7%-ra csökkent.

Telemedicina előnyei

Lehetőséget biztosít a betegek számára, hogy kezelőorvosukkal, szakorvosokkal egyeztethessenek, a hospitalizációt, további kivizsgálást, kezelést igénylő betegek

időben megkaphassák az adekvát ellátásukat. Sok esetben ez költséghatékony is, hiszen krónikus betegek esetén ezáltal akár elkerülhető vagy rövidíthető a kórházi kezelés. A betegek elégedettek lesznek, számukra a kórházba utazás elkerülésével időt és stresszt spórolunk. A telemedicinával szemben mindannyiunknak számos félelme és nehézsége is van, volt. A páciensek egy része komolyan tart az egészségügy digitalizációjától abból a szempontból, hogy elvesznek a személyes találkozások és az ezek során érzett empátia. Az eddig kiépített törekeny bizalmi ellátó-beteg viszonyt súlyosan károsíthatja a távollátás, de megfelelő kommunikációval és jól felkészített munkatársakkal ez pozitív irányba is elmozdulhat. Egy 2020. áprilisi kormányrendelet értelmében több szakterület is zöld utat kapott a telemedicinális platformok használatára, amelyben az orvosokon kívül a dietetikusok bevonását, oktatását is motíválni szeretnék volna. Az OENO-kódokat az 1. táblázat tartalmazza.

Kinek van szüksége táplálásterápiára a COVID-19-éra idején?

A nem COVID-19-es krónikus betegek ellátása, gondozása továbbra is fontos feladata a gasztroenterológiai szakambulanciáknak, így a gondozott betegek (pl. májbeteg, IBD-s betegek, daganatos betegek, cöliákiás betegek) ismételt szűrése és azzal a birtokunkban a táplálásterápiájuk módosítása elengedhetetlen. Nem COVID-19-es akut betegek is rendszeresen érkeznek az ambulanciákra, pl. frissen diagnosztizált gyulladásos bélbeteg, májbeteg, daganatos betegek, akiknél malnutrició figyelhető meg, és táplálásterápiára szorulnak. Új betegcsoportot jelentenek a COVID-19-es betegek, mind az enyhe, mind a súlyos kórlefolysúagnál gyorsan kialakulhat izomatrófia, izomerő- és funkcióvesztés, idős betegek esetén akár már 10 napos fekvés esetén is. Irodalmi adatok szerint minden 5., kórházi felvételre szoruló betegnél lépett fel súlyos testsúlyvesztés, a betegek 73%-a nagy rizikójú volt sarcopenia kialakulása szempontjából. Szinte minden betegnél legalább egy olyan tünet jelentkezik, amely hatással van a táplálkozásra, a leggyakoribbak az étvágytalanság, a korai teltségérzés, az ízérzésvizavar és az ízvesztés. A táplálkozással összefüggő panaszok még a kórházi hazamenetel után is tartósan fennállnak, mégis csak a betegek kis részének volt lehetősége táplálásterápiás szűrésre és kezelésre (5). Gondozásunk célja, hogy a COVID-19-éra alatt is minden beteg hozzájuthasson a táplálásterápiához, ha személyes konzultáció nemkívánatos vagy nem elérhető, legalább a telemedicina platformjain keresztül: háziorvosnál, szakorvosnál, dietetikusnál. Ezzel a céllal született meg két validált módszer: a MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) és a SARC-F (5 elemes kérdőív, Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls) kombinálásával, telemedicinális adaptálásával az R-MAPP (Remote-Malnutrition App. az eredeti rövidítés, de a széles körű alkalmazhatóságát fejezi ki egy másik némenklatúra, az Remote-Malnutrition in the Primary Practice) (4).

R-MAPP

Az ún. R-MAPP-vizsgálat két szakmai részből áll: egyrészt a mindenki számára ismert, univerzális malnutrició-kérdőív a MUST kérdőív kitöltésével kezdődik. Második lépésben pedig egy 5 komponensű kérdőív segít a sarcopenia diagnosztizálásában. Ezt megelőzi a felkészülés a konzultációra, az anamnézis áttekintése, különös tekintettel azokra a betegségekre, állapotokra, amelyek növelik a malnutrició és a sarcopenia kialakulásának kockázatát, pl. COVID-19, cukorbetegség, gyulladásos bélbetegség, krónikus tüdőbetegségek, stroke, intenzív osztályos kezelés utáni állapot, krónikus vese- és májbetegség, sebek jelenléte vagy túlsúly. A polimorbiditás felmérése, műtétek, különösen gasztrointesztinális traktus műtéteinek ismerete, ételallergiák, intoleranciák megismerése szintén elengedhetetlen a sikeres konzultációhoz (5).

A MUST egy ötlépcsős, felnőttek tápláltsági állapotát szűrő módszer, amely segítséget nyújt a tápláltsági állapot

1. táblázat: Új OENO-kódok, a telemedicina integrálása a mindennapi klinikai gyakorlatban

	A	B
	OENO-kód	Egészségügyi eljárás
1.	11302	Kontrollvizsgálat, kozílium a rendelőn kívül vagy telemedicina keretében
2.	12074	EEG telemetriával
3.	12604	EKG telemetriával
4.	12607	Transztelefonikus EKG alkalmazása akut kardiális kórképekben
5.	12608	Transztelefonikus EKG alkalmazása posztoperatív kardiális kórképekben
6.	12609	Transztelefonikus EKG elektív esetekben
7.	12610	EKG nyelőcsőelektróddal
8.	12611	Transztelefonikus EKG alkalmazása akut kardiális kórképekben mentési feladatok ellátása során
9.	29004	Vastagbélvizsgálat során telepatológiával küldött minta előkészítése és küldése
10.	29005	Vastagbélvizsgálat során telepatológiával küldött minta értékelése
11.	29006	Kiegészítő pontszám vastagbélvizsgálat keretében történő másodszakvélemény kiadása esetén
12.	31060	Teleradiographia dentális
13.	89614	Fájásmonitorizálás és számítógépes értékelése/ eset
14.	96003	Dokumentált pszichiátriai tanácsadás telefonon

felméréséhez, egységes értékelést tesz lehetővé, és kezelési irányelveket javasol. A MUST-pontszám kiszámítását és értékelését az 1. ábra mutatja be.

Az R-MAPP második részét a SARC-F sarcopeniaszűrés jelenti. Sarcopeniának az életkorral összefüggő izomerőleépülést nevezzük. A sarcopenia diagnózisa mindennapi klinikai gyakorlatban is az izomerő, az izomtömeg és az izomfunkció értékelésén alapul. Ehhez időigényes, komplex funkcionális tesztekre, illetve költséges műszeres vizsgálatokra lehet szükségünk, ezért is volt sürgető egy egyszerű és gyors, szűrésre alkalmas eszköz hitelesítése. *Malmström és munkatársai* e célból fejlesztették ki ezt az ötkérdéses mérőeszközt (1).

A kérdésekre pontszámmal súlyozott válaszok adhatók az 1. ábrán bemutatott paraméterek vonatkozásában. Az eredeti változat mérései azt mutatták, hogy 4 vagy ennél több pont igen nagy valószínűséggel már fennálló sarcopeniát jelez. A kérdőívet eddig számos nyelvi és kulturális közegben validálták, a felvetített tanulmány célja a

1. ábra: R-MAPP protokoll a távoli táplálásterápiás konzultáció és gondozás során*

*A kérdőív jelenleg tesztelés alatt. A magyar gyakorlatra történő adaptációját lektorálta: dr. Molnár Andrea, és dr. Schäfer Eszter.

Távoli táplálásterápiás konzultáció és gondozás

A telenutríció-telemedicina keretein belüli, családorvosi és szakorvosi ellátás során, a kóros tápláltsági állapotok (malnutrició és szarkopénia) szűrésére és orvosi felügyeletet igénylő táplálásterápiával történő kezelésére és gondozására.

1. Felkészülés a konzultációra A diagnosztizált betegségek/diagnózisok: adózandók!

COVID-19 cukorbetegség tumor IBD COPD stroke post-ITO

krónikus vesebetegség krónikus májbetegség krónikus sebek egyéb krónikus betegségek obezitás frailty (esetleges szindróma)

Egyéb betegségek jelenléte: _____ Multimorbiditás fennállása: Igen nem

Mólmétek (különös tekintettel a GI-rendszer érintő mólmétekre): _____

Ételallergiák/ételtoleranciák: _____

2. A távoli kapcsolatfelvétel minőségének ellenőrzése, a beteg személyének, tartózkodási helyének beazonosítása

KÉP/HANG MINŐSÉG ELLENŐRZÉSE: Jól hallható/ látható vagyok? Igen nem

BETEG SZEMÉLYÉNEK BEAZONOSÍTÁSA: Neve? Születési ideje?

TARTÓZKODÁSI HELYÉNEK BEAZONOSÍTÁSA: Hol tartózkodik most? Az otthonában? Idősek otthonában? Kórházban? Egyéb: _____

3. Vizsgálat

Malnutrició rizikójának szűrése, MUST módszerrel

1. Testtömegre, BMI-re vonatkozó kérdések MUST PONT

Általában a testtömeg: _____ [kg] Testmagasság: _____ [cm]

Jelenlegi testtömeg: _____ [kg] Jelenlegi BMI: _____ [kg/m²]

BMI > 20,0 [kg/m²] ± 10 kg/m² eltéréssel: 0

BMI = 18,5-20,0 [kg/m²]: 1

BMI < 18,5 [kg/m²]: 2

2. Nem tervezett testtömegvesztésre vonatkozó kérdések

Volt ekkortól függetlenül testtömegvesztése az elmúlt 3-6 hónapban?

Ha igen, akkor hány kg? _____ [kg]

< 5% testtömegvesztés: 0

5-10% testtömegvesztés: 1

> 10% testtömegvesztés: 2

3. Az aktuális betegség(ek) tápanyagfelvételt befolyásoló hatására vonatkozó kérdések

Képes elfogyasztani azt az étel és ital mennyiséget, amit betegsége előt?

Húzza alá a megfelelő! **IGEN NEM**

Ha nem, akkor milyen mennyiséget képes elfogyasztani a régi adagokhoz képest?

Húzza alá a megfelelő! Kb. 75%-át; kb. 50%-át; kb. 25%-át.

Tapasztal tapasztalási nehézséget? Húzza alá a megfelelő! **IGEN NEM**

Tapasztal nyelési nehézséget? Húzza alá a megfelelő! **IGEN NEM**

Értékeli ki, hogy az elkövetkező 6 napon az akut betegség hatására a páciens mennyit képes táplálkozni és értékelje azt az alábbiak szerint:

képes megfelelően táplálkozni: 0

akut betegség miatt a beteg előre láthatóan 5 napig nem képes táplálkozni: 2

Szarkopénia rizikójának szűrése, SARC-F kérdőíves módszerrel

1. zömörökre vonatkozó kérdések

Mekkora nehézséget okoz Önnek egy körülbelül 5 kilogramm súlyú csomag felemelése? 0 nem okoz nehézséget 1 közepes nehézséget okoz 2 nagy nehézséget okoz / nem vagyok képes rá

2. Járási nehézségre vonatkozó kérdések

Mekkora nehézséget okoz Önnek kizárkálni a lakásban/házba? 0 nem okoz nehézséget 1 közepes nehézséget okoz 2 nagy nehézséget okoz / nem vagyok képes rá

3. A székről való felállásra vonatkozó kérdések

Mekkora nehézséget okoz Önnek felállni egy székről vagy felkelni az ágyból? 0 nem okoz nehézséget 1 közepes nehézséget okoz 2 nagy nehézséget okoz / nem vagyok képes rá

4. A lépcsőzésre vonatkozó kérdések

Mekkora nehézséget okoz Önnek felmenni 10 lépcsőfokon? 0 nem okoz nehézséget 1 közepes nehézséget okoz 2 nagy nehézséget okoz / nem vagyok képes rá

5. Esésekre vonatkozó kérdések

Hányszor esett el Ön az elmúlt évben? 0 egy-szer sem 1 1-3 alkalommal 2 ≥ 4 alkalommal

MUST ÉRTÉKELÉSE

Adja össze a kapott pontokat, és értékelje az alábbiak alapján:

0 pont alacsony rizikó (teszt: rendszeres ismétlés)

1 pont közepes rizikó (teszt: megfigyelés)

≥ 2 pont magas rizikó (teszt: kezelés szükséges)

SARC-F ÉRTÉKELÉSE

Adja össze a kapott pontokat, és értékelje az alábbiak alapján:

0 pont alacsony rizikó (teszt: rendszeres ismétlés)

≥ 4 pont valószínűsíthető a szarkopénia (teszt: kezelés szükséges)

4. Értékelés ÖSSZEHOZT EREDMÉNY:

MUST pontszám ≥ 1 pont vagy/és „SARC-F” pontszám < 4 pont

Teszt: megfigyelés és a szűrés ismétlése

MUST pontszám > 2 pont vagy/és „SARC-F” pontszám ≥ 4 pont

Teszt: kezelés speciális gyógyászati célra szánt ételmiszerrel. Amennyiben már fogyaszt a beteg ilyen terméket, akkor a terápiaúság ellenőrzése, illetve, ha nem elég hatékony a kezelés akkor a terápiaúság módosítás vagy másik termék elrendelése. Szükség esetén dietetikus konzultáció.

5. Intervenció

ENERGIA:	FEHÉRJE:	MIKROTÁNYAG:	EGYÉB SPECIÁLIS TÁNYAGSZÜKSÉGLET:
25-30 kcal/kg	> 1g/ ttkg	a napi ajánlás szerint	<input type="radio"/> arginin, cink, magas C-vitamin <input type="radio"/> glutamin hiány esetén: glutamin <input type="radio"/> IBD esetén: TGF-β2-et tartalmazó termék
<input type="text"/> Eltérő igény:	<input type="text"/> Eltérő igény:	<input type="text"/> Eltérő igény:	

Határozza meg, hogy milyen terméket javasol

Általános rendelkezésű, normál energia és kiegyensúlyozott tápanyag tartalmú termék javasolt

Általános rendelkezésű, magas energia és magas tápanyag tartalmú termék javasolt napi kis volumenben.

Módosított tápanyag tartalmú termék javasoltak, pl. magas energia és magas fehérje tartalmú termék vagy peptid alapú termék vagy aminosav alapú termék

Betegség specifikus termékek
 Cukorbetegségnek kifejlesztett termékek: normál energia és tápanyagtartalmú vagy magas energia és magas fehérje tartalmú
 egyéb betegség specifikus termék javasolt: krónikus sebeknél, dízsfájásnál, vesebetegség, dialízis vesebetegség, májbetegség, tüdőbetegség, műtét előtti szénhidrát raktárak feltöltésére, tápanyag modulok stb.

A termék(ek) megnevezése: _____ A terápiaúság hossza javaslat: _____

A napi adag(ok) meghatározása: _____ Kontrollvizsgálat időpontja: _____

A kérdőív a következő irodalom alapján készült:

- Krzniaric Ž, et al. A simple remote nutritional screening tool and practical guidance for nutritional care in primary practice during the COVID-19 pandemic. Clin Nutr. 2020; 39(7): 1983–1987.
- Gasparik AI, et al. A SARC-F sarcopeniaszűrő kérdőív magyar változatának értékelése. Orv Hetil. 2020; 161(47): 2000–2005.
- Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a kórházi, az egészségügyi ápolási otthonokban és az otthoni ellátásra

szoruló felnőtt betegek tápláltsági állapotának felmérése és a tápláltsági zavarok táplálásterápiával történő kezeléséről. Egészségügyi Közlöny. 2016; 65(22): 3772–3791.

- www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines
- www.pharmindex-online.hu/termekkereso/kereses
- www.neak.gov.hu//data/cms1028804/EU_kiemelt_tamogatasi_lista_2021_05_01.pdf

76

Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology
Volume 7, Issue 2 / June 2021

magyar fordítás pszichometriai érvényesítése és szűrés alkalmasságának értékelése volt (2, 3).

COVID-19-fertőzésen átesett betegen intubált állapot után mindenképpen érdemes rákérdezni a dysphagiára, ez idősebb betegekben akár további 3 hétig problémát okozhat. Elsősorban idős betegekben számolnunk kell nyitott sebek, felfekvés esetén nagyobb energiaszükségletre, amely akár a napi 30-40 kcal/tskg-ot is elérheti. Ezekben az esetekben a fokozott fehérjebevitel mellett figyelniük kell pl. arginin, glutamin, C-vitamin stb. bevitelére is.

Konklúzió

A COVID-19-pandémia alatt a WHO is elsődleges konzultációs csatornaként a telemedicinát javasolta. Az R-MAPP egy egyszerű, validált szűrőmódszer a táplálásterápiára szoruló kiválasztásában, segítséget nyújt abban, hogy a táplálásterápia a beteg igényeihez igazítható legyen. A szűrőmódszer talán legnagyobb előnye és haszna, hogy ugyan a COVID-19-érában született, de a járványhelyzet elmúltával is érvényes, és széles körben alkalmazható.

Irodalom

1. Barbosa-Silva TG, Menezes AM, Bielemann RM, et al. Grupo de Estudos em Composição Corporal e Nutrição (COCONUT). Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice. *J Am Med Dir Assoc.* 2016 Dec 1; 17(12): 1136–1141. doi: 10.1016/j.jamda.2016.08.004.
2. Gasparik AI, Demián MB, Pascanu IM, et al. A SARC-F sarcopeniaszűrő kérdőív magyar változatának értékelése, *Orvosi Hetilap*, 2020; 161(47): 2000–2005. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31932>
3. Gyórfy Zs, Békási S, Szathmári-Mészáros N, et al. A telemedicina le-

hetőségei a COVID-19-pandémia kapcsán a nemzetközi és a magyarországi tapasztalatok és ajánlások tükrében. *Orvosi Hetilap*, 2020; 161(24): 983–992. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31873>

4. Krznarić K, Bender DV, Laviano A, et al. A simple remote nutritional screening tool and practical guidance for nutritional care in primary practice during the COVID-19 pandemic. *Clin Nutr.* 2020 Jul; 39(7): 1983–1987. doi: 10.1016/j.clnu.2020.05.006.
5. Nicolette J, Wierdsma A, Hinke M, et al. Poor nutritional status, risk of sarcopenia and nutrition related complaints are prevalent in COVID-19 patients during and after hospital admission *Clin. Nutr.* 2021 March; <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.03.021>.

HELYREIGAZÍTÁS

Az előző számunkban megjelent, **A famotidin szerepe a COVID-19-fertőzés kezelésében** című cikk 41. oldal 2. hasáb utolsó bekezdését az alábbiakban közöljük teljes terjedelmében:

Egy részletes tanulmányban *Yuan és munkatársai* azt találták, hogy a ranitidin-bizmut-citrát gátolta a SARS-CoV-2 replikációját a Vero E6 és a Caco-2 sejtvonalakon, valamint jól gátolta a SARS-CoV-2 helicase (nsp13) aktivitását is. Szíriai aranyhőrcsög modellben a ranitidin-bizmut-citrát szintén gátolta a vírus szaporodását, ami a felső és alsó légutak vírusterhelésének csökkenését eredményezte, és csökkentette a vírusos tüdőgyulladás kiterjedését is (13)!

A hibáért olvasóink szíves elnézését kérjük.

Malignus májelhváltozás képeben megjelenő alveolaris echinococcosis három eset bemutatása kapcsán

Haragh A.¹, Magyarosi D.¹, Pap Á.¹, Káposztás Z.², Bajzik G.³, Czoma V.⁴, Csulak E.², Szinku Z.¹, Dezsényi B.⁵, Tóth Z.⁶, Hunyady B.¹

¹Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár, Gasztroenterológiai Osztály, ²Sebészeti Osztály, ³Radiológiai Osztály, ⁴Pathológiai Osztály, ⁵Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Infektológiai Osztály, ⁶Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központ

Correspondence: attilaharagh@gmail.com

A gócos májbetegségek differenciáldiagnosztikája az egyre megbízhatóbb képalkotó vizsgáló módszerek és szövettani lehetőségek ellenére napjainkban sem minden esetben 100%-os hatékonyságú. Különösen így van ez egyes ritka betegségek, mint az alveolaris echinococcosis esetében. Az *Echinococcus multilocularis* által okozott parazitás megbetegedés típusosan nehezen differenciálható, gyakran daganatszerű viselkedést mutató gócos májbetegséget okoz, amelynek – különösen előrehaladott betegség esetén – a prognózisa éppen olyan kedvezőtlen, mint a rosszindulatú primer vagy szekunder májdaganatoknak. A szerzők három esetet mutatnak be, hangsúlyozva, hogy csak a betegség korai felismerése és megfelelő kezelése esetén van reális esély a gyógyulásra, hosszú távú túlélésre.

KULCSSZAVAK: albendazol, alveolaris echinococcosis, *Echinococcus*, májdaganat.

Alveolar echinococcosis in the form of malignant liver changes in connection with the presentation of three cases

Despite new, enhanced imaging techniques and histology methods, differential diagnosis of nodular liver lesions is still not 100 percent perfect – especially in case of rare diseases, like alveolar echinococcosis. The parasite *Echinococcus multilocularis* may generate difficult to diagnose, tumor-like focal lesions in the liver – with poor prognosis in advanced cases, comparable with primary or secondary liver malignancies. Three cases of alveolar echinococcosis are demonstrated in this paper, underlining, that only early diagnosis and adequate therapy may result in complete cure with long-term survival.

KEYWORDS: albendazol, alveolar echinococcosis, *Echinococcus*, liver tumor

Bevezetés

A gócos májbetegségek differenciáldiagnosztikája gyakran jelent nehézséget a folyamatosan fejlődő képalkotó diagnosztika és hisztológiai módszerek ellenére is. Különösen igaz ez olyan ritka betegségek esetében, amelyekre a sokkal gyakoribb lehetőségek mellett nem, vagy csak későn gondolunk. Ilyen helyzetet jelenthet az alveolaris echinococcosis (AE) is. Az echinococcosis parazitás megbetegedés. Emberben az *Echinococcus* (*E.*) *granulosus* a cisztikus echinococcosist

(hydatid ciszta), az *E. vogeli* és az *E. oligarthrus* a policisztás echinococcosist, az *E. multilocularis* az alveolaris echinococcosist (AE) okozza. Utóbbi Alaszka, Kanada, Japán, Oroszország, Nyugat-Európa mellett Közép-Európában is növekvő számban fordul elő. Klinikai jelentőségét a megbetegedések emelkedő száma mellett a nehéz felismerhetőség és a megfelelő kezelés ellenére sem jó prognózis adja. Magyarországon az első felismert esetet 2008-ban írták le (1). A kórkép általános ismertetése mellett a közleményben három esetünket mutatjuk be.

Echinococcus-fertőzések általános jellemzői

A kutyafélék, leggyakrabban a fertőzött rókák vékonybélben élősködő 1,0-3,5 mm nagyságú, közvetett fejlődésű *E. multilocularis* metacestoda alakja okozza az emberi megbetegedést. Végleges gazdája a kutyafélék és a macska. Köztigazdák a hörcsög, az egér, a mókusfélék és az ember. Egyrészt a rókák egyedszámának jelentős növekedése (veszettség elleni vakcinálás nyomán), másrészt urbanizációjuk az emberi fertőzés gyakoribbá válását eredményezte. Európában özfajként megjelenő aranszakalok elszaporodása Magyarország déli részén – elsősorban Somogy megyében – fontos tényező a betegség fokozott terjedésében. A kontaminált ételek és ivóvíz fogyasztásával, valamint háziállatok szőrzetéről kerülhet be a kórokozó az emberi tápcsatornába. Az inkubációs idő 10-15 év. A peték az emberben mint köztigazdában oncospherákká alakulnak, és a bél mucosáján áthatolva jutnak el különböző szervekbe. Az esetek 90%-ában a májban alakul ki a lárvákat tartalmazó cisztózus elváltozás, amely infiltratív/destruktív növekedéssel különböző szövődményeket okozhat (1. táblázat) (2, 3). A lárvák a környező szerveken is megtelepedhetnek, és távoli „metasztázisokat” adhatnak a tüdőben, agyban, csontokban, lépben, vesében, valamint nyirokcsomókban (együtt az esetek kb. 10%-a). A betegség kiterjedése a PNM beosztás alapján sorolható be (2. táblázat) (3). Lassú kialakulása miatt sokszor előrehaladott állapotban diagnosztizálják – ekkor malignus tumorhoz hasonló klinikai képet mutathat.

Alveolaris echinococcosis diagnosztikája

A malignus májváltozások képében megjelenő AE jelentős differenciáldiagnosztikai nehézséget okoz. A diagnózis felállítása során fontos az anamnézis (benne a fertőzésforrás azonosítása), a klinikai kép, a laboratóriumi és radiológiai vizsgálatok eredménye, valamint a szövettan.

1. táblázat: Az alveolaris echinococcosis szövődményei

a)	Cholangitis
b)	Obstruktív icterus
c)	Intrahepaticus cholelithiasis
d)	Sepsis
e)	Portalis hypertensio, oesophagus varicositas, varixvérzés
f)	Vena portae thrombosis, <i>Budd–Chiari-szindróma</i> , vena cava inferior thrombosis
g)	Amyloidosis
h)	Immuncomplex-asszociált glomerulonephritis
i)	Metasztázis
j)	Heveny vagy „acute on chronic” májelégtelenség
k)	Bronchobiliaris fistula
l)	Neurológiai tünetek

Utóbbi tekinthető aranyszandardnak a diagnosztikában. A tüneteket, fizikális jeleket és a vizsgálati eredményeket befolyásolja a folyamat kiterjedtsége/előrehaladottsága és szövődményei (1. és 2. táblázat). A diagnózis felállításához alapvetően az alábbi négyből legalább 2 kritériumnak kell teljesülnie: 1. jellemző radiológiai kép; 2. specifikus szerológiai vizsgálat pozitivitása; 3. pozitív hisztológiai vizsgálat (5. ábra); 4. pozitív PCR-vizsgálat. A pozitív hisztológia az AE betegséget, a pozitív rtPCR az aktív *E. multilocularis*-fertőzést önmagában is bizonyítja (3, 4).

Tünetek

Gyakran tünetmentes, ilyenkor más okból végzett vizsgálatok vetik fel a gyanút. Előrehaladott esetben májbetegség, malignus betegség tünetei: testsúlycsökkenés, epigasztriális fájdalom, láz, rossz közérzet, bőrvizketés, sárgaság, ascites, véralvadási zavar tünetei, tudatzavar. Tüdőérintettség (transdiaphragmaticus terjedés következtében): mellkasi fájdalom, köhögés, nehézlégzés, haemoptoe. Központi idegrendszeri érintettség: intracranialis nyomásfokozódás tünetei, fejfájás, ataxia, hemiparesis, szédülés, hányás, dysarthria, afázia.

Fizikális vizsgálat

Sokszor nincs fizikális eltérés. Előrehaladott esetben icterus, ascites, jobb oldali pleurális folyadék, hepatomegalia, tapintható hasi terime, tapintható rezisztencia a máj felszínén.

2. táblázat: Az alveolaris echinococcosis WHO szerinti PNM beosztása

Stádium	P	N	M
I.	P1	N0	M0
II.	P2	N0	M0
III.a	P3	N0	M0
III.b	P1–3	N1	M0
	P4	N0	M0
IV.	P4	N1	M0
	Bármely P	Bármely N	M1

P	Primer lézió hepaticus lokalizációja
PX	Primer lézió nem állapítható meg
P0	Lézió nem azonosítható a májban
P1	Perifériás lézió a perifériás erek és epeutak érintettségével
P2	Centrális lézió a perifériás erek és epeutak érintettségével 1 májleányban
P3	Centrális lézió a hilaris erek és epeutak érintettségével 2 májleányban és/vagy 2 hepaticus véna érintettségével
P4	Bármilyen lézió, amely ráterjed a vena portaera, a vena cava inferiorra vagy hepaticus artériákra és az epeúti ágrendszerre
N	A szomszédos szövetekre és szervekre történő extrahepaticus terjedés
NX	Nem ismerhető fel
N0	Nincs regionális terjedés
N1	Regionális terjedés a szomszédos szervekre
M	Távoli metastázis jelenléte vagy hiánya
MX	Nem ismerhető fel
M0	Nincs metastázis
M1	Metasztázis jelenléte

1. ábra: Alveolaris echinococcosis májléziók Kodama szerinti MRI-morfológiai osztályozása



Laboratóriumi vizsgálatok

Eosinophilia (az esetek 40%-ában), leukocytosis, CRP, az alfa- és a gamma-globulin szaporulata, GOT, GPT, GGT, ALP, a szérumbilirubin (direkt) emelkedése. Szerológia: ELISA, indirekt hemagglutináció, megerősítő Western-blot vizsgálat. A rutin-szerológia csak csoportdiagnózist ad. AE-specifikus szerológiai lehetőségek: tisztított Em2 antigén, rekombináns Em18 antigén, rekombináns Em11/3-10 antigén, AE13 antigén, anti-Em2 antitest. A szerológiai vizsgálatok nem tesznek különbséget a zajló és lezajlott (inaktív) fertőzés között. Specifikusan diagnosztikus lehetőség az rtPCR, amelynek pozitivitása önmagában is aktív fertőzöttséget igazol (4–7).

Képalkotó vizsgálatok

Hasi ultrahang, CT, MR, kontrasztanyagot UH (CEUS), diffúziósúlyozott máj-MR, MR-spektroszkópia, PET-CT, tüdőérintettség esetén mellkasröntgen és -CT, agyi érintettség esetén koponya-MR, illetve ezek kombinációja jön szóba. A PNM beosztás megállapítása céljából a mellkas-has CT-vizsgálat az elsőként választandó radiológiai eljárás. A WHO-IWGE munkacsoportjának ajánlásába bekerült a PET CT/MR technika a parazitás folyamat aktivitásának/viabilitásának felmérésére (8, 9). A képalkotó modalitások – tekintettel arra, hogy a folyamat számos esetben infiltratív – tumorra jellemző képet mutathatnak. Az AE góccok többségben széli/többgócú FDG-felvétellel ábrázolódnak, centrálisaktivitás-defektus mellett, de ritkán nem dúsító vagy centrálisan halmozó lézió formájában is megjelenhetnek. Mivel az FDG-halmozás nem specifikus Echinococcusra, az FDG PET/CT nem alkalmazható önállóan primer diagnosztikus módszerként, ugyanakkor igazolt folyamat követésére kiváló. Radikális sebészeti beavatkozást megelőzően az extrahepaticus szóródás kimutatására is alkalmas lehet, illetve az operált területen a korai relapszus kimutatásának érzékeny módszere.

Szöveti vizsgálat

Önmagában is verifikáló értékű. A szövetmintából az EM2/G11 immunhisztokémiával az E. multilocularis specifikusan meghatározható (6).

Differenciáldiagnózis

Elsősorban primer és szekunder tumoroktól, más, májban megjelenő gócos vagy granulomatosis betegségektől szükséges megkülönböztetni. Emellett a tüdőben a We-

gener-granulomatosis és a sarcoidosis, a csontokban és a lágy szövetekben a tuberkulózis jönnek szóba differenciáldiagnosztikai szempontból.

A Kodama morfológiai klasszifikáció (1. ábra) szerinti differenciáldiagnosztika:

- 1. típus: cystadenoma hepatis és Caroli-betegség.
- 2-3 típus: cystadenoma, cystadenocarcinoma, perifériás adenocarcinoma.
- 4. típus: szolid megjelenés, elsődleges májtumorok.
- 5. típus: májciszta, hydatid májciszta, májtályog (3).

Kezelési stratégia

Amennyiben technikailag és klinikailag lehetséges, albandazol-előkezelés után radikális sebészeti beavatkozás szükséges (2). A folyamat stádiuma alapján javasolt a műtéti ellátás megtervezése (2. táblázat). Számos esetben a folyamat már nem operálható. Nem operábilis esetekben albandazolkezelés jön szóba. A nem radikális (részleges) eltávolítás növelheti az albandazolkezelés hatékonyságát és a stabil klinikai állapot elérését. A korai diagnózis fontos tényező a betegség kimenetele szempontjából. Számos esetben a sebészi és gyógyszeres kezelés együtt sem eredményes.

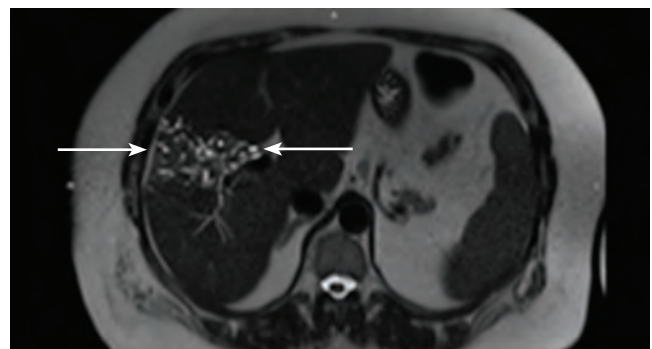
Szövődmények (1. táblázat) megjelenése esetén perkután és/vagy endoszkópos eljárások jönnek szóba. Progrediáló icterus és cholangitis esetén az epeúti elzáródás megoldására sztentimplantáció (ERCP vagy PTD), májtályog vagy subphrenicus tályog esetén perkután drenázs, Budd-Chiari-szindróma és következményes vena cava inferior vagy vena portae thrombosis esetén perkután sztentimplantáció. Portalis hipertónia esetén gyógyszeres kezelés, varixvézés kezelésére endoszkópos ellátás.

Esetbemutatók

1. eset

Első észlelés. 59 éves nőbeteg. Kórelőzményben hipertónia, cukorbetegség, in situ melanoma műtéti eltávolítása szerepel. Követése során az UH (2016-ban) epeutakat tartalmazó májgócot írt le, amely növekedést mutatott. Hasi MR: lásd

2. ábra: A máj MR-vizsgálata (1. eset). A máj V. és VIII. szegmentumait érintő, kb. 60 mm nagyságú, a hilustól a felszínig terjedő, szabálytalan alakú, morfológia és vaszkularizáció alapján pontosan nem karakterizálható, a követés során növekedést mutató térfoglaló folyamat, benne tág epeutakkal

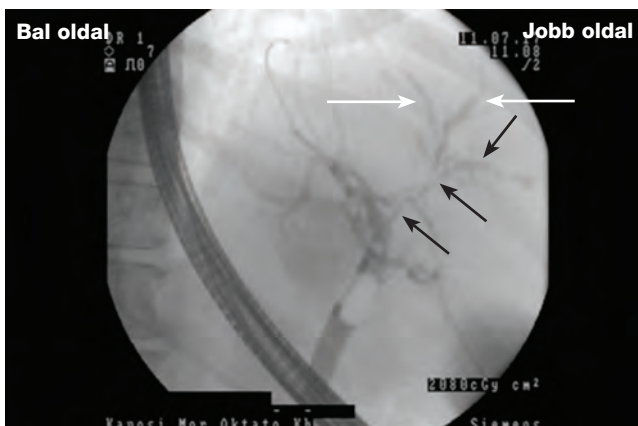


3. táblázat: Laboratóriumi eredmények az 1. esetként bemutatott beteg ellátása során

	CA19-9 (U/ml)	Kolinészteráz (U/l)	Albumin (g/l)	ALP (U/l)	Szérumbilirubin (μmol/l)	GGT (U/l)	GOT (U/l)	HB (g/l)	INR
Első észlelés	26,1	10 923	46	94	10	115	26	141	1,07
Műtét	–	–	–	259	24	291	49	117	1,08
Műtét utáni elbocsátás	–	–	29	269	14	258	36	105	–
Műtét után 4 hónap	–	–	32	91	143	1049	114	119	–
Műtét után 1,5 év	–	6310	47	247	41	410	63	132	1,06
Műtét után 2 év (vérzés)	–	2641	–	630	73	260	66	100	1,32
Vérzés utáni kontroll	–	2712	30	–	141	338	57	109	1,29
Műtét után 2,5 év	–	1826	23	–	112	331	–	74	1,38

2. ábrát. A hasi CT az MR-nek megfelelő térfoglaló folyamatot mutatott. Laboratóriumi vizsgálatok érdemi kórosat még nem mutattak (3. táblázat). Sebész-gasztroenterológus-intervenciós radiológus konzultáció és képi demonstráció alapján epeúti malignitás (Klatskin-tumor) gyanúja miatt ERCP és epeúti citológia történt (3. ábra). A ductus choledochus valamennyi jobb lebenyi ága fogazott kontúrú, relatíve beszűkült, a perifériás ágak relatíve tágabbak voltak. Kefecitológia: MGG-vel festett kenetekben lobsejtek és granulocyták, valamint epeúti hámsejtek láthatók. Egy-egy látótérben atípusos epithel hyperplasia is megfigyelhető. Májsebészeti konzílium és onkoteam döntése alapján műtét történt. A korábbiakhoz képest ekkorra a CRP, a GGT és az ALP emelkedetté vált (3. táblázat). A műtét során a máj és a rekesz között a májfolyamatból kitörő tályogot találtak. Kiterjesztett jobb oldali hepatectomia történt az érintett epeutak és a choledochus reszekciójával, valamint cholecystectomy, hilusi blokkdisszekció, és hepaticojejunostomia a bal lebenyhez. A 185×160×90 mm-es májreszekátumban 100×76×50 mm nagyságú

3. ábra: Endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (1. beteg). Epeúti szűkületek (fekete nyilak) mögöttes relatív tágulatokkal (fehér nyilak) a jobb lebenyben



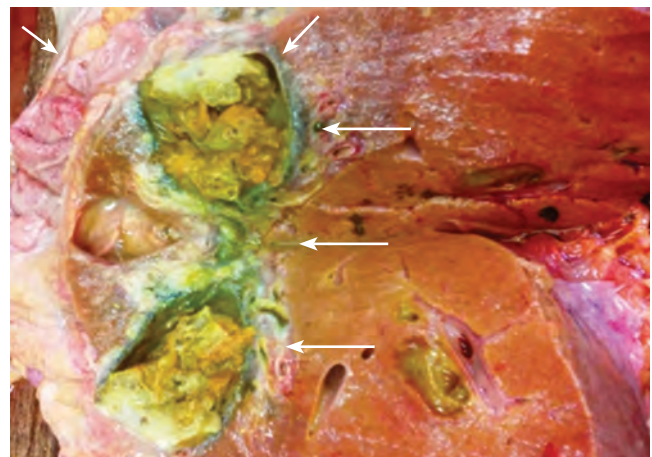
cisztózus képleteket tartalmazó massa helyezkedett el (4. ábra). Szövettan: lásd az 5. ábrát.

Műtét után az állapota jelentősen javult, ambulánsan kontrollvizsgálatokra járt. Albendazolkezelése – tekintettel a posztoperatív diagnózisra, valamint a beszerzés nehézségére – a műtét után 3 hónappal kezdődött el.

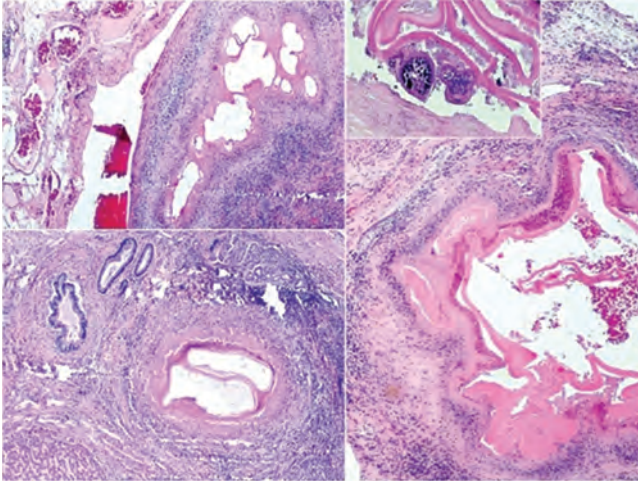
Műtét után 4 hónappal cholestasis és cholangitis miatt antibiotikumkezelés történt, ursodeoxycholsav- (UDC-) terápia kezdődött, amelyek mellett a cholestasis javult.

Műtét után 1 évvel albendazol dózisának csökkentése vált szükségessé hajhullás és a fehérvérsejtszám csökkenése miatt. Az ALP ismételen emelkedett.

4. ábra: Alveolaris echinococcosis miatt eltávolított májreszekátum makroszkópos megjelenése (1. eset). A metszleten a májfelszín jelentős részét kitöltő, centrálisan nekrotikus térfoglalás (nyilak). A centrumban sűrű sárgás váladékkal kitöltött, üreges, a széli részeken sárgásfehér, szivacsos jellegű szövet. Az elváltozás a májtokot infiltrálja, a reszekciós felszínt helyenként jelentősen megközelíti. Az epehólyag ép. A szöveti kép alveolaris echinococcosisnak felel meg



5. ábra: Alveolaris echinococcosis szövettani képe (1. eset). A máj állományában nagy nekrotikus területek és fibrotikus kötőszövet helyezkedik el, amelyen belül számos különböző méretű, 1-10 mm nagyságú ciszta, lumenükben szalagra emlékeztető, lamellált anyaggal kitöltött, fokálisan scolexeket tartalmazó fiókciszták. A ciszták fala többnyire meszesedést mutat. A környező fibrotikus állományban közepes időtű gyulladás és óriás sejteket tartalmazó granulomák mutatkoznak. A szöveti kép multilocularis echinococcosisnak felel meg.



Műtét után 1,5 évvel CT-vizsgálattal a reszekciós felszín mentén dorsalisán jól körülhatárolt, 42×25×38 mm-es, vízhez közeli denzitású folyadékgyülem figyelhető meg. A képlet a bal lebenyi epeutakkal közlekedni látszik. Az elváltozás széle mentén a májkontúrt követően egy 78×25×62 mm-es, lágyrész denzitású halmozó képlet látható. A bal lebeny kompenzatorikusan megnagyobbodott, benne az intrahepaticus epeutak tágultak. A lép nagyobb (175×58 mm). Paracardialisan és a gyomor kiszögölése mentén biloma, valamint szervült haematoma látható, megnagyobbodott, valószínűleg reaktív nyirokcsomókkal. Intervenció nem történt.

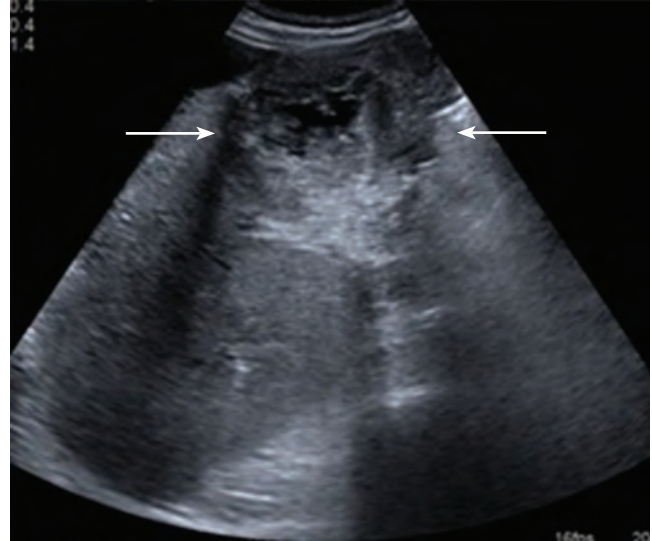
Műtét után 2 évvel felső gasztrointesztinális vérzés (varixvérzés?) miatt kórházi ellátás, 6 E vvt.-massza-transzfúzió történt. Hasi CT-vizsgálat: ascites jelent meg.

Műtét után 2,5 évvel májbetegségének rosszabbodása miatt került ismételt felvételre. Az albendazolt elhagyta, UDC-kezelése folytatódott. A laboreredmények rosszabbodtak (3. táblázat). CT-vel az inhomogén májban tágabb intrahepaticus epeutak ábrázolódtak, cholangitis gyanúja merült fel. Szekunder biliáris cirrhosiszt véleményeztünk, az SE Sebészeti és Transzplantációs Klinikára irányítjuk májtranszplantáció mérlegelése céljából. Követése zajlik.

2. eset

Első észlelés. A 69 éves férfinál tíz évvel korábban a hasi UH haemangiomaszerű májgócot mutatott. Akkor a CT az 5-ös szegmentumban cisztózus térfoglalást, valamint két kisebb gócot és egy meszes képletet ábrázolt. Májbiopszia történt, amely nem volt diagnosztikus.

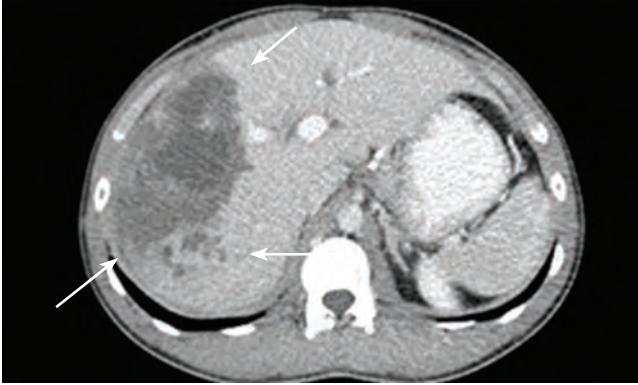
6. ábra: UH-vizsgálattal haemangiomaszerű képletként leírt térfoglaló folyamat a májban, amely 10 évvel később alveolaris echinococcosisnak bizonyult (2. eset). Szabálytalan határu pszeidotumor, vegyes szerkezet, elszórt meszesedések, pszeudocisztikus megjelenés a kiterjedt necrosis miatt, amit hiperechogén gyűrű vesz körül. Haemangiomaszerű echogén nodulusok ismerhetők fel, kis meszes góc vagy góccok. Color dopplerrel a vaszkularizáció hiánya jellemző. Környezeti terjedés a környező nagyerekre, valamint az epeutakra



Ez után 5 évig nem jelentkezett a beteg, amikor az ismételt képalkotó vizsgálat növekedést írt le (6. ábra). Követését javasolták, további diagnosztika nem történt.

Az ezt követő 5 évben további 3 hasi CT-vizsgálat történt, lassú növekedés volt látható. Az ezt követő újabb CT-, majd MR-vizsgálatkor vegyes szerkezetű, növekvő intrahepaticus térfoglalás ábrázolódtak, amely a bal ductus hepaticust is érintette. Lassú növekedésű biliáris térfoglalás lehetőségét vetették fel (cholangiocarcinoma?). Testsúlycsökkenés, alkalmanként jobb bordaív alatti fájdalmak, majd icterus jelentkeztek (szérumbilirubin: 243 μmol/l, direkt: 209,5 μmol/l). A laborokból az emelkedett ALP (a normál 6-szoros), a GGT (a normál 15-szöröse) és a CA19-9 (a normál >10-szerese) emelhető ki. ERCP történt: a ductus hepaticus communis a villáig jelentősen beszűkült (Klatskin-tumorra jellemző kép). A jobb lebenyben szabályos epeutak ábrázolódtak. A bal főágba csak tágítás után lehetett bejutni. Citológia (nem igazolt malignitás) és sztentimplantáció történt. *Pseudomonas aeruginosa* szepszis alakult ki. Újabb ERCP, fémszent behelyezése, célzott antibiotikumterápia mellett az icterusa csökkent, az állapota javult. Sebészeti-radiológiai-gasztroenterológiai konzultáció után műtétre került sor (tervezetten cholecystectomy), amelynek során a máj mindkét lebenyét infiltráló folyamatot találtak. A folyamat a májkapuban és az epehólyag környezetében is terjedt. Cholecystectomyra nem került sor, mert a folyamat körülvette és infiltrálta az epehólyagot is. Májreszekció a mindkét oldali érintettség miatt nem jött szóba. Szövettani

7. ábra: Máj-CT vizsgálata (3. eset). A jobb lebenyben több, 7-13 cm nagyságú, lobulált kontúrú hipodenzitás, amelyek részben konfluálnak (nyilak). Az elváltozásokon belül centrálisan kiterjedtebb, markáns, folyadékdenzitású területek, amelyeken belül meszesedések vannak. Jellemző a focalis meszesedések jelenléte, valamint a kontrasztanyag-halmozás hiánya (kivéve a marginális zónában), és a tumormasszához hasonló megjelenés



mintavétel történt, amely multilocularis echinococcosist igazolt. 2 héttel később egyedi méltányossági támogatással albendazolkezelés kezdődött.

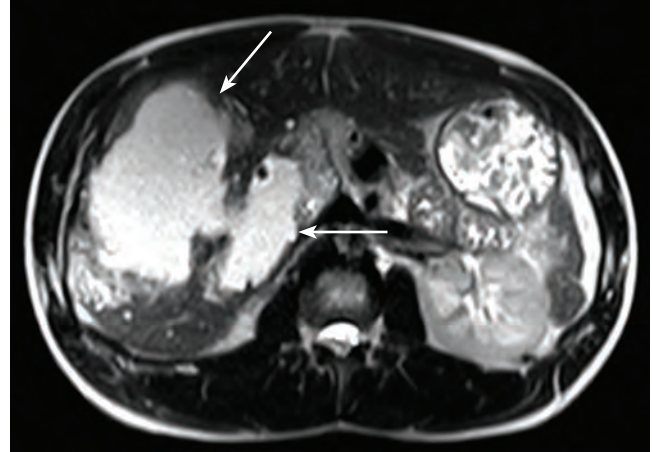
Műtét után 2 hónappal állapotrosszabbodás, lázas állapot alakult ki, progresszív hasi panaszokkal, icterusszal. A hasi CT-vizsgálat az alapbetegség progresszióját mutatta. Sebészeti megoldás az előző műtét és a beteg állapota alapján nem jött szóba. Hasi folyadék került lebecsátásra, amelynek bakteriológiai vizsgálata alapján célzott antibiotikumkezelés, emellett transzfúzió és szupportáció történt – amelyek ellenére a beteg szeptikus sokk tünetei között exitált. A kórboncolás során a jobb és bal májlebeny határán egy 12 cm átmérőjű Echinococcus-tömlőt, valamint a szomszédságában több változó méretű tömlőt találtak, amelyek a sztentet tartalmazó epeutakat összenyomták. Az exitus okaként hashártyagyulladás és következményes szepszist vélelményeztek. Bár a betegség 10 évvel korábban képalkotó vizsgálattal már látható volt, az akkorra előrehaladott stádium miatt – definitív műtéti megoldás lehetőségének hiányában – a diagnózis felállítását a beteg csak 4 hónappal élte túl.

3. eset

Első észlelés. 23 éves férfi. Felhasi panaszok és mérsékelt fogyás miatt hasi CT: a máj jobb lebenyében 45×60×92 mm-es hipodenz képlet (haemangioma vagy cisztózus képlet), benne folyadékkal és meszesedésekkel. Felmerült metasztázis lehetősége is. További kivizsgálás akkor nem történt.

Két évvel később jelentkezett a beteg ismételt vizsgálatra. Gasztroszkópia és kolonoszkópia történt (primer folyamat irányában), negatív eredménnyel. Ismételt CT- és máj-MR-vizsgálat progressziót írt le (7. és 8. ábra). Kóros nyirokcsomók nem voltak kimutathatók, extrahepaticus manifesztációk sem látszóttak. Mindezek alapján AE lehetősége merült fel. Echinococcus szerológia: IgG ELISA: pozitív, IgG Western-blot: pozitív, Echinococcus-hemagglutináció: pozi-

8. ábra: T2-súlyozott axiális MR-felvétel. A jobb lebenyben nagyméretű, konfluáló cisztózus képletek (nyilak). A T2-súlyozott képen a képletek széli részein irreguláris szolid zóna kisebb cisztákkal. Az elváltozások kontrasztanyag-halmozást nem mutattak, képi megjelenésük alapján az AE 3. típusának felelnek meg



tív. Műtetre előjegyeztük, előtte 2 hónappal albendazolkezelés megkezdődött. A műtét előtti laboratóriumi leletekben kóros eltérése nem volt. A műtét során jobb oldali hepatectomia, cholecystectomy és lymphadenectomy történt. A reszekátum patológiai vizsgálata az 1. esetnél leírthoz hasonló kiterjedt cisztózus-nekrotikus elváltozást mutatott. A beteg a műtét után panaszmentesen otthonába távozott. Albendazolkezelés, követés folytatódik.

Megbeszélés

Az E. multilocularis-fertőzés az északi félteke mérsékelt égövi és sarkvidéki területein előforduló súlyos zoonosis, amely a májban infiltratív növekedésű, képalkotó vizsgálatokkal tumornak tűnő léziókat okoz (ellentétben az E. granulosus által létrehozott, egyértelműen cisztás elváltozásokkal). A kórokozó által okozott alveolaris echinococcosis magas mortalitású, progresszív betegség, amelynek eredményes gyógyítására csak korai stádiumban van lehetőség – amennyiben egyáltalán felismerik. A lassú progresszió kezeletlen esetben 5-15 év alatt májelégtelenséghez vezet, és az 5 éves túlélés csak 30%, a 10 éves pedig mindössze 5% (1, 2). A felismert esetek legalább 1/3 részében előrehaladott megbetegedéssel találkozunk.

A helyes diagnózis műtét előtti felállítására az anamnézis gondos felvétele nélkül kicsi az esély. A fertőzés forrása nem mindig tisztázható. Eseteinkben a következő háttérrel találtuk: 1. eset: kertészkedik, a konyhakert erdős terület mellett helyezkedett el; 2. eset: sertéstelepen dolgozik; 3. eset: erdészeti munkás, valamint erdő melletti kerttel rendelkezik, és kutyát, macskát egyaránt tart.

A kórkép differenciálása különböző (elsősorban malignus vagy granulomatosus) májbetegségektől nem mindig egyszerű; általában speciális képalkotó, szerológiai és hisztológiai vizsgálatokat, felkészültséget igényel. Ahogyan

intézményünkben is, nem ritka, hogy csak a sebészi reszekátum szövettani vizsgálata vagy a kórboncolás deríti ki a betegség valódi okát. A diagnózis felállítása gyakran sok évet késik, és a folyamat tumort utánzó progresszivitása miatt ekkorra nincsen már mód definitív kuratív terápiára (műtéti eltávolítás és albendazolkezelés).

Az E. multilocularis-fertőzés veszélye csökkenthető primer prevencióval: a végleges gazdák, elsősorban a vörös rókkák egyedszámának szabályozásával, a kutyák és macskák rendszeres féregtelenítésével, valamint szőrzetük tisztán tartásával. Fontos továbbá az alapvető higiénés szabályok betartása: a gyakori kézmosás, a zöldségek, gyümölcsök mosása fogyasztás előtt. Különösen fontos lenne a veszélyeztetett társadalmi csoportok megfelelő felvilágosítása szekunder prevencióként. E. multilocularis-fertőzés gyanúja esetén (pl. más okból végzett képalkotó vizsgálatok alapján) a korai diagnózis, és a mielőbbi, a stádiumnak megfelelő gyógyszeres/sebészi/intervenciós gyógykezelés biztosíthatja a legkedvezőbb eredményt – bár ezzel sem mindig kerülhető el a fatális kimenetel.

Összefoglalás

Az E. multilocularis által okozott AE nehezen diagnosztizálható és gyógyítható megbetegedés. Gyakorisága növekedhet hazánkban. A diagnózis az anamnézis mel-

Rövidítések

- ▶ AE = alveolaris echinococcosis
- ▶ E = Echinococcus,
- ▶ ELISA = enzimhez kötött ellenanyag-vizsgálat
- ▶ ERCP = endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia
- ▶ PTD = percutan transhepaticus cholangiographia
- ▶ rtPCR = valós idejű polimeráz-lánreakció

lett a képalkotók körültekintő értékelésén, szerológián, PCR-vizsgálaton, valamint a szövettani vizsgálaton alapul. A radiológiai vizsgálatok elemzése során fontos a jellegzetes képalkotó megjelenés ismerete. Elsősorban más gócos májbetegségektől szükséges elkülöníteni, de extrahepaticus manifesztációk is jelentkezhetnek. Teljes gyógyulásra csak időben történő felismerése (kis kiterjedésű, nem szétterjedt folyamat) és kezelése (gyógyszeres kezelés plusz radikális eltávolítás) esetén lehet számítani. Mind a diagnosztika, mind a kezelési stratégia kialakításában fontos a társszakmák együttműködése.

Irodalom

1. Horváth A, Patonay A, Bánhegyi D et al. A humán Echinococcus multilocularis infectio első hazai esete. Orvosi Hetilap 2008; 149: 795–799. doi.org/10.1556/OH.2008.28281
2. Kuntz E, Kuntz HD. Hepatology 2nd ed. Textbook and Atlas Springer. 2008.
3. Bulakçı M, Kartal MG, Yılmaz S, et al. Multimodality imaging in diagnosis and management of alveolar echinococcosis: an update Diagn Interv Radiol. 2016 May; 22(3): 247–256. doi: 10.5152/dir.2015.15456
4. Georges S, Villard O, Filisetti D, et al. Usefulness of PCR Analysis for Diagnosis of Alveolar Echinococcosis with Unusual Localizations: Two Case Studies Journal of clinical Microbiology Dec 2004; 5954–5956. Vol 0095-1137/04/S08.00 doi: 10.1128/JCM.42.12.5954–5956.2004
5. Sako Y, Nakao M, Nakaya K et al. Alveolar Echinococcosis: Characterization of Diagnostic Antigen Em18 and Serological Evaluation of Recombinant Em18 J Clin Microbiol. 2002 Aug; 40(8): 2760–2765. doi: 10.1128/JCM.40.8.2760-2765.2002
6. Barth TFE, Herrmann TS, Tappe D et al. Sensitive and Specific Immunohistochemical Diagnosis of Human Alveolar Echinococcosis with the Mono-

- clonal Antibody Em2G11. PLoS Neglected Tropical Diseases, October 2012; 6(10): e1877 doi: 10.1371/journal.pntd.0001877
7. Reinehr M, Micheloud C, Grimm F et al. Pathology of Echinococcosis A Morphologic and Immunohistochemical Study on 138 Specimens With Focus on the Differential Diagnosis Between Cystic and Alveolar Echinococcosis Article. American Journal of Surgical Pathology. September 2019; doi: 10.1097/PAS.0000000000001374
8. Reuter S, Schirmeister H, Kratzer W, et al. Echinococcosis: Assessment and Follow-Up by Positron Emission Tomography. Clinical Infectious Diseases. 1999; (29)5: 1157–1163. doi.org/10.1086/313438
9. Stumpe KDM, Renner-Schneiter EC, Kuenzle AK, et al. F-18-Fluorodeoxyglucose (FDG) positron-emission tomography of Echinococcus multilocularis liver lesions: prospective evaluation of its value for diagnosis and follow-up during benzimidazole therapy. Infection. 2007; 35(1): 11–18. doi: org/10.1007/s15010-007-6133-9
10. Balog T, Nagy G, Halász T et al. The occurrence of Echinococcus spp. in golden jackal (Canis aureus) in southwestern Hungary: Should we need to rethink its expansion? Parasitology International. February 2021; 80: 102214 doi.org/10.1016/j.parint.2020.102214



Látogasson el és regisztráljon ingyenesen a Gastroenterológiai & Hepatológiai Szemle online oldalára, ahol elolvashatja a kiadványban eddig megjelent szakkikket, interjúkat és beszámolókat!

www.ceu-jgh.org

Van, ami nem várhat!



Enzimpótlás azonnal
Lactase rágótablettával

térítési díj: 100 db / 2183 Ft*



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

Hatóanyag: 1 db rágótabletta 34,12 mg laktázt (2000 FCCU) tartalmaz. **Javallat:** laktóztolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölcsonhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. **Lactase rágótabletta 100x térítési díj 2183 Ft*** (fogy. ár: 4851 Ft, támogatás 55%: 2668 Ft). További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot (OGYÉI/70373/2019), vagy hívja információs irodánkat: Strathmann KG képviselete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu • Az információ lezárásának időpontja: 2021. január 10.



STRATHMANN

A gyulladáisos bélbetegségek természetes lefolyása és a kezelés újabb lehetőségei

Mihály Emese dr.¹, Herszényi László dr.², Tulassay Zsolt dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest; ²Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest
Correspondence: emesemihaly@hotmail.com

A gyulladáisos bélbetegségek élethosszig tartó kórállapotok, a természetes lefolyásuk nem kiszámítható. A kórjóslatot számos tényező befolyásolja, amelyekből azonban csak valószínű kórlefolyás becsülhető. A szerzők a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség lefolyásának eddigi adatait elemzik. A kórlefolyást a kezelés is befolyásolja. Az újabbak, az integringátlók, az anticitokinek és az új kis molekulájú szerek többsége még a klinikai vizsgálatok szakaszában van, hatékonyságuk megismerése a közeljövőben várható.

KULCSSZAVAK: gyulladáisos bélbetegségek, természetes lefolyás, kórjóslat, integringátlók, anticitokinek, új kis molekulájú szerek

Natural history and new therapeutic modalities of inflammatory bowel diseases

Inflammatory bowel disease is a lifelong condition, which natural course cannot be predicted. The prognosis is influenced by number of factors, from which, however, only a probable course can be estimated. The authors analyze the course of ulcerative colitis and Crohn's disease based on the available data. The course of the disease is also affected by the treatment. More recent intergrin and cytokin inhibitors, as well as most of the small molecules are still in clinical trial phase and their efficacy is expected to be confirmed in the near future.

KEYWORDS: inflammatory bowel diseases; natural history; prognosis; anti-adhesions; anti-cytokines; new small molecules

A gyulladáisos bélbetegségek (IBD) az utóbbi évtizedben tartósan az érdeklődés előterében állnak. Ezt részben a kialakulásukról feltárt újabb adatok, részben pedig a kezelési lehetőségek bővülése magyarázza. A kutatások új eredménye ellenére azonban még számos, alapvető kérdés megválaszolatlan. A kóreredetben több tényezőt kell figyelembe vennünk, és bár időnként egy-egy szempont átmenetileg fokozott hangsúlyt kap (pl. dysbiosis), az IBD kialakulását meggyőző, elégséges háttérrel magyarázni nem tudjuk.

A kórképek természetes lefolyásáról és kórjóslatáról közölt álláspontok elsősorban megfigyeléseken alapulnak. A gyulladáisos bélbetegségek élethosszig tartó kórállapotok, természetes lefolyásuk nem kiszámítható. A betegség életformát és életminőséget is tartósan befolyásoló hatása miatt a betegek jogos elvárása az, hogy a tünetek

megjelenésekor az életmóddal kapcsolatos jövőkép kialakításához támpontot kapjanak. Ismertek olyan törekvések, amelyek az életkor, a kórképek megjelenési formája, a gyulladás kiterjedése, a betegség tartam, a visszaesések gyakorisága, az első kezelésre adott válasz, a szövődmények megjelenése és számos egyéb szempont mérlegelésével a kórjóslat megítélésére vállalkoztak (1. táblázat). Ezek a tapasztalatok azonban az egyes betegek számára nem mindig érvényesíthetők, legfeljebb csak irányultságukban használhatók. Kérdéses az is, hogy a különböző kezelések miképp befolyásolják a hosszú távú kórjóslatot. Ez a kérdés az utóbbi időben különösen előtérbe került, mivel számos olyan új kezelési mód vált elérhetővé, amelynek a betegség kialakulásáért felelős tényezőket befolyásoló hatása nem teljeskörűen ismert.

Másodközlés a szerzők és a kiadó engedélyével. A közlemény a Magyar Belorvosi Archívumban jelent meg (2020; 73: 238–247.).



TÖRETLEN BIZALOMMAL AZ IBD KEZELÉSÉBEN

Gyorsan kialakuló hatás
Tartós hatásosság
Hosszú távú
szteroidmentes kezelés



RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI LEÍRÁS

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



Bővebb információért olvassa el a gyógyszer Alkalmazási előírását! A hatályos Alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapján.

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

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

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

1. táblázat: A gyulladáshos bélbetegségek kórjóslati tényezői

- A betegség kórismétől számított időtartama (>10 év).
- A betegség korábbi lefolyása: korábbi súlyos állapot → kedvezőtlen kórlefordulás.
- Korai betegségkezdés: negyvenéves kornál előbbi kezdet → kedvezőtlen kórjóslat.
- A betegség kiterjedése: hosszabb kiterjedés → több szövödmény kockázata.
- Crohn-betegség viselkedése: sipoly és áthatoló (penetráló) forma → összetettebb kezelés szükséges.
- Gyógyszeres kórelőzmény: jelentős szteroidigény → rossz kórjóslat.
- Endoszkópos jellemzők: nagyobb pontszámok (SEC-CD, Mayo-score) → kedvezőtlen kórjóslat.

A gyulladáshos bélbetegségek kialakulásának módja pontosan nem ismert, ezért oki kezelésük sem lehetséges. A két kórkép keletkezésében jelenlegi tudásunk szerint részben azonos, részben hasonló történések is szerepelnek, emiatt kezelésük, bár hangsúlykülönbséggel, de döntően ugyanazokkal a gyógyszerkezelésekkel történik (2. táblázat).

A kezelés felépítő jellegű: kezdetben a kevesebb mellékhatást okozó gyógyszerek célszerűek, a nagyobb hatásúak csak ezek eredménytelenségekor indokoltak. A kórkép jelentkezésétől, aktivitásától, kiterjedésétől függően azonban esetenként e kezelési filozófiára jellemző fokozatosság elvét figyelmen kívül kell hagynunk. A felépítő kezelési módon kívül számos esetben a leépítő jelleg is érvényesülhet.

Az utóbbi évtizedben az IBD ún. biológiai kezelése is széles körűvé vált. A biológiai gyógyszerek élő szervezetek által termelt fehérjemolekulák, amelyek a szervezet működését nem kémiai, hanem biológiai úton, a kórfolyamat egy adott pontján, célzottan befolyásolják. Az összetett kórtani folyamat egyetlen elemére hatnak, amelynek jelentősége a bonyolult hálózatban pontosan nem ismert. Az újabb szerekek számos célpont befolyásolása történik, az eredményekből azonban meggyőző, határozott következtetések egyelőre nem vonhatók le. A placeboval ellenőrzött vizsgálatokban, a placebocsoportban ugyanis olykor 40%-ot is meghaladó javulási arány tapasztalható. Ez az adatok visszafogott értékelésének szükségességét különösen alátámasztja.

Az IBD kórereditét kutató vizsgálatok igazolták, hogy a tumornekrózis-faktor-alfa (TNF-alfa) a gyulladáshos kialakulásának központi tényezője (1. ábra).

A biológiai kezelések közül elsőként az anti-TNF-alfa szerek váltak ismertté (1–3). IBD-ben jelenleg 4 anti-TNF kezelés elfogadott (influximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) különböző javallatokban és módokon (2. táblázat, 2. ábra). Folyamatosan új molekulák jelennek azonban meg, amelyekről legfeljebb csak kezdeti tapasztalatok ismertek, és a szerek különféle támadáspontja miatt áttekinthetőségük, rendszerezésük is sokszor nehézséget okoz.

A dolgozat két kérdés megválaszolására tesz kísérletet. A két gyulladáshos bélbetegség természetes lefordulásáról és lehetséges kórjóslatáról fellelhető adatokat tekinti át,

és felvázolja azokat a különböző, új támadáspontú szereket, amelyek közül a jövőben remélhetőleg néhány a kezelés hatékony eszközévé válhat.

Természetes lefordulás, kórjóslat

Colitis ulcerosa

A betegségek kb. 80%-ának kórlefordulását a gyulladáshos jelek fellángolásának és mérséklődésének (remisszió) váltakozó szakaszai jellemzik. A fellángolások súlyossága és a tünetmentes időszakok tartama változó, előre nem látható, és betegenként eltérő. A kórkép a betegek több mint 50%-ában mérsékelten súlyos, 6-18%-ukban drámai tünetekkel jelentkezik (4). Az első fellángolás után kezeléssel a panaszok 40-65%-ban enyhíthetők, 5-10%-ban azonban idült betegségállapot alakul ki (5). Az első súlyos fellángolás miatt a betegek kb. 10%-ában a vastagbél eltávolítása (colectomia) is szükségessé válhat (6). A colitis ulcerosa jelentkezése utáni évben a betegek kb. 50%-ában a klinikai és morfológiai (endoszkópos) jelek jelentősen enyhülnek (remisszió) (7). Az ezt követő évben a visszaesés (relapsus) valószínűsége kb. 20%. A kórkép aktivitása ezekben a betegekben fokozatosan csökken, bár a betegek 90%-ában heveny fellángolás még 25 évvel a betegség kezdete után is tapasztalható.

A betegek kb. 30%-ában bélen kívüli (extraintestinalis) tünetek is megjelennek (8, 9).

A colitis ulcerosa fellángolását és csendesülését számos tényező (baktérium, vírusfertőzés, NSAID- vagy antibiotikumkezelés, dohányzás, stresszhelyzet) segítheti, közülük azonban egyik sem tekinthető biztos kórjelzőnek.

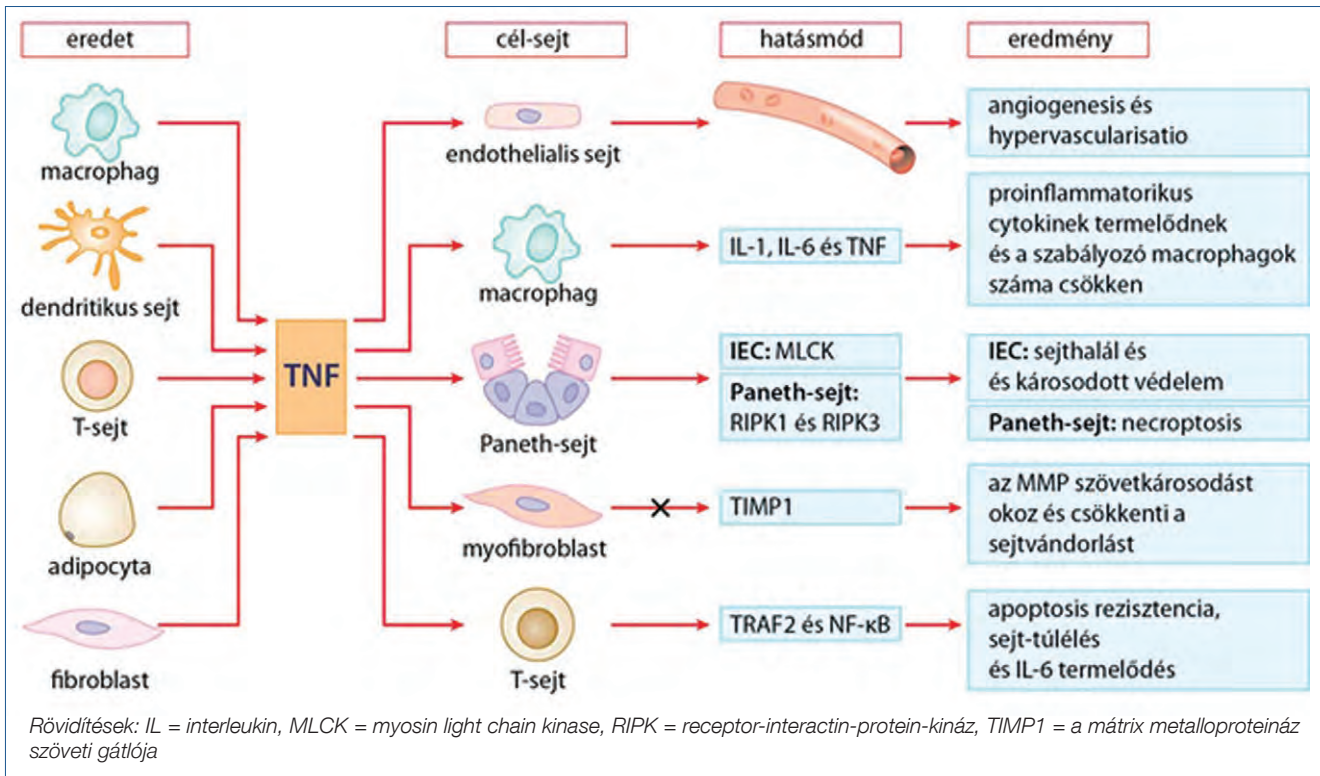
A kórkép lefordulását súlyossága és kiterjedése azonban befolyásolja. Azoknak a betegeknek a kórjósolata kedvezőbb, akikben a gyulladáshos csak a vastagbél distalis részén alakul ki. A colitis ulcerosa megjelenésekor a betegek kb. 1/3-ában csak a rectum, 1/3-ában a bal colonfél, míg további kb. 30%-ukban a teljes vastagbél (pancolitis) érintett.

2. táblázat: A gyulladáshos bélbetegségek kezelésére regisztrált és off-label elérhető gyógyszerek

5-aminoszalicilátok
<ul style="list-style-type: none"> • szulfapiridin • mesalazin
Immunmodulátorok
<ul style="list-style-type: none"> • purinanalógok (azatioprin, 6-merkaptopurin) • metotrexát • ciklosporin, tacrolimus
Szteroid
<ul style="list-style-type: none"> • általános hatású (metilprednizolon) • helyi hatás a bélben (budezonid)
Tumornekrózisfaktor-alfa- (TNF-alfa-) gátlók
<ul style="list-style-type: none"> • influximab • adalimumab
Integringátló
<ul style="list-style-type: none"> • vedolizumab (anti-alfa 4 beta 7)

1. ábra: A tumornekrózis-faktor szerepe az IBD kialakulásában (Neurath nyomán, 1)

Gyulladásos bélbetegségben különböző immun- és stromasejtek (makrofágok, dendritikus sejtek [DS], T-sejtek, adipocyták, fibroblastok) nagy mennyiségben termelnek tumornekrózis-faktort (TNF). A TNF a gyulladásos nyálkahártyában számos, gyulladást fokozó folyamatot indít el. Ezek a következők: hipervaszkuarizáció és angiogenezis, a makrofágok és a T-sejtek révén gyulladást okozó (proinflammatorikus) citokinek fokozott termelődése, a védekezőképesség csökkenése, a bélepithelsejtek (IECS) és Paneth-sejtek apoptosisa, a myofibroblastok részvételével a mátrix metalloproteinázok (MMPs) termelődésének növelése. A T-sejtek apoptosisszal szembeni ellenállását (rezisztencia) fokozza a TNF jelfogóval összefüggő tényezők 2 (TNF receptor-associated factor 2, TRAF2) és a nukleáris faktor-kappa B (NF-κB) aktivációjával. A TNF-fajlagos antitestek befolyásolhatják az IBD lefolyását, számos, gyulladást segítő (proinflammatorikus) útvonal gátlásával.



A felnőttek rectumában a gyulladás mindig jelen van, bár ritkán csak szövettannal mutatható ki (5). A proctitis esetek kb. 10-30%-ában, 10 éves kórlefordulás során, a gyulladás orális irányba is terjedhet, és kb. 20 év betegségtartam után pancolitis alakulhat ki. A teljes vastagbél gyulladása (pancolitis) az ileum utolsó néhány centiméterre is érintett lehet („backwash ileitis”), a fekélyek azonban felszínesek, nem mélyek, szűkület és sipoly nem alakul ki. A pancolitis kiterjedésének csökkenése igen ritka. A vastagbél eltávolításának szükségessége a kórkép első évében a leggyakoribb (kb. 10%), a másodikban (kb. 3%) és a további években (1%) ritkább, és elsősorban pancolitisben válik indokolttá (10). A colitis ulcerosában a vastagbélrák kockázata fokozott, amelyet számos tényező befolyásol (3. táblázat). Tíz év betegségtartam után a rák kialakulásának valószínűsége 10%, amely évente 0,5-1%-kal nő (11). Kiterjedt vastagbélgyulladásban a rák kockázata ötször nagyobb, mint körülírt, csak a bal colonfelet érintő gyulladásban. A rosszindulatú átalakulás kockázata rendszeres szövettani és endoszkópos ellenőrzést igényel. Az ellenőrzés legfontosabb célja a dysplasia, a tumor jellegű nyálkahártya felismerése és eltávolítása, amely a nyálkahártyában már jelen lévő vagy kiala-

kuló daganat legfontosabb jelzője. A dysplasia fokozatokra osztható (kis, illetve nagy fokozatú; low grade, high grade). Az osztályozást azonban több tényező nehezíti: mértékének megítéléséhez nem ismertek olyan pontos, számszerű (gold standard) feltételek (pl. a kóros megjelenésű sejtek vagy sejtek/magok, vagy az érintett crypták aránya), amelyek alapján a szöveti eltérés biztonsággal osztályozható lenne. A dysplasia szövettani felismerését nehezíti az aktív gyulladás a fokozott crypták, a rectum follicularis gyulladása, és a szövettani feldolgozás folyamata is. A biztos kórismét ezért csak gyakorlott patológusok együttes véleménye alapján fogadhatjuk el. A kórisme biztonsága a feldolgozott biopsziák számától is függ. A dysplasia igazolása 90%-os valószínűséggel 33 mintából lehetséges, míg 95% csak 64 biopszia elemzésével érhető el. A colitis ulcerosában szenvedő betegek 90%-a 10 év betegségtartam után is megőrzi munkaképességét, az idült állapot azonban rontja az életminőséget.

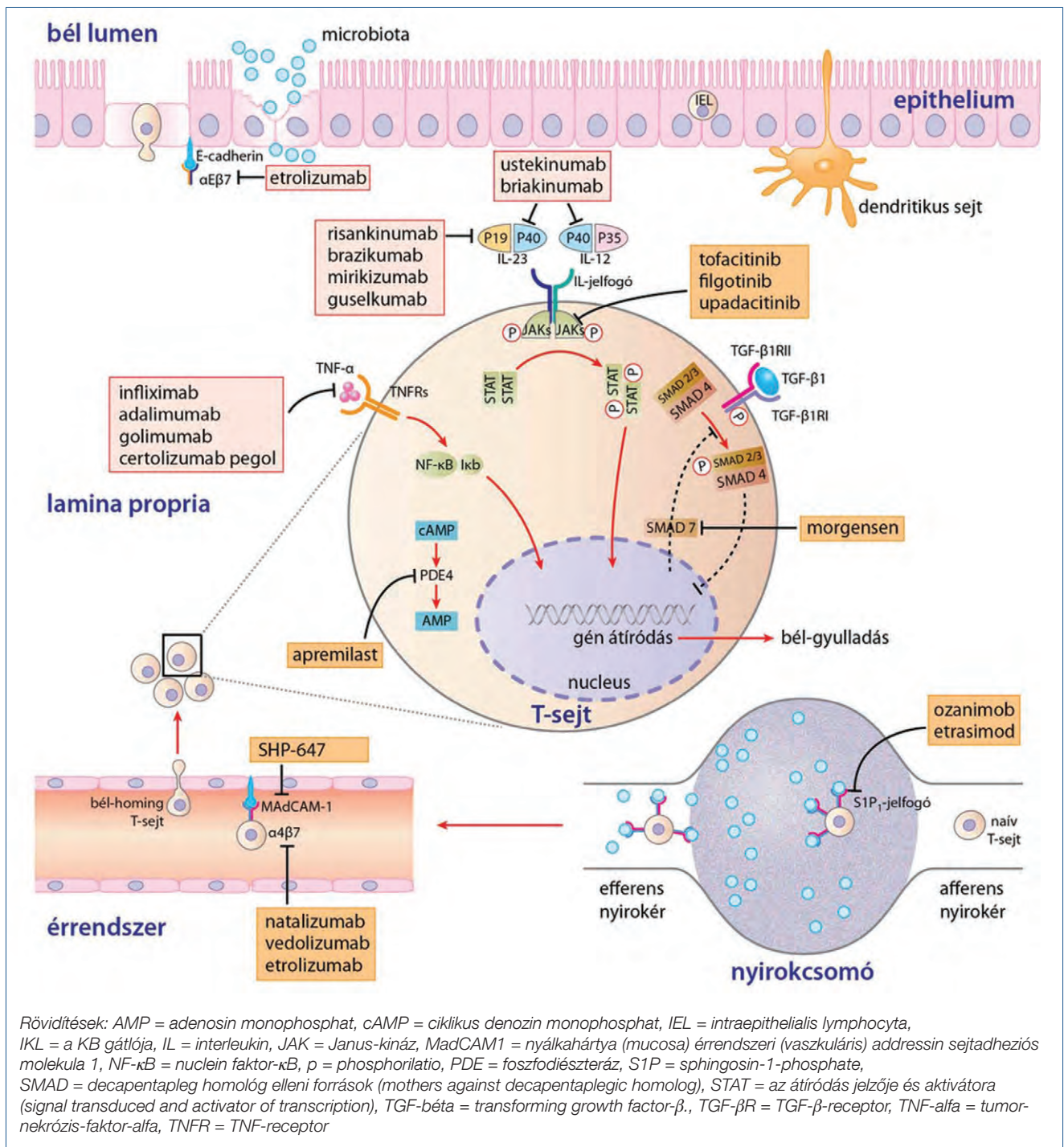
Crohn-betegség

A Crohn-betegség a betegek kb. 25%-ában a 20. életév körül jelentkezik. A kórisme utáni első évben az újbóli felángolás (visszaesés) esélye 50%, amelyből 10% idült be-

tegség állapotba torkollik (12). Aktív kórképet többnyire a következő évben is aktív betegségállapot követ, míg az elcsendesült tünetek 80%-ban egy újabb panaszmentes esztendőt valószínűsítene. A kórismét követő első 4 évben a betegek 22%-a tünetmentes, 25%-ukban a betegség aktív, míg 53%-ban aktív és elcsendesült időszakok váltakoznak. Ha a betegség az első 3 évben aktív, várható, hogy a következő néhány évben ez nem változik (4, 5). A betegség lefolyása a gyulladás elhelyezkedésétől is függ (13). A Crohn-betegség kialakulásának helye többnyire

állandó, szemben a colitis ulcerosával, amelyben a gyulladás elhelyezkedése változhat. Az ileum Crohn-betegsége 10 év múlva kb. 20%-ban a vastagbélben is megjelenhet, a coloné pedig hasonló arányban a vékonybélben is. A vastagbél érintettségben a tünetek kifejezettebbek, és a bélen kívüli megjelenési forma is gyakoribb, míg az ileum betegsége néhány évig nem okoz lényeges panaszt (9). A vékonybél Crohn-betegsége már az első évben súlyos szövődeményekkel járhat: sipoly, tályog, szűkület alakulhat ki. A különböző eltérések egymással párhuzamosan, sőt ugyan

2. ábra: Biológiai (mályvaszín) és kis molekulájú (narancssárga) szerek támadáspontjai gyulladásos bélbetegségekben (Nha nyomán, 2)



Rövidítések: AMP = adenosin monophosphat, cAMP = ciklikus denozin monophosphat, IEL = intraepithelialis lymphocita, IκB = a NF-κB gátlója, IL = interleukin, JAK = Janus-kináz, MAdCAM1 = nyálkahártya (mucosa) érrendszeri (vaszkuláris) addressin sejtheadhéziós molekula 1, NF-κB = nuclein faktor-κB, p = foszforiláció, PDE = foszfodiészteráz, S1P = sphingosin-1-phosphate, SMAD = decapentapleg homológ elleni források (mothers against decapentaplegic homolog), STAT = az átíródás jelzője és aktivátora (signal transduced and activator of transcription), TGF-βéta = transforming growth factor-β., TGF-βR = TGF-β-receptor, TNF-alfa = tumor-nekrózis-faktor-alfa, TNFR = TNF-receptor

3. táblázat: A colitis ulcerosában (UC) kialakuló vastagbélrák kockázati tényezői

- A betegség időtartama
- A betegség kiterjedése
- A gyulladás súlyossága
- Primer szklerotizáló cholangitis egyidejű jelenléte
- Vastagbélrák a családi kórelőzményben
- Életkor a kórisme idején
- Pseudopolypok jelenléte
- Backwash ileitis kialakulása (?)

azon a bélszakaszon is megjelenhetnek. A vastagbél érintettségében szövődmények éveken át nem alakulhatnak ki (9).

A Crohn-betegség megjelenési formája (fenotípus), a kórelőzmény során változhat. Az első években a kiterjedtebb gyulladás a gyakoribb, míg 2-3 évtized után az átfűrődő (penetráló) és a szűkítő (striktura) forma is előtérbe kerül (14). Végbél körüli (perianalis) eltérések a Crohn-betegek 20-30%-ában alakulnak ki, 15-20%-ukban sipoly jelenik meg. A sipoly vastagbél-elhelyezkedésű kórképekben kétszer gyakoribb, mint az ileum érintettségében (14).

A tünetek és a bél anatómiai károsodásának formája nem függ össze. Szűkület és sipoly hosszú, viszonylag panaszmentes időszakban is kialakulhat, míg a szövődménymen-

tes ileitis gyakran okoz visszatérő hasi fájdalmat és általános tüneteket (14).

A súlyos anatómiai károsodások a betegek jelentős részében gyógyszeres kezeléssel nem befolyásolhatók. A szűkület endoszkópos tágitással mérsékelhető ugyan, a különböző megjelenési formák párhuzamos, egyidejű jelenléte miatt azonban legtöbbször műtétre kényszerülünk.

Húsz év betegségtartam során a Crohn-betegek 70-80%-ában történik műtét, legtöbbször az érintett bélszakasz eltávolítása (15). Tíz éven belül a betegek kb. 30%-ában újabb műtét szükséges a szövődmények kiújulása miatt (12, 71). A már nem visszafordítható, súlyos anatómiai szövődmények kialakulása előtt alkalmazott erőteljes immunszuppresszív, illetve biológiai kezelés csökkentheti a műtét szükségességének arányát.

A Crohn-betegség rosszindulatú elfajulásának kockázata a kialakulás időtartamának és az eltérés elhelyezkedésének a függvénye. A kórisme utáni első 10 évben a kockázat növekedése 2,9%, amely a 20. (5,6%), illetve a 30. (8,3%) évben fokozatosan nő. Crohn-colitisben a vastagbélrák kockázatának növekedése megegyezik a colitis ulcerosában tapasztaltakkal (17).

Az ileum érintettségében a vastagbélrák kialakulásának esélye nem különbözik az átlagos népességétől. A vékonybél rosszindulatú daganata Crohn-betegségben ritkán ala-

4. táblázat: A gyulladásos bélbetegségek különböző hatásmódú újabb kezelési lehetőségei

Gyógyszer-csoport	Molekula	Hatásmód	Eddigi vizsgálatok javallatai	Irodalom
Integringátlók	Natalizumab ⁺	Antiintegrin (α 4 alegység)	Visszavonva	19, 20
	Vedolizumab ⁺	Antiintegrin (α 4 β alegység)	UC, CD	21, 22
	Etrolizumab ⁺	Antiintegrin (β 7 alegység)	UC, CD	23, 24
	SHP-647 ⁺⁺	Anti-MAdCam-1	UC, CD	25
	Abrilumab	Anti-integrin (alfa 4 β 7 alegység)	UC, CD	26, 27, 28
Anticitokin molekulák	Ustekinumab ⁺⁺	Anti-IL-12/IL-23 (p40)	UC, CD	29, 30, 31
	Risankizumab ⁺⁺	Anti-IL-23 (p19)	CD	32
	Brazikumab ⁺⁺	Anti-IL-23 (p19)	CD	33
	Mirikizumab ⁺	Anti-IL-23 (p19)	CD	36
	Guselkumab ⁺⁺	Anti-IL-23 (p19)	Folyamatban	35
	Briakinumab ⁺⁺	Anti-IL-12/IL-23 (p40)	Visszavonva	37
Kis molekulájú szerek	Tofacitinib	JAK1/JAK3 gátló	UC, CD	45, 46
	Filgotinib	JAK1-gátló	CD	47
	Upadacitinib	JAK1-gátló	UC, CD	48, 49
	Peficitinib	JAK1-gátló	UC	50
	Mongersen	SMAD7 antisense oligonucleotide	CD	51, 52
	Apremilast	PDE-gátló	UC	55
	Ozanimod	S1P receptor modulator	UC, CD	58
	Etrasimod	S1P receptor modulator	UC	59
	Amiselimod	S1P ₁ /S1P ₅ agonista	CD	60
	Laquinimod	Th1- és Th17-sejt-szuppresszió	CD	63

Rövidítések: MAdCAM-1 = mucosal vascular addressin cell adhesion molecule-1; IL = interleukin, JAK = Janus-kináz, SMAD = mothers against decapentaplegic homolog, PDE = foszfodiészteráz, S1P = sphingosine-1-phosphat

⁺kiméra monoklonális antitest; ⁺⁺humanizált monoklonális antitest

kul ki. Mivel azonban ez a rák az átlagos népességben is kivételes ritkaság, a kockázatot célszerű nyomon követnünk. A vastagbél-elhelyezkedésben a szűrés és az ellenőrzés szükségessége nem különbözik a colitis ulcerosától. Az ún. bélelkerülő (diverziós) műtétek után kialakult új anatómiai helyzet kedvez a vastagbélrák kialakulásának.

A Crohn-betegségben szenvedők halálózása meghaladja az egészséges átlagos népességét (viszonylagos kockázat: 1,52). A nagyobb kockázat oka elsősorban a műtétet is igénylő szövődmények nagyobb száma, a fertőzés, a műtét utáni malnutrició, és a bélcsonkolással járó fokozott esendőség (18).

A kezelés új lehetőségei

A közeljövő kezelésében szóba jövő molekulák a hatás módjuk alapján 3 csoportba sorolhatók (4. táblázat):

- integringátlók
- anticitokin molekulák
- kis molekulájú szerek

Integringátlók

Az antiintegrin szerek a fehérvérsejtek vándorlását gátolják a gyulladás helyére. Az integrinek transzmembrán jelfogók, amelyek számos sejtben megtalálhatók, és szerepük a sejt-vándorlásban (migráció), kitapadásban (adhézió) és jeltovábbításban (signaling) elsődleges.

Az alfa 4 integrin és a sejtadhéziós molekula kölcsönhatásának gátlásával az antiintegrinek megakadályozzák a gyulladásos sejtek vándorlását a gyulladás helyére, és megelőzik a gyulladásos folyamat állandósulását. E szerek tehát nem a citokinmediátorok gátlásával, hanem a fehérvérsejt-migráció bénításával hatnak. Hatásuk lassan alakul ki (UC-ben 12, 16 hét, CD-ben 16-24 hét).

A béta 7 integrin gátolja a fehérvérsejtek endothelhez tapadását, ezáltal megelőzi vándorlásukat a környező szövetekbe. A gyulladásos bélbetegségek kezelésében négy antiintegrin vált ismertté.

Natalizumab: rekombináns, humanizált monoklonális antitest (IgG4), amely az integrinmolekula alfa 4 alegységéhez kötődik (19). Az IBD kezelésében azonban nem használatos, mivel alkalmazásakor progresszív, végzetes, többgócú leukoencephalopathia is kialakult (20).

Vedolizumab: alfa 4 béta 7 integrin antagonist, humanizált monoklonális ellenanyag, csak a bélben hat, nem immunosuppresszív hatású. Fajlagosan az alfa 4 béta 7 integrinhez kötődik, fő kötőfehérjéje a szövetfajlagos kitapadási molekula (mucosa vascular addressin cell adhesion molecule 1, MAdCAM-1). Mindkét gyulladásos bélbetegségben hatékony, iv. adható, testsúlytól függetlenül 300 mg adagban. A bél fajlagossága révén biztonságos szernek bizonyult, nasopharyngitisen és sinusitisen kívül egyéb mellékhatása nincs (21, 22).

Etrolizumab: Humanizált IgG1 monoklonális ellenanyag, amely az alfa 4 béta 7 és az alfa E béta 7 integrin béta 7 alegységének antagonistája. Kötőfehérjéje a MAdCAM-1 (alfa 4 béta 7) és az E-cadherin (alfa E béta 7). Az etrolizumab gátolja a nyálkahártya lymphocytaforgalmát és az epitheliumban a fehérvérsejtek felszaporodását. Hatásos-

ságát mindkét gyulladásos bélbetegségben II., III. fázisú klinikai vizsgálatok igazolták (23, 24).

SHP-647: Humanizált monoklonális antitest, amelynek célpontja a szövetfajlagos kitapadási molekula kötőfehérjéje (MAdCAM-1), amely elsődlegesen a venulák endotheljén fejeződik ki, és a bélben a lymphocytá felszaporodásáért felelős. Mindkét gyulladásos bélbetegségben III. fázisú klinikai vizsgálatokban tanulmányozták a hatékonyságát (25).

Abrilumab: humanizált monoklonális IgG2 antitest, amely fajlagosan kötődik az alfa 4 béta 7 heterodimerhez. Szerkezetiileg a vedolizumabhoz hasonló, de szubkután adható (26). Mindkét gyulladásos bélbetegségben történt II. fázisú vizsgálat olyan betegekben, akik immunosuppresszióval és TNF-alfa-antagonistával nem jutottak remisszióba. Az abrilumabmal kezelt indukciós szakaszának eredményei jelentősen meghaladták a placeboportét (27, 28).

A TNF-alfa gátlása immunosuppressziót vált ki, a bél szelektív integringátlása viszont nem befolyásolja a bélen kívüli immunválaszt.

Anticitokin molekulák

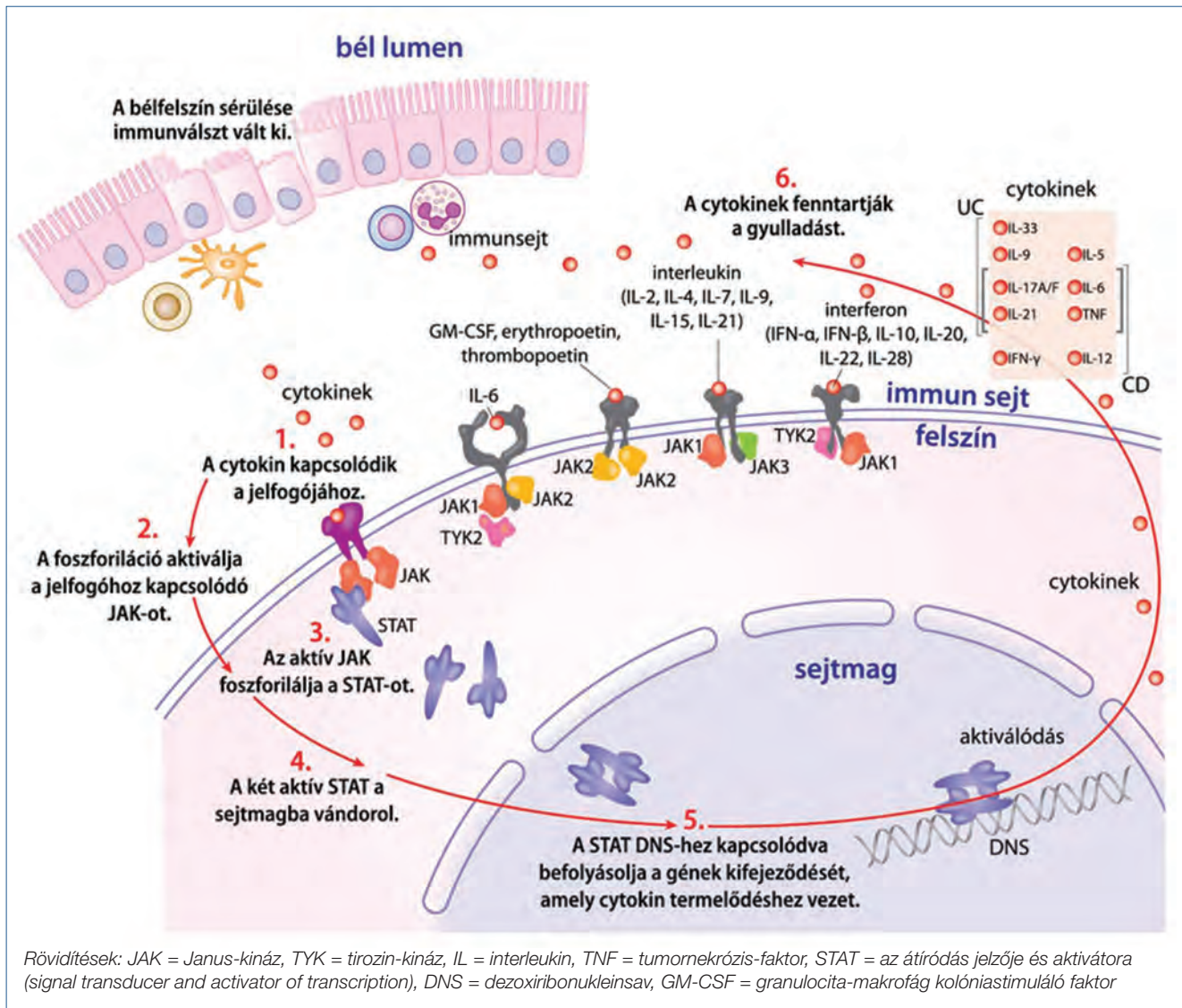
A szerzett immunválasz kulcslépése a CD4+ T-lymphocytá differenciálódása Th1, Th2, Th17 vagy szabályozó (regulátoros szuppresszor) T-sejt irányába. Ebben az IL-12 és IL-23 citokinek kulcsszerepet játszanak, amelyek a dendritikus sejteken és a makrofágokon fejeződnek ki, és a gyulladásos bélbetegségben a bélnyálkahártyában felszaporodnak. Az IL-12 és IL-23 dimer fehérjék, amelyek p40 alegysége közös. Ennek a p40 alegységnek az antagonistája az ustekinumab, amely humán IgG1 típusú ellenanyag, és amely a p40-hez kötődve megakadályozza annak kapcsolódását az IL-12R béta-1 jelfogóhoz, megakadályozva az immunsejtek aktivitását.

Az **ustekinumab** hatékony aktív Crohn-betegség tüneteinek enyhítésére és a remisszió elérésére (29, 30). Első-, illetve másodvonalbeli biológiai kezelésként is alkalmazható. Kezdeti testsúly alapján meghatározott iv. infúzió után, szubkután adható, 8 hetenként 90 mg adagban. Az ustekinumab a proinflammatorikus citokinek gátlása révén a bélen kívüli tüneteket is befolyásolja. Az ustekinumab hatékonyan bizonyult colitis ulcerosában olyan betegek kezelésében is, akik korábban különböző anti-TNF-, illetve vedolizumabkezelésben részesültek. Ezek a szerek nem bizonyultak hatékonyan, és szteroidmentes javulás ezekben a betegekben nem alakult ki. Ustekinumabkezelés hatására azonban a betegek egyharmadában a szteroid elhagyása lehetségessé vált (31). Az egyéb anticitokin molekulák (2. táblázat) hatékonyságát még II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban ellenőrzik.

Az IL-23-ellenes, humanizált IgG1 monoklonális antitestek a risankizumab, brazikumab, guselkumab, amely a citokin p19 alegysége ellen irányul (32–35). Hasonló hatású a **mirikizumab** is, amely kiméra monoklonális antitest (36). A guselkumabmal még nem fejeződtek be a klinikai vizsgálatok (35), a risankizumab, a brazikumab és a mirikizumab a Crohn-betegség indukciós és fenntartó kezelésében egyaránt hatásosnak bizonyult a placeboval szemben.

A **briakinumab** (anti-IL-12/IL-23) az ustekinumabhoz hasonló hatású, humanizált monoklonális antitest, amely az

3. ábra: A Janus-kinázok részvétele a bélgyulladás kialakulásában. A bélfelszín sérülése immunválaszt vált ki, amely elindítja a gyulladásos folyamat különböző lépéseit (1–6).



IL-12 és IL-23 közös p40 alegységének antagonistája (34). A Crohn-betegségben végzett kezelés kedvezőtlen interim eredményei miatt a vizsgálatot nem folytatták (34, 37). A *brodalumab* (anti-IL-17RA) humanizált monoklonális antitest, amely számos IL-17 (IL-17A; IL-17F; IL-17A/F heterodimer) biológiai aktivitását gátolja, a közös alegységük (IL-17RA) bénításával. Crohn-betegség kezelésében kedvezőtlen eredményeket tapasztaltak, ezért a szer további vizsgálatát felfüggesztették (38).

Új kis molekulájú szerek

A kis molekulájú szerek 500 daltonnál kisebbek, előállításuk kémiai úton történik, szerkezetük ismert. A biológiai kezeléstől eltérő célpontokra hatnak: az IBD kialakulásában jelentős, sejten belüli jelátviteli utakat károsítják. Nem fehérje természetű anyagok, immunválaszt nem serkentenek, amelynek révén időszakos (intermittáló) használatuk is lehetséges, antitestképződés és hatásvesztés nélkül. Rövid hatásúak, és szájon át is adhatók (39–42).

Janus-kináz-gátló

A cytokinek hatása a sejtmembránon lévő jelfogójukhoz kötődve jelenik meg. A kötődés lényeges eleme a kináz-enzimek aktiválása (3. ábra). Számos citokin jelátvitelére a Janus-kinázok (JAK) segítségével történik. A JAK enzimek a tirozin fehérje kinázokhoz tartoznak. Négy jelfogóhoz kapcsolódó JAK enzim ismert (JAK1, 2, 3, és a tirozin-kináz 2 [TYK2]).

A JAK enzimek foszforilálás révén aktívvá válnak. Az aktivált enzimek foszforilálják a DNS-kötőfehérjéket (signal transducer and activator of transcription, STAT), amelyek dimerizálódva a sejtmagba vándorolnak, és a génátíródást szabályozzák. A génkifejeződés módosulása citokintermeléshez vezet (3. ábra). Az IBD kialakulásában ezen a módon a következő cytokinek vesznek részt: IFN-gamma, IL-2, IL-6, IL-12, IL-23 (43, 44).

A *tofacitinib* nem szelektív JAK-gátló, elsősorban a JAK1 és a JAK3 gátlásában vesz részt, és III. fázisú vizsgálatban középsúlyos és súlyos colitis ulcerosában, valamint Crohn-

betegségben egyaránt hatékonyak bizonyult mind a kezdeti, mind a fenntartó kezelésben (45, 46).

A *filgotinib* és az *upadacitinib* JAK1-gátlók, amelyek a II. fázisú vizsgálatok szerint a Crohn-betegség kezdeti és fenntartó kezelésében egyaránt hatásosak (47, 48). Az upadacitinibbal colitis ulcerosában is biztató eredményeket tapasztaltak (49). A *Peŋicitinib* szájon át adható JAK-gátló, amely mindhárom jelfogóhoz kapcsolódik. A colitis ulcerosában napi 75 mg-mal végzett, II. fázisú vizsgálat kedvezőbb arányú klinikai választ, remissziót és nyálkahártya-gyógyulást igazolt a placebohoz viszonyítva (50).

Mongersen (SMAD7-gátló)

A TGF- β 1 immunszabályozó, gyulladásgátló citokin, amelynek hatását a SMAD 7 fehérje gátolja (2. ábra).

A mongersen szájon át adható antisense oligonukleotid, amely a SMAD 7 hírvívő RNS-hez fajlagosan kötődik, akadályozva az átíródását, és ezáltal a TGF- β 1 jelátvitel növekszik (2. ábra). A mongersennel Crohn-betegségben nyert adatok nem egyértelműek, további elemzést igényelnek (52).

Foszfodiészteráz-4-gátló (PDE4-gátló)

A foszfodiészteráz enzimek különböző sejttípusokban, így a gyulladással sejtben is katalizálják a 3, 5-cAMP lebontását, és ezzel a gyulladással kaszkád kialakulását, több citokin termelődését (2. ábra).

A sejten belüli cAMP-t a PDE gátlása növeli, és ezzel számos proinflammatorikus citokin (pl. TNF, IL-12, IL-17, IL-23) termelődése csökkenthető (53). Ezért ezt az enzimet gátló szerek a gyulladással betegségek kezelésének figyelemre méltó eszközei lehetnek (53). A *tetomilast* II. és III. fázisú vizsgálatokban azonban nem bizonyult hatékonyak a colitis ulcerosa befolyásolására (54). Az *apremilast* a PDE4 enzimet gátolja; hatékonyságát colitis ulcerosában vizsgálják (55).

Sphingosine-1 phosphate jelfogó (S1P) modulátorok

Az S1P jelfogók számos immunológiai folyamatot befolyásolnak, így a lymphocytáknak a perifériás nyirokszervekből történő kiáramlását is (56, 57). Az S1P egy altípusú jelfogón keresztül befolyásolható a lymphocytáknak a nyirokcsomókban való megtelepedése, és megakadályozható, hogy a sejtek a keringésbe és a gyulladt szövetekbe áramoljanak (2. ábra).

A *ŋngolimod* szív- és érrendszeri, valamint májkárosító hatásai miatt háttérbe szorult. A per os adható *ozanimod* vizsgálata mindkét gyulladással bélbetegségben kedvező

kezdeti eredményekkel járt (58). Az *ozanimod*hoz hasonló *etrasimod* hatását colitis ulcerosában vizsgálták. Második fázisú vizsgálatban a szer 2 mg/nap adagban a placebo-nál kedvezőbbnek bizonyult (59).

Az *amiselimod* S1P₁/S1P₅ agonista, amelynek Crohn-betegségben történő, második fázisú vizsgálatának (60) eredménye még nem ismert.

Kis molekulájú anticitokin

A *laquinimod* per os adható, kis molekulájú gyulladásgátló, amely proinflammatorikus citokinek gátlásával hat. A szer a Th1 és a Th17 sejtek termelődését csökkenti, és Th2 típusú immunválaszt vált ki (60–62). Crohn-betegségben végzett második fázisú vizsgálatban 0,5 mg laquinimod a remisszió elérésében a placebo-nál jelentősen hatékonyabbnak bizonyult (48,3% vs. 15,9%) (63).

Egyéb lehetséges kezelési módok

Különböző támadáspontú szerek együttese: a gyulladás kialakulásának folyamatában különböző útvonalak párhuzamos befolyásolása elméletileg növelheti a kezelés hatékonyságát. A különböző támadáspontú szerek együttes hatásáról egyelőre csak esetismertetések számolnak be. Crohn-betegségben anti-TNF- α , integringátló vedolizumab és az immunmodulátor metotrexát együttesével történik klinikai vizsgálat (64, 65).

A **székletátültetés** szerepét elsősorban colitis ulcerosában vizsgálták. Az eredmények a kezelés hatásosságára utalnak, bár számos kérdés még megválaszolatlan (66).

Össejtátültetés. Haemopoeticus össejtátültetés Crohn-betegségben eddig nem járt meggyőző eredménnyel. A mesenchymalis össejtek átültetése (MSCT) az immunszabályozó rendszert és szövetregenerációt segítő hatása miatt colitis ulcerosában és Crohn-betegségben egyaránt szóba jöhet. Az eddigi eredmények arra utalnak, hogy a helyileg adott autológ MSCT a perianalis sipolyok kezelésének hatékony és biztonságos módja (67).

Dr. Mihály Emese

A *Semmelweis Egyetem* II. sz. Belgyógyászati Klinikájának adjunktusa, belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai farmakológus szakorvos. PhD fokozattal rendelkezik. Az *European Microscopic Study Group* tagja. Fő érdeklődési területei a gasztroenterológia, a klinikai farmakológia, a gasztroenterológiai endoszkópia, a gyulladással bélbetegségek diagnosztikája és kezelése és a mikroszkópos colitis.

Irodalom

1. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology* 2019; 14: 329–346.
2. Soo Young N, Moon W. Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease 2019; GUT and Liver; Published online June 17.
3. Paramsothy S, Rosentein AK, Mehandru S et al. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunology* 2018; Published online June 15.
4. Latella G, Papi C. Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (29): 3790–3799.
5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140(6): 1785–1794.

1785–1794.

6. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 543–550.

7. Frosliel KF, Jahnsen J, Moum BA et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412–422.

8. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestation in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 110–119.

9. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF et al. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 11: 471–478.

További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.oio.hu weboldalon.

„Mindent kipróbáltam” – Egy sikeres pálya önerőből

Beszélgetés Tárnok Ferenc főorvossal

■ Székely György dr.

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

Nemrég töltötte be a 80. életévét. Emlékezzünk vissza rá, hogyan lett orvos!

Édesapám Dombóváron volt a MÁV-nál orvos. 1944-ben egy bombatámadás áldozata lett. Ekkor 4 éves voltam. Ott maradtunk az öcsémrel (ő építész lett később) és édesanyámmal, aki keményen végigdolgozta az életét. Gyógyszerésznek készült, de a háború alatti gyermekszülés és a család fenntartása miatt másként alakult az élete.

Anyai nagypapám a dombóvári kórház gazdasági vezetője volt, ám a háború és az azutáni évek családjunkban megélhetési nehézségekkel jártak. Gyermekkorom állandó költözésekkel járt, faluról falura... Bázakerettyére, az olajmezőkre kerültünk, nagybátyáméknál laktunk.

Az olajtársaság bezárásakor persze ő is elvesztette az állását. Lispeszentadorjánba kerültünk – ez is a zalai olajvidéken van –, innét édesanyám gyalog járt be Pécsre számvetési tanulmányait folytatni.

Később Nagykanizsára kerültünk, ahonnan lehetséges volt egy helyi Nagykanizsa–Pécs közötti repülőjáratral közlekedni, amelyet édesanyám is igénybe vett (nyilván ez akkoriban nem volt drága – a szerk). Élelmiszerbolti pénztáros, vállalati könyvelő, majd a nagykanizsai kórház gazdasági vezetője lett, és innen ment nyugdíjba.

Tehát kórházközelben volt szinte egész életében.

Iskolás nyaraimat a kórházban töltöttem a fül-orr-gégészeten, sebészeten beteghordóként. Persze lift nem volt, hordágyon vittük a betegeket. Drabális, nagytermetű társam azzal szórakozott, hogy nekem, a kicsiny embernek osztotta ki a hordágy feji részét, tehát én vittem mindig a nehezebbet. Előrelépés volt, amikor műtőssegéd lehettem, de mindvégig takarítottam is, például a kórházi udvarban a járdákat. Kellott a pénz, nyaranként keményen

dolgoztam. Középiskola után viszont azonnal felvettek a Pécsi Egyetemre, és a Szent Mór Kollégiumban voltam végig bentlakó. Az egyetem elvégzése után – mivel eredményes tudományos diákkörös voltam – az Élettani-Biokémiai Intézetbe kerültem, amelynek kettéválása után a Biokémiai Intézet munkatársa lettem. Felvillant egy másik pálya is előttem, felmerült, hogy repülőorvos legyek Kecskeméten. Végül biokémiai klinikai laboratóriumi szakvizsgát tettem, és ez a további életutamra is hatással volt.

Hogyan került a Pécsi I. számú Belklinikára?

Jávor Tibor professzor, aki Debrecenből került Pécsre a klinika vezetőjeként, a klinikai laboratóriumi szakvizsgám után felvett. Mózsik Gyula professzor vezette a gasztroenterológiai csapatot, amelybe bekerülhettem. A belgyógyászati tevékenység mellett intenzív állatkísérletes vizsgálatokat folytattunk. Gyakorlati (endoszkópos) gasztroenterológiai tevékenység akkoriban csak a II. sz. Belklinikán folyt Hámosri Artúr professzornál.

Ám egyszer csak Jávor professzor hajlékony fiberoszkópot szerzett, valamikor a hetvenes évek végén. Ez végül lehetőséget nyújtott nekem is az aktív, gyakorlati gasztroenterológiai munkához, így klinikánkon én vezettem be ezt az eljárást. Jártam Budapestre, ahol az I. sz. Belklinikán Papp Jánosnál láttam az első vizsgálatokat „kukkolós” készüléken. Akkoriban félig autodidakta módon tanultuk meg a technikát, amelyet fokozatosan adtam tovább ambíciós munkatársaimnak.

Mi a kedvenc tudományos témája?

A fekélykutatás. Patkányokon figyeltük meg különböző gyógyszerek hatását, és vizsgáltuk a kísérletes gyomorfekély pl. a stresszfekély kivédését. Ezzel kapcsolatosak a tudományos közleményeim.



Volt-e kudarc, akadály a pályája során, vagy ilyennel nem kellett megküzdenie?

Hat hetet töltöttem Kuvaitban, vizsgáltam, oktattam igen sikeresen egy tanulmányút során. Nagyon megkedveltek, ezért felmerült, hogy meghívják, és maradjak hosszabb időre, de a megyei tisztifőorvos ezt nem engedélyezte. Ugyanis ekkor már a zalaegerszegi állásom megvolt. Később Csermely Lajos tanítványom jutott el oda, majd lett később Ausztriában elismert szaktekintély.

Ami végül ön is lett, ha nem is Kuvaitban. Hogy került akkoriban Zalaegerszegre?

A pécsi I. sz. Belklinikán az operatív endoszkópiát végezve, oktatta, már tanítványaim is lettek, például Deák Gábor Zalaegerszegről. Felmerült, hogy odakerüljek mint osztályvezető főorvos, és én el is fogadtam ezt a lehetőséget. Ez húsz év kemény munka volt, amelynek során kineveltem egy szakorvosi nemzedéket, utódomnak Csermely Lajost szántam, de végül a döntés a kórház főigazgatójánál volt. Nyugdíjba kerültem, és a pécsi egyetemről jött az új osztályvezető. Gasztonyi Beáta azóta is vezeti az osztályt, sőt jelenleg a kórház főigazgatója is.

De nyugdíjasként is igen aktív volt évekig!

Nyugdíjasként visszakerültem a pécsi egyetemre, majd dolgoztam a mohácsi kórházban. Ezt követően Nagy Lajos professzor hívott meg a III.sz. Belklinikára. Itt tovább folytathattam a bonyolultabb epeúti és hasnyálmirigyterápiás endoszkópos vizsgálatokat, és természetesen tovább oktattam. Amikor itt az időm letelt, az utóbbi években a siklósi kórházban végeztem gasztroenterológiai munkát, kiváló emberi-szakmai körülmények között, de itt csak a rutinvizsgálatokra volt már mód. Végül is 80 éves koromig aktívan végeztem a gasztroenterológiai tevékenységemet, tehát nem panaszkodhatok.

Melyek voltak a kedvenc vizsgálatai?

Pécsett, Zalaegerszegen az összes szükséges invazív epeúti, pancreasbeavatkozásokat végeztem és oktattam szívesen és nagy lelkesedéssel.

Hol járt külföldön, milyen tapasztalatokat szerzett a már említett kuvaiti utazáson túl?

Sok helyen jártam, ha nem is túl hosszú ideig. Az amerikai gasztroenterológiai világkongresszusok, az olasz–spanyol szervezésben működött Duodenum Klub nagyon fontos volt számomra, sok tapasztalatot szereztem, és persze én is tartottam előadásokat, beszámoltam hazai tapasztalataimról. Hollandia és Németország is fontos hely volt számomra, hiszen itt is találkozhattam a világ vezető gasztroenterológusaival, hallgathattam előadásaikat, részt vehettem bemutatókon.

Dr. Tárnok Ferenc (1941, Dombóvár)

1965-ben szerezte meg általános orvosi diplomáját a Pécsi Orvostudományi Egyetemen. Az egyetem Biokémiai Intézetében kezdte pályafutását, majd az I. sz. Belgyógyászati Klinikára került. Belgyógyászati, később gasztroenterológiai szakvizsgát tett, és kutatómunkát végzett a kísérletes nyombélfekély, új kezelési eljárások témakörében. Humán vizsgálatokat végzett a cimetidin, a ranitidin, az atropin és a carbenoxolon savszekréciót fokozó, fekélygátló hatásával kapcsolatban. 1985-ben védte meg kandidátusi értekezését e témából. A klinikán létrehozta a gasztroenterológiai részleget, és bevezette a legmodernebb terápiás, invazív endoszkópos vizsgálatokat. Hazai és nemzetközi kongresszusokon, publikációkban ismertette tapasztalatait, és jelentős oktatómunkát végzett az egyetemen, majd Zalaegerszegen, ahol 20 éven át működött, létrehozta és vezette a gasztroenterológiai osztályt és ambulanciát. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi tagja, majd főtitkára volt 2000–2004 között. 1991-ben megkapta a Magyar Köztársasági Arany Érdemkeresztet, 2006-ban elnyerte a Magyar Gasztroenterológiai Társaság „Pro Optimo Merito in Gastroenterologia” életműdíját.

Mi vezérelte a szakmai fejlődésben?

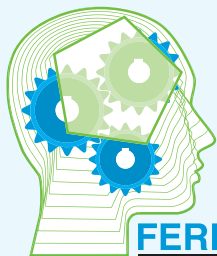
Számomra az volt a fontos, hogy egy egyetemi intézményben bevezethettem a diagnosztikus, majd a terápiás endoszkópiát, amelyet három évtizeden át végeztem, oktattam, ez volt az életcéloim. Ebből a témakörből adtam elő tudományos tapasztalataimat itthon és külföldi kongresszusokon.

Hogyan tölti a jelenleg immár nyugalmasabb nyugdíjas éveit?

A feleségemet sajnos elvesztettem, ő nagyon hiányzik, de gyermekeim, unokáim igyekeznek az életemet gazdagítani, szépíteni. Ők Pécsett élnek, hétvégenként azonban mindig velük vagyok. Volt egy carotisműtétem, de ebből sikeresen felgyógyultam. A sportot, labdarúgást mindig kedveltem. Nézem a Barcelona mérkőzéseit, a hazai csapatokon kívül neki drukkolok. Most van a Bajnokok Ligája. Mindig van mellettem egy halom keresztretjtvény, ezen edzem az agyi működésemet.

80 éves koráig dolgozott, szép pályája volt, amely a beteghordótól a vezető szakemberig tartott. Gasztroenterológus-közösségünk nagyon szeretett tagja. Lehet ezt röviden jellemezni?

Igen. Azt hiszem, elmondhatom, hogy ez egy életpálya volt – önerőből.



Az IBD-s betegek gyógyszeres terápiájának változása a koronavírus-járvány alatt

■ Molnár Márk Péter dr., Gáti Balázs
Ideas & Solutions Kft.

A krónikus gyulladásos bélbetegségeknek (vagy más néven IBD-nek, inflammatory bowel disease) klinikailag két formája ismert, a colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség (CD). A betegség népegészségügyi jelentősége kiemelkedő, mivel a fejlett országokban az IBD a második leggyakoribb idült gyulladásos betegségcsoport (a rheumatoid arthritis után). A betegségcsoport jellegzetes tünetei között szerepel a hasmenés, a véres széklet, a hasi fájdalom és a láz is. Az IBD betegség természetes lefolyását a jelenlegi, hagyományos gyógyszeres terápiákkal nem tudjuk megváltoztatni, ebből kifolyólag a terápiás cél a klinikai és endoszkópos remisszió elérése, a szteroidmentes remisszió fenntartása, a szövődmények megelőzése, a kórházi kezelések és sebészi kezelés szükségességének mérséklése, az életminőség javítása, a betegség természetes lefolyásának kedvező irányú megváltoztatása (1).

Célkitűzés és módszertan

Jelen tanulmányunk célja megvizsgálni a koronavírus-járvány alatt bekövetkezett változásokat az IBD-s betegek gyógyszeres terápiájában. Az elemzésünk során a NEAK nyilvánosan elérhető adatbázisát (2) használtuk fel, és következtetéseinket a publikus gyógyszerforgalmi adatokban megfigyelhető változások alapján állapítottuk meg. Tanulmányunkban az elmúlt 5 év (2016–2020) adatait vizsgáltuk meg, és elsősorban a 2020 előtti adatokat hasonlítottuk össze a koronavírus-járvány alatti (2020-as) adatokkal. Az elemzésünkben 4 területre fókuszáltunk: a betegek számának változására, az adherenciaszintben beállt változásra, illetve ezzel kapcsolatban az átlagos dózismennyiség változására, valamint a vizsgált készítmények piaci részesedésének alakulására. Az elemzéseket hatóanyag, brand, kiegészítés, illetve beviteli forma szerint végeztük el.

Az általunk használt módszertan limitációkkal rendelkezik, mivel a NEAK által közzétett publikus gyógyszeradatbázisban szereplő adatok köre korlátozott, így ebből kifolyólag

elemzésünk nem a teljes IBD-populációt foglalja magában, hanem csak az adatokkal alátámasztható, biztosan IBD-re szedett gyógyszereket kiváltó betegek alcsoportját. Tanulmányunk eredményeit ezen fenntartások mellett kell értelmezni.

Eredmények

Vizsgált gyógyszerek körének meghatározása

A korábban említett limitáció következtében a tanulmányba bevont gyógyszeres készítmények körét azon termékekre kellett korlátoznunk, amelyek terápiás javallatai között csak a tanulmány középpontjában álló IBD betegségcsoport szerepel. Ezzel a megkötéssel biztosan állítható, hogy a vizsgált betegcsoport csak és kizárólag IBD-s betegeket tartalmaz. Ebből kifolyólag a tanulmányunkba bevont készítmények az IBD indikációs pontjain (EÜ90 11/a., illetve EÜ90 11/b.) támogatott gyógyszerek lettek: Salazopyrin, Budenofalk, Cortiment, Pentasa, Salofalk, Xalazin (az elemzésbe bevont összes kiegészítés)

1. táblázat: A betegek számának változása kiszerezésenként 2019-ről 2020-ra

Brand	Hatóanyag	Kiszerezés	Változás a betegek számában (%)
Salazopyrin	Sulfasalazin	Salazopyrin EN 500 mg gyomornedv-ellenálló tabletta	-2,52%
Budenofalk	Budesonid	Budenofalk 3 mg gyomornedv-ellenálló, kemény kapszula	-5,09%
		Budenofalk 2 mg végbélhab	+2,90%
		Budenofalk 9 mg gyomornedv-ellenálló granulátum	-0,06%
Cortiment	Budesonid	Cortiment 9 mg retard tabletta	+0,08%
Entocort	Budesonid	Entocort 2 mg végbélsuszpenzió	-4,65%
		Entocort 3 mg retard, kemény kapszula	-18,40%
Pentasa	Mesalazin	Pentasa 1 g végbélkúp	+23,17%
		Pentasa 500 mg retard tabletta	+5,66%
		Pentasa 1 g végbélsuszpenzió	+21,68%
		Pentasa 2 g retard granulátum	-4,47%
		Pentasa 1 g retard tabletta	-0,83%
		Pentasa 4 g retard granulátum	+10,56%
Salofalk	Mesalazin	Salofalk 250 mg bélben oldódó tabletta	+3,23%
		Salofalk 250 mg végbélkúp	-2,51%
		Salofalk 4 g végbélsuszpenzió	-5,71%
		Salofalk 500 mg bélben oldódó tabletta	+1,51%
		Salofalk 500 mg végbélkúp	+11,86%
		Salofalk 2 g/30 ml végbélsuszpenzió	N/A*
		Salofalk 1 g végbélkúp	-10,40%
		Salofalk 3 g gyomornedv-ellenálló, retard granulátum	+7,14%
Xalazin	Mesalazin	Xalazin 500 mg gyomornedv-ellenálló tabletta	-13,51%
		Xalazin 500 mg végbélkúp	+0,40%

*A Salofalk 2 g/30 ml végbélsuszpenzió betegekének száma 0–49 (megjegyzés: a NEAK adatbázisa 50 fő alatti beteglétszám esetén az anonimitás megőrzése érdekében 0 beteget jelez)

nevét az 1. táblázat tartalmazza). Megjegyzendő, hogy az IBD más indikációs ponton is támogatott (EÜ90 15.; EÜ90 20/a.), azonban ezen indikációs pontokon szereplő készítmények terápiás javallatai között sok, egyéb betegség is szerepel; a NEAK publikusan elérhető adatbázisának felhasználásával pedig ezek szétválogatása nem lehetséges.

Az elemzett betegpopuláció alakulásának vizsgálata

Az előzőekben bemutatott készítmények körében megvizsgáltuk a teljes naptári évre vonatkozó betegszámok alakulását a teljes IBD-piac esetében (3), továbbá a hatóanyagok, a brandek, illetve kiszerezések szintjén is.

Az 1. ábrán látható, hogy az elemzett IBD-betegpopuláció a koronavírus-járványt megelőző 4 évben folyamatosan növekedett. A növekedés mértéke évenként átlagosan 2,11% volt, amely megközelítőleg évente átlagosan 1400 új beteget jelentett. Látható, hogy ez a növekvő tendencia a 2020-as évben megtört, és a betegek számában

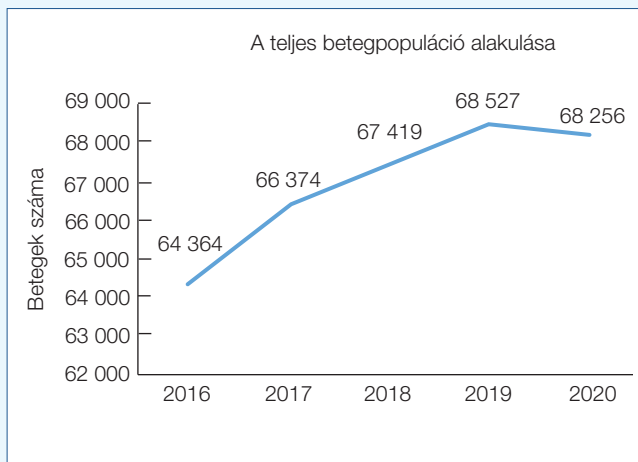
minimális csökkenés állt be (0,4% – 271 fő). Ennek alapján megállapítható, hogy a koronavírus-járványból fakadó országos korlátozások, a járóbeteg-ellátás, illetve a szakrendelések felfüggesztése és korlátozása valószínűsíthetően hátráltatta az IBD-s betegek diagnosztizálását, mivel a korábbi években megfigyelhető 1-2 ezer fős betegszám-emelkedés elmaradt, és gyakorlatilag stagnálás állt be.

Az elemzésbe bevont három hatóanyaggal (sulfasalazin, budesonid, mesalazin) kezelt betegek számában nem volt jelentős változás 2019-ről 2020-ra, a betegszám alapján meghatározott piaci részesedés mindhárom hatóanyag esetében kevesebb mint 1%-ot változott a 2020-as évre. A NEAK nyilvános adatbázisa alapján nincs lehetőség a hatóanyagok közti váltások elemzésére.

A teljes betegpopuláció stagnálása azonban az elemzésbe bevont brandekkel kezelt betegek számának kisebb átrendeződésével jött létre (lásd a 2. ábrát).

A 2. ábrán láthatjuk, hogy a Xalazin, illetve az Entocort több mint 10%-os betegszámcsökkenését a Pentasa,

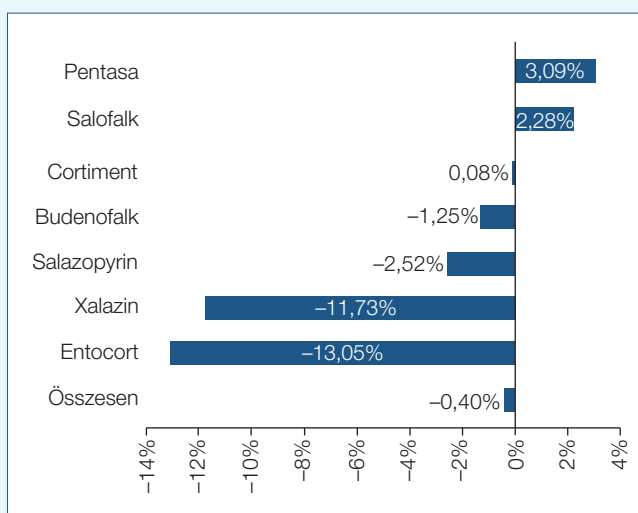
1. ábra: A teljes (elemzett) IBD-betegpopuláció alakulása (2016–2020)



illetve a Salofalk betegszám-növekedése ellensúlyozta. Míg a mesalazin hatóanyag-tartalmú Xalazin a betegeknek közel 12%-át elvesztette, addig a szintén mesalazin hatóanyag-tartalmú Pentasa, illetve a Salofalk a betegek számának növekedését tudta elérni, ami részben magyarázható a két növekedést elérő gyógyszer sokkal bővebb kizserelésválasztékával a Xalazinnal szemben. Továbbá ez a két készítmény rendelkezik olyan nagyobb hatóanyag-tartalmú kizserelésekkel, amelyek lehetővé teszik a magasabb adherenciájú napi egyszeri adagolást is. Ez azt valószínűsíti, hogy a betegek egy része hatóanyagon belül brandet váltott. Erre a változásra a koronavírus-járvány valószínűsíthetően nem volt hatással. Az 1. táblázat bemutatja a vizsgált hatóanyag-tartalmú készítményeket kiváltó betegek számának alakulását 2019-ről 2020-ra kizserelésenként.

Az 1. táblázatból láthatjuk, hogy a kizserelések döntő többségében (néhány kivételtől eltekintve) nem történt jelentős változás (<5%) az azokat kiváltó betegek számában. Kiugró csökkenés volt megfigyelhető ugyanakkor az Entocort készítmény esetében: a tablettás beviteli forma 18%-os betegpopuláció-esést könyvelhetett el, ami

2. ábra: A betegek számának változása brandenként (2019–2020)

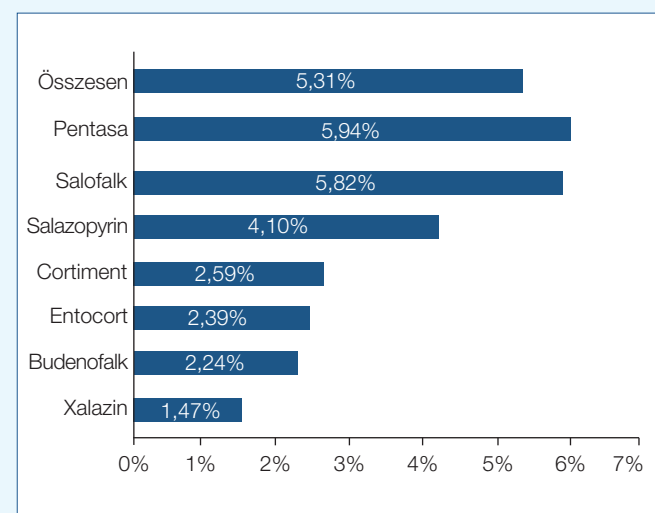


megmagyarázza a 2. ábrán látható teljes brand betegszámának jelentős csökkenését. Ezzel szemben a Pentasa készítmények esetén láthatjuk, hogy mind a végbélkúp, mind a végbélsuszpenzió több mint 20%-os betegszám-növekedést ért el 2020-ra, amely szintén megmagyarázza a Pentasa betegszám-növekedését (2. ábra).

Megfigyelhető továbbá, hogy a Salofalk 1 g-os végbélkúp kizserelése 10%-os csökkenést produkált, azonban ugyanezen brand ugyanezen beviteli formájának 500 mg-os kizserelése 11%-os növekedést ért el, ami arra enged következtetni, hogy a betegek a kisebb hatáserősségű kizserelésre váltottak át (ennek háttérében ellátási gondok is állhatnak, amely tényező vizsgálatára tanulmányunk nem tér ki). A kizserelések közötti váltások részletes elemzésére nincs lehetőség publikus NEAK-adatok felhasználásával. Annyit tudunk biztosan megállapítani, hogy a legnagyobb mozgás a Salofalk és a Pentasa brandeken belül történt, ahol a betegek 26%-a, illetve 16%-a váltott ki a 2020-as év során legalább két különböző kizserelésű vagy adagolási módú terméket, míg a legkisebb mozgás az Entocort piacán volt megfigyelhető, ahol mindössze a betegek 2%-a használta mindkét elérhető kizserelést. Ezekből az adatokból azonban messzemenő következtetések levonására nincs lehetőség, mivel a Salofalk és a Pentasa rendelkezik a legtöbb hatáserősségű és kizserelésű termékportfólióval, így „törvényszerű”, hogy arányaiban a legnagyobb mozgás is náluk figyelhető meg. Ezeket az eredményeket megvizsgáltuk a 2019-es évre vonatkozóan is, és a 2020-ashoz hasonló értékek jöttek ki, azaz a koronavírus-járvány trendszerű kizserelésváltásokat valószínűsíthetően nem eredményezett.

A 2. ábrán láthattuk, hogy a betegszámváltozások a teljes piacot tekintve kiegyenlítették egymást, továbbá a beviteli mód szerinti (orális vs. rectalis készítmények) betegszám-változás sem volt jellemző 2019-ről 2020-ra. Az elérhető adatok alapján mindkét adagolási móddal rendelkező készítményeket kiváltó betegek száma stagnált (orális készítmények 0,9%-os emelkedés, rectalis készítmények 0,35%-os emelkedés).

3. ábra: Az adherenciaszint változása brandenként (2019–2020)



2. táblázat: Az adherenciaszint változása kizserelésenként 2019-ről 2020-ra

Brand	Hatóanyag	Kizserelés	Változás az adherenciaszintben (%)
Salazopyrin	Sulfasalazin	Salazopyrin EN 500 mg gyomornedv-ellenálló tabletta	+4%
Budenofalk	Budesonid	Budenofalk 3 mg gyomornedv-ellenálló, kemény kapszula	+3%
		Budenofalk 2 mg végbélhab	+1%
Budenofalk	Budesonid	Budenofalk 9 mg gyomornedv-ellenálló granulátum	+3%
		Cortiment 9 mg retard tabletta	+3%
Entocort	Budesonid	Entocort 2 mg végbélsuszpenzió	+1%
		Entocort 3 mg retard, kemény kapszula	+5%
Pentasa	Mesalazin	Pentasa 1 g végbélkúp	0%
		Pentasa 500 mg retard tabletta	+5%
		Pentasa 1 g végbélsuszpenzió	-1%
		Pentasa 2 g retard granulátum	+10%
		Pentasa 1 g retard tabletta	+3%
		Pentasa 4 g retard granulátum	+20%
Salofalk	Mesalazin	Salofalk 250 mg bélben oldódó tabletta	-1%
		Salofalk 250 mg végbélkúp	0%
		Salofalk 4 g végbélsuszpenzió	+10%
		Salofalk 500 mg bélben oldódó tabletta	+3%
		Salofalk 500 mg végbélkúp	+1%
		Salofalk 2 g/30 ml végbélsuszpenzió	N/A
		Salofalk 1 g végbélkúp	+1%
		Salofalk 3 g gyomornedv-ellenálló, retard granulátum	+7%
Xalazin	Mesalazin	Salofalk 15 g gyomornedv-ellenálló, retard granulátum	+2%
		Xalazin 500 mg gyomornedv-ellenálló tabletta	+3%
Xalazin	Mesalazin	Xalazin 500 mg végbélkúp	+1%

Az adherenciaváltozás vizsgálata

Az adherencia kifejezi, hogy a beteg mennyire követi az egészségügyi szakemberek által előírt ajánlásokat gyógyszeresedés vagy pl. diéta, vagy életmódváltozás területén. Elemzésünkben megvizsgáltuk, hogy a koronavírus-járvány milyen hatással volt a beteg-együttműködésre. Az adherenciát általában százalékos formában adják meg, kifejezésére sok mérőszámot használunk. Tanulmányunkban az egyik legegyszerűbben számolható, de ugyanakkor az egyik leginformatívabb mutatószámot használtuk, az ún. PDC-t (proportion of days covered). A PDC-t úgy kapjuk meg, hogy elosztjuk a gyógyszeresen kezelt napok számát a napokban kifejezett kezelés hosszával.

A 3. ábra bemutatja a különböző brandek adherenciaszintjének változását 2019-ről 2020-ra (az egy betegre vetített DOT [days of therapy] arányában).

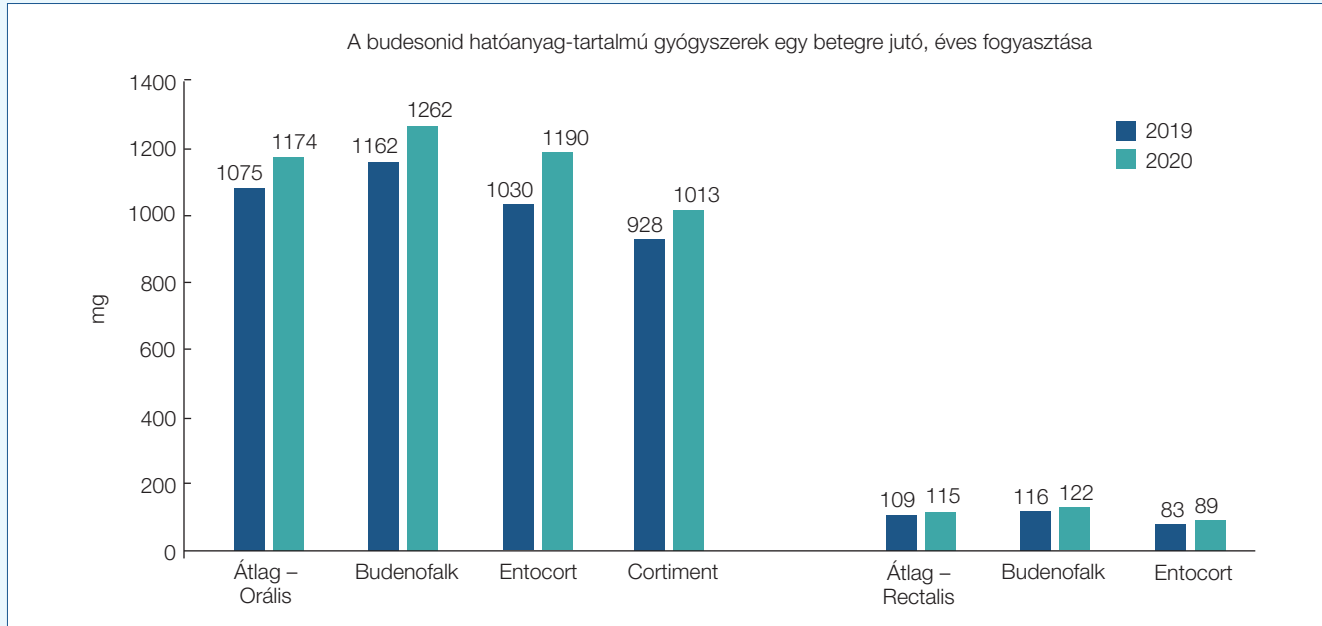
A 3. ábrán láthatjuk, hogy a teljes vizsgált IBD-piacon a betegek adherenciája közel 5,31%-kal nőtt 2020-ban a 2019-es évet tekintve, vagyis a koronavírus-járvány alatti időszak során az egy betegre jutó terápiás napok száma 5,3%-kal meghaladta a világjárvány előtti időszak során

megfigyelt adatot. A megelőző évek vizsgálata megmutatta, hogy a növekedés régebben is megfigyelhető volt, de míg a 2019-et megelőző években minimális (évi 1-2%-os) növekedés történt, addig a koronavírus-járvány alatt ez a növekedési ütem közel megháromszorozódott. Ennek alapján kijelenthetjük, hogy az IBD-s betegek valószínűsíthetően a koronavírus-járvány következtében egészségtudatosabb életet kezdtek élni, amelynek a része az ajánlásoknak megfelelő, előírt gyógyszerfogyasztás. A készítmények közül a mesalazin hatóanyag-tartalmú Pentasa és a Salofalk készítmények érték el a legnagyobb, illetve az átlagnál nagyobb adherenciaszint-növekedést, ugyanakkor a szintén mesalazin hatóanyag-tartalmú Xalazin könnyvelhette el a legkisebb növekedést az adherenciaszintben.

Az adherenciaszint-változást megvizsgáltuk kizserelésenként is, amelyet a 2. táblázat tartalmaz.

A 2. táblázatban láthatjuk, hogy három hatóanyag piacon szinte minden kizserelés kisebb-nagyobb arányú, egy betegre vetített DOT forgalomnövekedést ért el 2020-ra, azaz a betegek hatóanyagtól, brandtől, kizsereléstől és adagolási módtól függetlenül több mg-ot fogyasztottak

4. ábra: A budesonid hatóanyag-tartalmú készítmények átlagos dózisének változása (2019–2020)



(dobozt váltottak ki), mint korábban. Kiugró növekedés volt megfigyelhető a Pentasa 4 g retard granulátum (+20%), a Pentasa 2 g retard granulátum (+10%), illetve a Salofalk 4 g végbélszuszpenzió (+10%) esetében.

Az átlagos dózis vizsgálata

A budesonid-, illetve a mesalazintartalmú gyógyszerek esetében adagolási módok szerint megvizsgáltuk, hogy hogyan változott az egy betegre vetített átlagos dózis nagysága. Eredményeinket összefoglalóan a 4. és 5. ábrán mutatjuk be.

Az ábrákban láthatjuk, hogy mindkét hatóanyag szinte összes brandjének mindkét beviteli módja szerinti átlagos adagolás nőtt, azaz a betegek hatóanyagtól, brandtől és adagolási módtól függetlenül több doboz gyógyszert váltottak ki, mint korábban. Ez alátámasztja az adherenciaszint-vizsgálatunkat, amely szerint az átlagos beteg-együttműködés növekedett a koronavírus-járvány

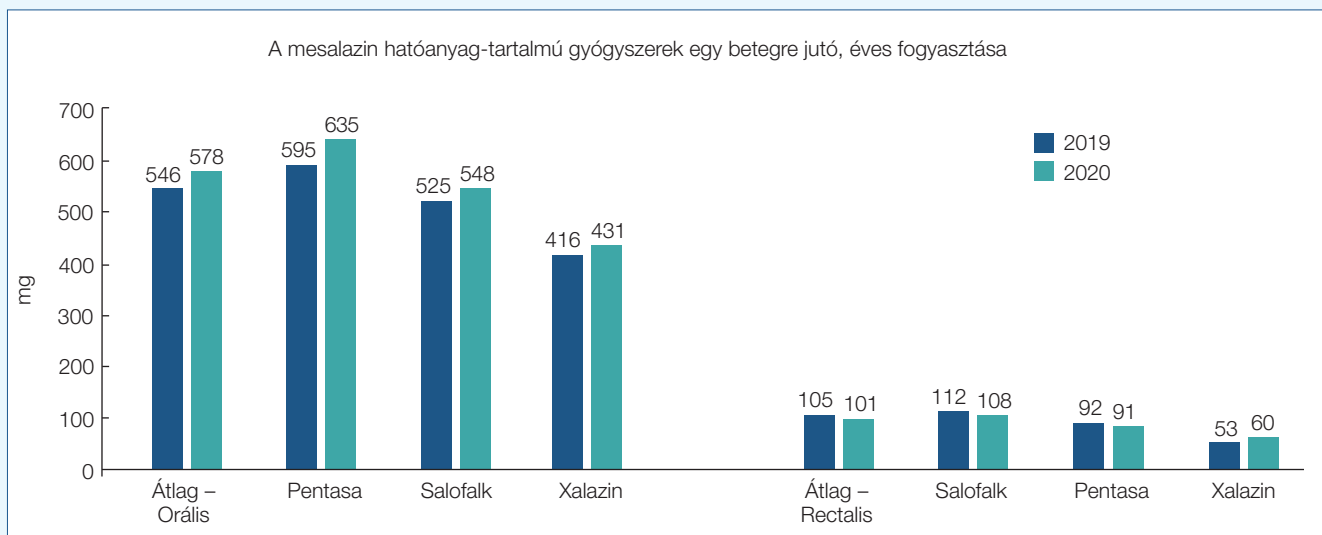
alatti időszakban. Mindez alól egyetlen kivétel a mesalazin hatóanyag-tartalmú, rectalis adagolási módú termékek, ahol minimális csökkenés volt megfigyelhető az egy betegre vetített átlagos dózisban.

Piaci részesedés vizsgálata

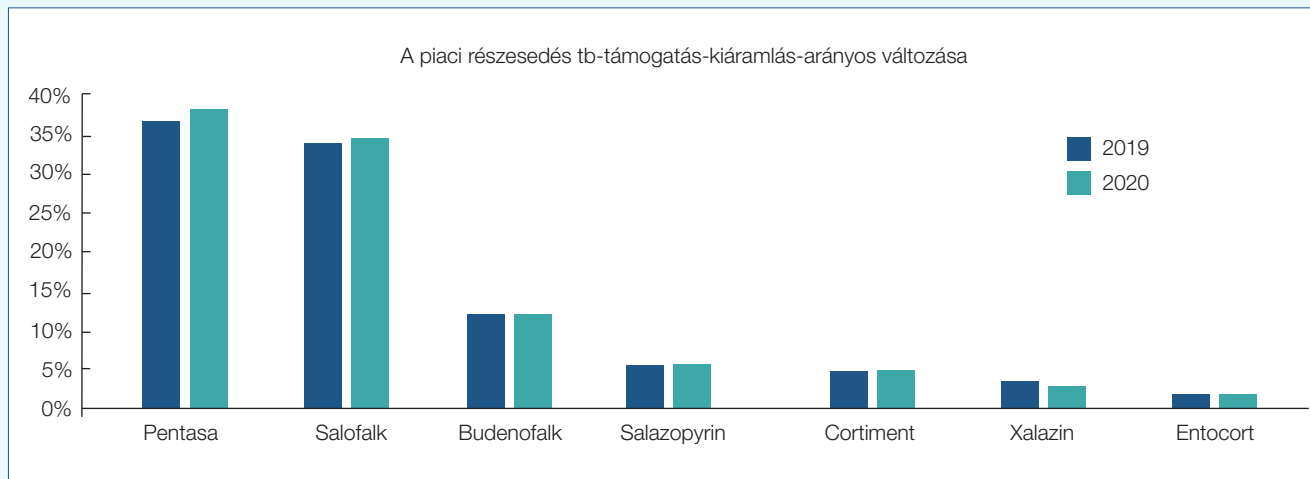
Megvizsgáltuk az elemzésbe bevont készítmények tb-támogatás-kiáramlás szerinti piaci részesedésének változását 2019-ről 2020-ra (lásd a 6. ábrát).

A 6. ábrán látható, hogy a piac közel háromnegyedét (73%) a Pentasa, illetve a Salofalk készítmények teszik ki. A Xalazin kivételével az összes termék tudta növelni a tb-támogatás-kiáramlását 2020-ra. A Xalazin támogatás-kiáramlásának csökkenését a 2. ábrán bemutatott jelentős betegszámcsökkenés indukálta. A fentiek alapján kijelenthetjük, hogy a koronavírus-járvány nem eredményezett nagy változást az IBD gyógyszeres terápiáinak piaci részesedésében.

5. ábra: A mesalazin hatóanyag-tartalmú készítmények átlagos dózisének változása (2019–2020)



6. ábra: A piaci részesedés alakulása brandenként (2019–2020)



Megbeszélés

Tanulmányunkban nyilvánosan elérhető NEAK-adatok alapján megvizsgáltuk a krónikus gyulladós bélbetegségek gyógyszeres terápiájának változását a koronavírus-járvány alatt. Az eredményeink alapján a járvány negatív hatást generált a diagnosztikára, ugyanis a korábbi években megfigyelt enyhe betegszám-emelkedés helyett a betegek számában minimális csökkenés állt be. Ugyanakkor pozitív elemként emelhetjük ki a betegek egészség tudatosabb viselkedését, a beteg-együttműködés növekedését, ami a mennyiségileg több doboz kiváltásában mutatkozik meg. Az adherenciaszint növekedése az átlagos dózis nagyságának emelkedését jelentette szinte minden termék, illetve beviteli forma esetében. Az adherenciaszint, illetve a kiváltott dobozok számának

növekedése megfigyelhető volt hatóanyagtól, brandtől, kizsereléstől, illetve beviteli módtól függetlenül, amely egy általános beteggyüttműködés-javulást jelent az IBD-betegek körében, ez az állítás pedig még inkább valószínűsíti, hogy ennek okát egy külső tényezőre lehet visszavezetni (koronavírus-járvány).

Összességében megállapíthatjuk, hogy jelentős piaci átrendeződés nem történt, amely arra utal, hogy a hatóanyagok közötti váltás nem volt jellemző; továbbra is a mesalazin hatóanyag a piac jelentős hányada (72%), illetve a Pentasa és a Salofalk készítmények továbbra is uralják (73%) az IBD-készítmények területét. Általánosságban elmondható, hogy majdnem minden vizsgált készítmény esetében nőtt a dobozforgalom 2020-ra, míg a Xalazin a betegszámok, dobozszámok, illetve a piaci részesedés tekintetében is jelentősebb csökkenést produkált.

Irodalom

1. Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium, 2009: Krónikus gyulladós bélbetegségek (IBD) (Szakmai protokoll)

2. NEAK: Gyógyszerforgalmi adatok, 2003–2021

http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/publikus_forgalmi_adatok/gyogyszer_forgalmi_adatok

3. A teljes IBD-piac alatt jelen tanulmányban az EÜ90 11/a., illetve EÜ90 11/b. indikációs pontokon támogatott gyógyszerek piacát értjük.

HU-GAS-2100024

Anyaglezárás időpontja: 2021. március 16.

Iatrogén endoszkópos perforációk diagnózisa és kezelése: ESGE szakmai állásfoglalás, 2020-as aktualizált változat

Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement – Update 2020

Novák János dr., Vágó Angéla dr.

Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Gyula
Correspondence: drnovakjanos@gmail.com

Hasonlóan, mint a 2014-ben megjelent közlésben az ESGE a iatrogén perforációk ritkasága, illetve a magas színvonalú tanulmányok hiánya miatt ismételtén a korábbi szakmai állásfoglalását újította fel, és nem dolgozott ki új irányelvet. Ismert tény, hogy a iatrogén perforációk morbiditása és mortalitása magas kockázattal jár. A iatrogén perforációk ritkán fordulnak elő, de súlyos szövődeményekkel járhatnak, ezért a megfelelő diagnózis és kezelés minél korábbi megállapítása rendkívül fontos. A jelenlegi modern állásfoglalás alapján a multidiszciplináris megközelítés a legjobb ellátási forma a iatrogén perforációk kezelésére, ebbe beleértve az endoszkópos szakember, a radiológus és a sebészek kompetenciáit is, azonnali rendelkezésre állással. Amennyiben a iatrogén perforációk ellátását egységesen minden centrumban azonos eljárási rend alapján végeznénk, súlyos szövődemények kialakulását akadályozhatnánk meg. A hivatalos állásfoglalás kialakítása során a szakértők a Medline (Pubmed) és a Cochrane Central Register of Controlled Trials adatbázisok anyagait dolgozták fel. Kontrollált tanulmányok hiányában a bizonyítékok minősége és az ajánlások erőssége hivatalosan nem lett osztályozva. Az ESGE megújított szakmai állásfoglalása, a bizottsági tagok (a PICO metodika) online véleménye alapján lettek kidolgozva.

A legfőbb ajánlások összefoglalója

Általános irányelv

Minden endoszkópos központ számára javasolt a iatrogén perforációk kezelését illetően egy írott formátumú eljárásrend kialakítása és alkalmazása, amelyben benne foglaltatnak azon beavatkozások, amelyek a perforáció szempontjából nagy kockázattal járnak. Ezt az eljárásrendet célszerű megosztani a központ radiológusaival és sebészeivel is.

Leletezés

Az endoszkópos vizsgálat során észlelt iatrogén perforációt az endoszkópos orvos fotóval dokumentálja, írja le annak nagyságát és elhelyezkedését, valamint nyilatkozzon az alkalmazott endoszkópos kezeléstről is.

Amennyiben az endoszkópos beavatkozást követően perforációra utaló tüneteket észlelünk, CT-vizsgálat segítségével mielőbbi pontos dokumentációt és alapos kivizsgálást végezzünk.

Kezelés: általános megfontolások

Az ESGE ajánlása alapján a perforáció endoszkópos zárása függ a perforáció méretétől, típusától és az adott centrumban elérhető endoszkópos szakember gyakorlottságától. Perforáció esetén azonnali szén-dioxid (CO₂-) insufflátorra történő átkapcsolás, valamint az emésztőrendszer lumen tartalmának elvezetése és a feszülő pneumoperitoneum vagy pneumothorax dekompressziójának mihamarabbi elvégzése az elsődleges feladat.

A perforáció endoszkópos zárását követő további kezelés a beavatkozás sikerességének és a beteg általános állapotának függvénye. Ha a zárás nem volt kivitelezhető, vagy sikertelen maradt, és a beteg klinikai állapota romlik, kórházi kezelés és sebészeti konzultáció javasolt.

Nyelőcső-perforáció

Az ESGE javaslata alapján az endoszkópos dilatációkat, mucosareszekciót/submucosus disszekciót, Zenker-diverticulum septotomiáját és az idegen testek eltávolítását a nyelőcső iatrogén perforációja szempontjából nagy rizikójú beavatkozásoknak kell tekinteni.

A kései (24 órán túli) iatrogén nyelőcső-perforációk diagnózisát a beteg kórelőzményére, fizikális vizsgálatára, laboreredményeire és vízdékony kontrasztanyag per os adásával készült CT-vizsgálat eredményeire kell alapozni. A megkésített (24 órán túli) diagnózis és kezelés megnövekedett morbiditással és mortalitással járhat.

Kezelés: nyelőcső

Az endoszkópos beavatkozáshoz köthető nyelőcső-perforáció esetén első lépésben endoszkópos kezelést javasolt. TTS (through-the-scope) klippek a 10 mm-nél kisebb, az OTS (over-the-scope) klippek a 10 mm-nél nagyobb perforációk zárása esetén alkalmazhatóak. Míg a >20 mm-nél nagyobb perforációk esetén sztent behelyezése javasolt.

Gyomorperforáció

Az ESGE javaslata alapján az endoszkópos tágitást és a mucosareszekciót/submucosus disszekciót a gyomor iatrogén perforációja szempontjából nagy rizikójú beavatkozásoknak kell tekinteni.

Az ESGE ajánlása alapján a gyomor iatrogén perforációi esetén szintén endoszkópos kezelést javasolt, a ≤10 mm-es perforációk esetén TTS klippek, az ennél nagyobb perforációs nyílás esetén OTS klippek vagy csepleszfoltos technika alkalmazásával, illetve kombináltan endoloop- és TTS klipp technika használható.

Periampullaris és biliopancreaticus vezeték perforációja

Az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) iatrogén perforáció szempontjából nagy kockázatú beavatkozásnak tekintendő, ha papilla laesio, tágult közös epevezeték, vagy Oddi-sphincter-diszfunkció áll fenn, vagy amikor az ERCP során sphincterotomiát, precutot vagy epeúti szűkülettágítást végeznek.

Az ERCP-hez köthető periampullaris vagy biliopancreaticus-vezeték-perforációk zöménél nem sebészi kezelés javasolt. Sebészeti indikációt jelent a jelentős kontrasztanyag-kilépés, a nem sebészi kezelés ellenére jelen lévő

súlyos szepszis, súlyos peritonitis és folyadékgyülemek vagy megoldatlan problémák (például visszamaradt eszköz), amelyeket nem lehet kezelni nem sebészi úton.

A duodenum és a vékonybél iatrogén perforációja

A nem periampullaris iatrogén duodenum-perforáció rizikófaktorai a Billroth II reszekción átesett betegnél végzett ERCP, az endoszkópos mucosareszekció, és kiváltképp az endoszkópos submucosus disszekció. A jejunum iatrogén perforációja szempontjából rizikófaktorok tekinthetők az enteroszkópos vizsgálat a striktúra tágitásával, vagy megváltozott anatómiával rendelkező betegnél vagy szteroiddal kezelt IBD-s betegnél.

Kezelés: vékonybél

A duodenum iatrogén perforációi esetén endoszkópos kezelés javasolt, ha a sérülést azonnal vagy röviddel (<12 óra) a beavatkozás után felismerik. Amennyiben az endoszkópos kezelés sikertelen, azonnali sebészi beavatkozás szükséges. Késői (>12 óra) diagnózis esetén sebészi kezelés javasolt, ha a CT-vizsgálat során kontrasztanyag-kilépés igazolódik, és/vagy a beteg állapota romlik. Ha a beteg klinikai állapota jó, és nincs kontrasztanyag-kilépés a CT-n, a konzervatív kezelés megkísérelhető.

A jejunum és ileum iatrogén perforációja esetén endoszkópos kezelés csak a sérülés azonnali felismerése esetén javasolható. Sikertelen endoszkópos zárás, vagy beavatkozás utáni felismerés esetén levegő és folyadék intraperitonealis szivárgásával, sebészi kezelés javasolt.

Colorectalis iatrogén perforáció

A komplikált endoszkópos mucosareszekciót, az endoszkópos submucosus disszekciót és a ballonos tágitást iatrogén colorectalis perforáció szempontjából nagy rizikójú beavatkozásoknak kell tekinteni. A beteg előrehaladott életkora, társbetegségek, a vastagbél gyulladással járó betegségei, valamint az endoszkópos gyakorlottsága szintén jelentős rizikótényezők a iatrogén perforációknak kolonoszkópos vizsgálat során.

Kezelés: colorectalis perforációk

A 10 mm-nél kisebb perforációk zárására TTS klippek használata javasolt, az ezt meghaladó perforációs nyílások esetén OTS klippek alkalmazása megfontolandó. A megfelelő bélelkészítés egy fontos tényező, amikor a iatrogén perforációt endoszkópos úton szándékozunk zárni. Minden beteget, akit konzervatíván kezelünk, javasolt multidiszciplináris megközelítés mellett szorosan követni a beavatkozás utáni időszakban. Nagyobb perforációs nyílások, sikertelen endoszkópos zárás vagy romló klinikai állapot esetén azonnali sebészeti beavatkozás válhat szükségessé.

Eredeti közlemény

Paspatis GA, Arvanitakis M, Dumonceau J-M, et al. Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement – Update 2020; *Endoscopy* 2020; 52: 792–810. DOI <https://doi.org/10.1055/a-1222-3191>.

Esomeprazol Sandoz®

esomeprazol

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

SAVÁN FOGJA



ÁRAK ¹				
Készítmény megnevezése	Közgyógyra írható	Bruttó fogyasztói ár	Normatív támogatás	Térítési díj normatív támogatással
Esomeprazol Sandoz® 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletták, 28x	✓	984 Ft	264 Ft	720 Ft
Esomeprazol Sandoz® 40 mg gyomornedv-ellenálló tabletták, 28x	✓	1 850 Ft	528 Ft	1 322 Ft

¹ 2020. október 1-től érvényes árak alapján.

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

Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat!
Elérési útvonal: <http://www.neak.gov.hu>; szakmának; gyógyszer/gyse/gyógyfürdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszertervezés; végleges; Publikus gyógyszertervezés – lakossági tájékoztató.
Kizárólag egészségügyi szakembereknek szóló kommunikáció. Kérjük, ne tegyék a fogyasztók részére elérhetővé vagy láthatóvá! • A dokumentum lezárásának időpontja: 2020. október 12. • RESO2788/09.20

A célvezérelt stratégia alkalmazása a klinikai gyakorlatban

FIGAMU XV. Online Kongresszusa

A FIGAMU 2021. április 10-én megtartott, XV. online kongresszusán, a Takeda Pharma Kft. szimpózi-umának keretében *dr. Farkas Klaudia* egyetemi docens a gyulladós bélbetegségekben újonnan alkalmazott célirányos kezelési elvet ismertette, illetve egy eset kapcsán annak gyakorlati vonatkozásait is szemléltette. Előadásának összefoglalóját az alábbiakban közöljük.

A célirányos kezelési (treat-to-target, T2T) stratégia egy előre meghatározott és a beteggel egyeztetett terápiás célkitűzést, a betegség aktivitásának folyamatos ellenőrzését és a kezelés módosítását jelenti, amíg a kitűzött cél meg nem valósul. Régóta alkalmazott elv a különböző krónikus betegségeknél – így például magasvérnyomás- vagy cukorbetegség esetén. Azonban használata csak az utóbbi néhány évben került előtérbe gyulladós bélbetegségekben (IBD). Az IBD különböző terápiás megközelítései közül korábban elsősorban a step-up stratégiát alkalmaztuk – illetve alkalmazzák sokan a mai napig, ezért nagyon fontos, hogy ezen a nézőpontra lehetőség szerint tudjunk változtatni. A step-up stratégia azt jelenti, hogy a betegség aktivitása és a terápiás válasz alapján határozzuk meg a soron következő kezelési módot, és az elsődleges cél a tünetek kontrollálása. Utóbb azonban világossá vált, hogy a tünetek kontrollálása nem tudja feltétlenül megváltoztatni a betegség lefolyását, vagy megelőzni a gyulladásból adódó krónikus károsodásokat. Ez a felismerés, valamint a diagnosztikus és terápiás lehetőségek bővülése vezetett a célirányos kezelési elv előtérbe kerüléséhez. Ma a cél a nyálkahártya-gyógyulás elérése révén a mély remisszió fenntartása, a betegség progressziójának megakadályozása és a megfelelő életminőség biztosítása. Magától értetődő, hogy ha a betegség korai szakaszában sikerül elérni a nyálkahártya-gyógyulást, akkor az tartós remissziót idéz elő, és kevesebb sebészi vonzattal, valamint hospitalizációs igénnyel jár, tehát olyan cél, amely elérésére feltétlenül törekednünk kell a krónikus gyulladós bélbetegek ellátása során.

A gyakorlatban a célirányos kezelés azt jelenti, hogy azonosítjuk a megfelelő terápiás célpontot (target), felmérjük a betegség progressziójának kockázatát, és ennek megfelelően indítjuk a terápiát. Fontos a betegség jellemzőinek kezdeti karakterizálása, a rendszeres monitorozás, és a terápiás cél érdekében a kezelés optimalizálása. A terápiás célpontot mindig úgy kell meghatározni, hogy a betegség kimenetelét javítsuk, és a végstádiumú szervi károsodásokat igyekezzünk elkerülni. A T2T elv valódi gyakorlati

hasznát több randomizált vizsgálat is igazolta, ezek közül a 2018-ban publikált CALM-vizsgálat a legismertebb. Ennek a vizsgálatnak két fontos üzenete van: egyrészt a célvezérelt elvvel valóban szignifikánsan magasabb arányú nyálkahártya-gyógyulást lehet elérni a csak klinikai megítélésen alapuló terápiaváltással szemben, másrészt az egy éven belül elért mélyremisszió esetén hosszabb távon – átlag 3 év utánkövetés után – a betegség progressziójának rizikója szignifikánsan alacsonyabb.

Egy 21 éves nőbeteg esetismertetésén keresztül jól szemléltethetjük a T2T stratégiát a gyakorlatban. A beteg gasztroenterológiai kivizsgálása krónikus hasmenés, véres székletürítés és hasi fájdalom miatt indult. Státuszában perianalisan váladékozó sipoly érdemel említést. Az elévített kolonoszkópia a terminális ileumban enyhe aktivitású, a vastagbél bal oldalán mély fekélyekkel járó, súlyos Crohn-betegséget igazolt 18-as SES-CD pontszámmal. Az MR-enterográfia egyéb vékonybél-lokalizációt vagy szövődményt nem mutatott. Az induló laboratóriumi értékekből magas CRP és kalprotektin, vashiányos vérszegénység emelhető ki. Első alkalommal – tehát a betegség diagnosztizálásakor vagy a beteg gondozásunkba vételekor – nagyon fontos felmérni az IBD pontos lokalizációját, viselkedését. Törekednünk kell arra, hogy minél objektívebb paramétereket, például a SES-CD pontszámot, klinikai pontrendszereket, biokémiai markereket, képalkotó vizsgálatokat alkalmazzunk, valamint érdemes meghatározni, hogy az indulási CRP- és kalprotektinérték milyen endoszkópos és klinikai aktivitáshoz társul.

A rizikóbecslés szerepe a kezelés megkezdése előtt nagyon fontos, hiszen fel kell mérni, hogy szükség van-e korai intenzív kezelésre, vagy sem. Egyelőre nincs a kezünkben olyan genetikai vagy mikrobiomalapú predikciós marker, amelyet a rutinellátás során alkalmazni tudnánk, így a gyakorlatban döntően a betegség kezdeti megjelenésére, életkorra, előzményekre, társuló szövődményekre kell támaszkodnunk. A bemutatott beteg magasabb rizikócsoportba tartozik a betegség lefolyása szempontjából, amelyre a fiatal életkor, az endoszkópia során látott mély

fekélyek, az ileocolon-lokalizáció és a perianalis érintettség utal. Tehát a betegnél szövődményes lefolyás nem zárható ki, ezért valószínűleg korai intenzív kezeléssel eredményesebbek lehetünk.

A STRIDE-II kritériumrendszer segít átlátni, hogy mik lehetnek a T2T alapjául szolgáló terápiás célok rövid, közép- és hosszú távon. Rövid távon, amely 1-2 hetet jelent, kulcsfontosságú a klinikai válasz elérése, azaz hogy a beteg tünete javuljanak. A tüneti remisszió és a normál CRP elérése is mindenképpen közeli cél. Középtávon – nagyjából 3 hónap után – a kalprotektin csökkenése, gyermekgyógyászatban a normális növekedés megindulása, míg hosszú távon – 6-9 hónapot követően – az endoszkópos gyógyulás elérése a cél. Nem kötelező, de a STRIDE-ajánlásban megfontolandó célként szerepel Crohn-betegségben a transzmurális gyógyulás, valamint colitis ulcerosában a hisztológiai gyógyulás. A prognosztikai tényezők figyelembevételével, illetve a betegség kiterjedésére és aktivitására, valamint a magyarországi finanszírozási protokollra tekintettel az ismertetett betegnél szisztémás szteroid- és azatioprinkezelés indult.

A monitorozás szempontjából az IBD Ahead nyújt gyakorlati segítséget, amely nemcsak a tünetek, de az endoszkópia, a laboreredmények és a képalkotók értékelésével kapcsolatban is tájékoztatást nyújt. Attól függően, hogy milyen kezelés indult, eltérő lehet a monitorozás időpontja. Azatioprinkezelés esetén a vérkép és májfunkció ellenőrzése miatt kezdetben sűrűbben kell a beteget visszahívni, később, miután remisszióba került, és mellékhatások sem jelentkeztek, elegendő a háromhavi ellenőrzés. Az említett beteg két hét múlva jelentkezett kontrollvizsgálatra, állapota jelentősen javult, a laborleletei (CRP) is normalizálódtak. A szteroid dózist csökkenteni lehetett, az azatioprin dózist pedig a testsúlynak megfelelően optimalizálták.

Az európai és az IBD Ahead-ajánlások alapján a kezelés megkezdését követő 3 hónapnál javasolt ellenőrizni a biokémiai markereket, így pl. a széklet kalprotektinszintjét, míg az endoszkópos ellenőrzés a 6-9. hónapnál javasolt újonnan indított kezelés esetén. A későbbiek során a széklet kalprotektinszintjének rendszeres meghatározása segít előrejelezni a relapszust. Az ajánlások alapján endoszkópiára vagy képalkotó diagnosztikára akkor van szükség, ha a vizsgálatnak valamilyen terápiás vagy diagnosztikai konzekvenciája van, tehát relapszus, terápiaváltás vagy megmagyarázhatatlan tünetek kapcsán, surveillance céljából. A beteg hat hónapos kontrollja során székletszáma csökkent, de időnként előfordult hasmenés, a sipoly váladékozott, ízületi panaszok jelentkeztek, valamint a CRP és a kalprotektin szintje is ismét magasabbá vált. Kontrollkolonoszkópia történt, amely a kiinduláshoz képest ugyan javulást mutatott (10-es SES-CD), de nyálkahártya-

gyógyulást nem sikerült elérni. Tekintettel arra, hogy a 6. hónapnál a nyálkahártya gyógyulása szerepel az elsődleges célok között, standard dózisu infliximabkezelés indult a klinikai és az endoszkópos képre, valamint a perianalis érintettségre is tekintettel.

A Gastroenterology szaklapban frissen publikált STRIDE-II kritériumokat is közlétező közlemény a különböző terápiás készítmények randomizált vizsgálatainak áttekintése alapján útmutatást nyújt arról, hogy a különböző kezeléseknél mikorra várható a klinikai válasz, a remisszió és a nyálkahártya-gyógyulás kialakulása, valamint a biokémiai markerek normalizálódása. A biológiai szereknél, a TNF-gátlóknál viszonylag korán létrejön a klinikai válasz és a remisszió. Az ismertetett beteg az indukciós kezelést követően remisszióba került, biokémiai markerei (CRP és kalprotektin) normalizálódtak.

A 6. infúzió után azonban hatásvesztés klinikai tüneteit tapasztalták. Az ekkor készült CRP- és kalprotektinértékek is relapszusra utaltak. A gyógyszer-szint-meghatározás a T2T stratégia részét képezi. Az említett betegnél gyorsteszt segítségével meghatározták a szérumban infliximabszintjét, amely 5,7 µg/ml-nek mutatkozott. Ez arra enged következtetni, hogy az infliximab dózisének emelése nem járna terápiás előnnyel, hiszen nagy valószínűséggel nem TNF-vezérelt betegségről van szó, ebben az esetben más hatásmechanizmusú gyógyszerre javasolt váltani (switch). A gyógyszer-váltást követően a beteg remisszióba került. Összefoglalva az elmondottakat, a T2T elv legfontosabb elemei a következők:

A betegség prognózisának megítélésével, a beteggel történt egyeztetés után reális célt kell kitűzni. A cél elérése érdekében a beteget szoroson kell ellenőrizni, és rendszeresen monitorozni – itt az adherencia is kulcsfontosságú tényező. A gyógyszer-szint meghatározása szintén hasznos lehet hatásvesztés gyanúja esetén. A kitűzött cél eléréséhez többszörös terápiamódosításra lehet szükség, de ez várhatóan olyan kimenetelt eredményez, amelyből a beteg profitálhat. Fontos továbbá kiemelni, hogy a pontos terápiás célpontot nagymértékben meghatározza a kórkép típusa, hiszen egy késői stádiumban levő betegségben nem lehet ugyanazokat a célokat kitűzni, mint egy frissen diagnosztizált esetben. A terápiaválasztásnak személyre szabottnak kell lennie, hiszen lehetnek olyan társbetegségek, illetve olyan szociális tényezők, amelyek szintén befolyásolják a terápiás döntést. A monitorozási terv személyre szabása szintén kiemelendő: megfelelő időpontokban, megfelelő mérőeszközöket kell alkalmazni. Ha mindezeket betartjuk, akkor a beteg számára legideálisabb kezelést nyújthatjuk, amely hosszú távon a személyre szabott kezelés alapjául szolgál.

Baka Zsuzsanna dr.

Az összefoglaló megjelenését a Takeda Pharma Kft. szponzorálta. Az itt közölt információk a szerző véleményét és tapasztalatait tükrözik, amelyeket nem lehet a Takeda cég véleményeként interpretálni, illetve ezekre ilyen módon hivatkozni.

Lezárás dátuma: 2021. 05. 25. C-ANPROM/HU/IBDD/0010

Telemedicinális táplálásterápia

FIGAMU XV. Online Kongresszusa

A 2021. április 10-én megtartott FIGAMU XV. Online Kongresszusának egyik szekciója a COVID-19 gasztroenterológiai vonatkozásait tárgyalta. Ennek keretében *dr. Schäfer Eszter* a telemedicinális táplálásterápia lehetőségeit ismertette előadásában. Az elhangzott előadás hanganyagából és diából készült szöveges kivonat rövidített, összefoglaló változatát az alábbiakban közöljük.

A COVID-19-járvány megnehezítette, illetve lehetetlenné tette a személyes orvos-beteg találkozásokat, ezért az utóbbi időszakban nagy szerephez jutott a telemedicina számos szakterületen, és ez alól a táplálásterápia sem kivétel.

A COVID-19-es betegeknél enyhe kórlefolyás esetén is gyorsan – akár már 10 nap ágyban fekvést követően is – kialakulhat izomatrófia, izomvesztés és izomfunkció-romlás, különösen időskorban. Azonban nemcsak a COVID-19-es betegeknél van szükségük táplálásterápiára a COVID-19-éra alatt és után, hanem a nem COVID-19-es krónikus betegeknél is. Ide tartoznak a májbetegségben, gyulladással járó bélbetegségben (IBD) szenvedők, a daganatos betegek és a műtéten átesett emberek, akiket időről időre újra kell szűrni, és eszerint kell módosítani a táplálásterápiájukat. A nem COVID-19-es akut betegeknél (frissen diagnosztizált IBD vagy daganat, friss műtét) is előfordulhat malnutrició, ezért kezelésük halaszthatatlan lehet.

Fontos, hogy a pandémiás időszakban is mindenki hozzájusson a táplálásterápiához. Ezzel a céllal született két ismert, validált mérőeszköz, a MUST (Malnutrition Universal Screening Tool, online magyar nyelvű MUST kalkulátor: www.nutriciamedical.hu) és a SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls) kombinálásával és telemedicinális adaptálásával az úgynevezett R-MAPP (Remote Malnutrition App, online elérhető: rmappnutrition.com), amely alkalmas lehet a táplálásterápiára szoruló kiválasztására.

Az R-MAPP első részében áttekintjük az anamnézist, különös tekintettel azokra a betegségekre és kórállapotokra, amelyek növelik a malnutrició és a sarcopenia kialakulásának kockázatát – ezek például a COVID-19-fertőzés, a daganatos betegségek, a COPD, az IBD, a stroke, az intenzív terápiás kezelés utáni állapot, a krónikus vese- és májbetegségek, a diabétesz, a különböző sebek és felfekvések jelenléte, a túlsúly, a polimorbiditás és a műtétek. Figyelembe kell vennünk a beteg ételallergiáit és ételintoleranciáját is. A második rész a beteggel való kapcsolatfelvételt, a beteg beazonosítását tartalmazza.

A harmadik szekció a két említett, specifikus kérdőívvel foglalkozik. A MUST egy olyan szűrőmódszer, amely segítséget nyújt a tápláltsági állapot felméréséhez, és kezelési irányelveket is javasol (online elérhető: nutriciamedical.hu). A testtömegindex-kalkulátorral megtudhatjuk, ideális-e a beteg testsúlya, elhízott, vagy éppen kórosan sovány-e. Ha túl sovány, akkor mindenképp térjünk a következő kérdésekre: Az elmúlt időszakban volt-e esetleg szándékos fogyókúrája?

Milyen az étvágya? Szilárd, darabos ételt probléma nélkül tud-e fogyasztani? Majd határozzuk meg az elmúlt 3 hónapban történt fogyás mértékét. A következő kérdésnél azt vizsgáljuk, hogy a beteg aktuális betegsége hogyan befolyásolhatja a tápanyag felvételét, illetve várhatóan a következő 5 napban tud-e elegendő mennyiséget fogyasztani. A pontok összesítése alapján különböző rizikócsoportokba sorolhatjuk a betegeket: nulla pont alacsony kockázatot jelent, és rutin klinikai kezelés nem javasolt. Egy pont esetén a rizikó közepes, mindenképpen gondozás szükséges. Kettő pont felett magas rizikóról beszélünk, és a táplálékbevitel javítását célzó terápiát kell indítani.

Az R-MAPP másik, szakmaspecifikus része a sarcopenia-kérdőív (SARC-F). Sarcopeniának az életkorral összefüggő izomerő-leépülést nevezzük. A sarcopenia diagnózisa a mindennapi klinikai gyakorlatban az izomerő, az izomtömeg és az izomfunkció értékelésén alapul, ehhez időigényes funkcionális tesztekre, illetve költséges műszeres vizsgálatokra is szükség lehet. A pandémiás időszak alatt nagy igény volt egy egyszerűen használható, gyors szűrésre alkalmas eszközre. Az e célú szolgáló SARC-F mérőeszköz az izomerő, a járási nehézség, a székről való felállás, a lépcsőzés és az elesés vonatkozásában tesz fel kérdéseket. A kérdőívet magyar nyelven is validálták. A négy vagy annál magasabb összpontszám nagy valószínűséggel sarcopeniát jelez.

Az R-MAPP negyedik, illetve ötödik része a kiértékelést és az intervenciót mutatja. Kettő feletti MUST-, illetve négy feletti SARC-F-pontszám esetén mindenképpen teendők van, és a beteget speciális, gyógyászati célra szánt tápszerrel kell kezelni. Ha már a beteg használ ilyen készítményt, akkor ellenőriznünk kell, hogy valóban elfogyasztja-e azt, vagy esetleg más tápszerre kell váltanunk. Dietetikust feltétlenül vonjunk be a beteg további kezelésébe! Nagy általánosságban elmondható, hogy 25–35 kcal/ttskg kalória bevitel elegendő 1 g/ttskg fehérje bevitel mellett. COVID-19-fertőzésen átesett betegeknél, intubált állapot után fontos rákérdezni a dysphagiára – ez idős betegeknél akár 3 hétig is problémát okozhat. Időskorban számolnunk kell nyílt sebek és felfekvés jelenlétével is. Ebben az esetben akár napi 30-40 kcal/ttskg-ot elérő kalóriabevitelre is szükség lehet, és a fokozott fehérjebevitel mellett figyelni kell például az arginin, a glutamin és a C-vitamin pótlására is. Mindezek alapján meg tudjuk határozni, hogy milyen speciális, gyógyászati célra szánt tápszerrel kell majd a beteg további kezelését kiegészítenünk.

A közlemény megjelenését a NUMIL Hungary Tápszerkereskedelmi Kft. támogatta.

NUTRIDRINK MAX

... NUTRIDRINK MAXIMALIZÁLVA

NUTRICIA
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION

- 720 kcal, 29 g fehérje egy palackban (300 ml)
- Nagy tápanyagdenzitás: 2,4 kcal/ml
- Kiegyensúlyozott tápanyagtartalom
- Napi adag: 1 palack, 3 részre elosztva (3x100ml)



Magas energiatartalmú, speciális gyógyászati célra szánt élelmiszer malnutrició betegek számára.

1 palack beteg által térítendő díja 70%-os támogatás esetén 202 Ft, 55%-os támogatás esetén 303 Ft.

Nutridrink Max ízváriánsok	Kiszereelés	Bruttó fogyasztói ár (Ft)	Normatív támogatás: 55%		Emelt támogatás: 70%	
			Támogatási összeg (Ft)	Térítési díj (Ft)	Támogatási összeg (Ft)	Térítési díj (Ft)
Csokoládé, Vanília, Eper és Mokka	24x300 ml	16 155	8 885	7 270	11 309	4 846

Forrás: www.neak.gov.hu (PUPHA törzs, 2020.12.01.)

Lezárás dátuma: 2020.12.15.
Kód: ONS20PHAALL37

A Nutridrink Max egy magas energia tartalmú, tápanyagtartalom szempontjából teljes értékű speciális élelmiszer. Speciális gyógyászati célra szánt élelmiszer betegséghez kapcsolódó malnutrició diétás ellátására. Gluténmentes. Védőgáz csomagolásban. UHT sterilizált.

Fontos figyelmeztetés: Kizárólag enterális táplálásra. Parenterálisan nem alkalmazható. Kizárólag orvosi felügyelet mellett alkalmazható. Kizárólagos táplálásra alkalmas. 3 év alatti gyermekeknek nem adható. 3 és 6 éves kor közötti alkalmazása fokozott figyelmet igényel. A folyadékbevitel monitorozása szükséges a megfelelő hidratáltság biztosítása érdekében.

Tárolás, használati utasítás: Száraz, hűvös helyen tartandó. Használat előtt alaposan rázza össze. Fogyasztásra kész ital lehűtve a legfinomabb. Felnyitás után mindig szorosan zárja vissza és tárolja hűtőszekrényben, maximum 24 órán keresztül.

Adagolás: Kiegészítő táplálásként 1 palack naponta, amely elosztandó 3 részre a nap során, kizárólagos táplálásként 2-3 palack naponta, elosztva 6-9 részre a nap folyamán, amennyiben az orvos vagy a dietetikus másként nem javasolja.

Osszetevők: ivóvíz, glükóz-szirup, **tehéntej** fehérje (micelláris kazein izolátum, tejfehérje-kazeinát), növényi olajok (repce olaj, napraforgó olaj), kálium-laktát, emulgeálószer (szójalecitin), magnézium-hidrogénfoszfát, aroma, kolin-klorid, kálium-citrát, nátrium-citrát, nátrium L-aszkerbát, nátrium-klorid, vas-laktát, kálium-klorid, nikotinamid, cink-szulfát, színezék (kurkumin), DL- α -tokoferil-acetát, retinil-acetát, réz-glukonát, nátrium-szelenit, mangán-szulfát, kalcium D-pantotenát, króm-klorid, D-biotin, kolekalciferol, tiamin-hidroklorid, pteroil-monoglutaminsav, piridoxin-hidroklorid, nátrium-molibdát, riboflavin, nátrium-fluorid, kálium-jodid, fitomenadion, cianokobalamin. Általános tápérték/100ml: energia 1010 kJ, 240 kcal, zsír (35 En%) 9,3 g -amelyből telített zsírsavak 0,9 g, szénhidrát (49 En%) 29,7 g, -amelyből cukrok 15,0 g, laktóz <0,5 g, rost (0 En%) 0 g, fehérje (16 En%) 9,6 g, só 0,24 g, vitaminok: A-vitamin 240 μ g, D3-vitamin 1,8 μ g, E-vitamin (α -TE) 3,0 mg, K-vitamin 13 μ g, tiamin 0,40 mg, riboflavin 0,40 mg, niacin (4,3 mg NE) 2,2 mg, pantoténsav 1,3 mg, B6-vitamin 0,40 mg, folsav 64 μ g, B12-vitamin 0,7 μ g, biotin 9,6 μ g, C-vitamin 24 mg, ásványi anyagok és nyomelemek: nátrium 96 mg, kálium 236 mg, klorid 91 mg, kalcium 174 mg, foszfor 174 mg, magnézium 33 mg, vas 3,8 mg, cink 2,9 mg, réz 0,43 mg, mangán 0,80 mg, fluor 0,20 mg, molibdén 24 μ g, szelén 14 μ g, króm 16 μ g, jód 32 μ g, egyéb: kolin 88 mg, ozmolaritás 790 mOsmol/l

Nettó mennyiség 7200 ml (6x4x300 ml). A csomag nem megbontható, darabonként nem eladható. Minőségét megőrzi: lásd a csomagolás oldalán (nap, hónap, év). Előállítja: N.V. Nutricia Zoetermeer, Hollandia. Forgalmazza: NUMIL Kft. 1134 Budapest, Váci út 35.

A mikroszkópos colitis és kezelése

Dr. Mihály Emese gasztroenterológussal beszélgettünk a mikroszkópos colitistról (MC). Az adjunktusnő beszélt arról, mit takar az elnevezés, milyen az MC előfordulási gyakorisága, mik az MC tünetei. Szó esett az MC lefolyásáról, rizikófaktorairól, patomechanizmusáról, valamint a kezeléséről.

Mi is az az MC, mit takar az elnevezés?

Az MC elnevezés arra utal, hogy a típusos klinikai tünetek mellett az endoszkópia során ép vastagbél nyálkahártyát látunk, és a biopsziás mintákból, annak hisztológiai feldolgozása során derül ki a betegség. Tehát ez egy patológiai diagnózis.

Milyen az MC előfordulási gyakorisága?

Az MC nőkben gyakrabban fordul elő, leginkább 60-65 éves kor felett. Az incidencia 4,1 a kollagéncolitis altípusra vonatkozóan, a limfocitás altípusra vonatkozóan pedig 4,9 100 000 személy/évre vonatkoztatva. Fontos hangsúlyozni, hogy az MC 25%-a 45 évnél fiatalabb betegekben fordul elő, és gyermekkorban is leírtak már mikroszkópos colitist.

Mik a mikroszkópos colitis tünetei?

A mikroszkópos colitisre a krónikus hasmenés jellemző, és annak is egy jellegzetes formája, a vizes hasmenés. A széklet száma széles határok között változik, de a mikroszkópos colitis aktivitásának kritériumát úgy szoktuk megadni, hogy napi háromszori laza széklet van jelen, amiből legalább egy vizes. A vizes hasmenés mellett előfordulhat sürgető jelleg, ez 70%-ban van jelen, és nagyon jellegzetes, ahogy a betegek elmondják, hogy a széklet nagy erővel, úgymond robbanásszerűen születik meg. Az urgenciával, tehát a sürgető jelleggel párhuzamosan székletinkontinencia is elő szokott fordulni. Hasi fájdalom 50%-ban, testsúlycsökkenés 50%-ban társul ezekhez a tünetekhez, és kiemelendő, hogy dehidráció, tehát folyadékvesztés, illetve elektroliteltérés nem szokott járni a mikroszkópos colitisszel.

Milyen a mikroszkópos colitis lefolyása kezelés nélkül, illetve kezeléssel?

A mikroszkópos colitisre tünetmentes periódusok és hasmenéses periódusok váltakozása jellemző. Előfordulhat az is, hogy kezelés nélkül, spontán remisszióba kerül a beteg, de az is előfordulhat, hogy krónikus hasmenés alakul ki, és akár nagyon súlyos, testsúlycsökkenéssel járó állapot is kialakulhat. Kezeléssel nagyon szépen kordában tartható. Ami kijelenthető, hogy hosszú távon a halálozást biztosan nem növeli meg, és a

vastagbél rosszindulatú megbetegedéseinek gyakoriságát sem növeli.

Mit tudunk az MC patogenezisééről?

Az MC patogenezise nem pontosan ismert. Genetikai predispozíció esetén különböző lumínáris faktorok, legyenek azok mikrobióták vagy exogén toxinok, a bélalba jutva ellenőrizetlen immunválaszt váltanak ki, minek következtében különböző gyulladásozó sejtek: a Th1, a Th17, illetve a citotoxikus T-sejt 1 és 17 fognak felszaporodni. Az általuk termelt proinflammatorikus citokinek, mint a tumornekrózis-faktor-alfa, az interferon-gamma, az IL-17, -21, -22, -23 felszaporodása további gyulladáshoz vezet és limfocitabeszűrés vagy kollagénréteg-lerakódás lesz a következménye.

Mik az MC rizikófaktorai?

A rizikófaktorok nagyon fontosak. Két fő rizikófaktorot kell kiemelnünk. Az egyik különböző gyógyszereknek a használata, a másik a dohányzás. A gyógyszerek tekintetében vannak olyan predilekciós csoportok, mint a nonszteroid gyulladásgátlók, amihez hozzátartozik a mindennapos és az iszkémiás szívbetegség kezeléseként használt aszpirin is, de egyéb nonszteroid gyulladásgátlók, a protonpumpagátlók is egyaránt, vagy a szelektív szerotoninreuptake-inhibitorok növelik az MC gyakoriságát. A dohányzás tekintetében közismert tény, hogy a dohányzás és a hasmenés között összefüggés van. A dohányzás és a kollagéncolitis altípus között írtak le nyilvánvaló összefüggést.

Mivel és milyen hosszan kezeljük a mikroszkópos colitist? Mennyi idő után alakul ki remisszió, kezeljük-e a remisszióban lévő beteget?

Az MC kezelésében az elsőként választandó szer a budesonid. A budesonid dózisa indukcióban napi 9 mg, és 6-8 hétig adjuk, hisz a megelőző vizsgálatok azt mutatták, hogy 6-8 hét alatt a betegeknek a 80%-a mind a kollagéncolitis, mind a limfocitás colitis altípusban remisszióba





CORTIMENT®

ÚJ TERÁPIÁS LEHETŐSÉG MIKROSKÓPOS COLITIS ESETÉN*!

FERRING GASZTROENTEROLÓGIA



Cortiment® 9mg retard tabletta (OGYI-T-22753/01). Egy tabletta 9mg budezonidot tartalmaz. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2020. szeptember 18.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! „A hatályos alkalmazási előírás” teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszer-adatbazis/) honlapján. Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Információ; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadszavas keresésben a termékbrand megadása és az ATC-kód mező kitöltése), a keresés indítása.

Az aktuális árakat a www.neak.gov.hu oldalon hozzáférhető adatok alapján közöltük. Az anyaglezárás dátuma: 2020. december 1.

Termék	Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár	Normatív támogatás összege	Térítési díj normatív támogatás esetén	Emelt támogatás összege (EÜ 90 %, 11/b)	Térítési díj emelt támogatás esetén
Cortiment® 9mg retard tabletta 30x buboréksomagolásban	29 958	0	29 958	26 962	2 996

FERRING
PHARMACEUTICALS

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

*BNO kód: K5090, K519

került. Amennyiben remisszióba került a beteg, akkor választhatjuk azt, hogy nem kezeljük tovább, hanem várunk, és hogyha újra kialakul a betegség tünete, akkor egy fenntartó terápiát kell alkalmaznunk, ami 6 mg budesonidot jelent naponta, amit hat hónapon keresztül alkalmazunk.

Milyen kezelési lehetőségeink vannak, ha a beteg az elsőként választandó budesonidra nem reagál?

A betegek 10-20%-a budesonidra nem reagál vagy intoleráns. Ilyenkor második vonalbeli kezelésként más immunuszuppresszív szereket alkalmazhatunk, biológiai szereket, azon belül is az anti-TNF-eket infliximabot, adalimumabot vagy az integringátlók közül a vedolizumab-ról van adatunk. Az immunuszuppresszív szerek között még kell említeni az azatioprint, illetve a metotrexátot. Az MC-ben a másodvonalbeli kezelésekről szóló adatok kis betegszámú vizsgálatokból származnak (10-14 beteg), vagy esetismertetések (case report) történtek. Amerikai adatok szerint (betegszám: 10) anti-TNF-kezeléssel 40%-ban remissziót, további 40%-ban pedig válaszreakciót lehetett elérni. Egy másik, svéd tanulmány szerint, amelybe 14 beteget vontak be, a betegeknek közel 60%-a került remisszióba, és további 30%-uk mutatott válaszreakciót. A vedolizumab esetében 11 kezelt be-

tegből 5 került remisszióba. A további immunuszuppresszív szereket illetően az azatioprinkezelésre a kollagén-colitises betegek 43%-a kerül remisszióba, ellenben a limfocitás colitisben szenvedő betegeknek csak 23%-a. A metotrexáttal történt vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, budesonid-alapterápiát kiegészítve írtak le válaszreakciót, egy másik vizsgálatban hatástalannak találták.

Mik a kezelési lehetőségek relapszus, illetve krónikus aktív megbetegedés esetén?

Relapszus esetén alkalmazhatjuk a budesonid hat hónapos fenntartó terápiát 6 mg-os dózisban, illetve ha erre nem reagál a beteg, akkor a biológiai terápiák egyikét úgynevezett off-label indikációban. Alkalmazhatunk azatioprint, de ilyenkor figyelembe kell vennünk, hogy az azatioprin hatása 2-3 hónap alatt épül fel.

Milyen új terápiás lehetőségek adódnak a jelenben és a jövőben az MC patogenezisének ismeretéből?

Tekintettel arra, hogy a patogenezis nem pontosan ismert, jelenleg új terápiás lehetőségek nem állnak rendelkezésre. Mivel a figyelem középpontjában áll ez a betegség, reménykedünk benne, hogy a jövőben ez változni fog.

Entocort[®]

budesonide

3 mg retard
kemény kapszula

Remisszió kiváltására és fenntartására,

MIKROSZKÓPOS COLITISBEN

szenvedő betegeknél

Az ileumot és/vagy a colon ascendenst érintő

CROHN-BETEGSÉG

kezelésére

3 mg mikronizált budesonid retard kemény kapszulánként. ATC kód: A07EA06. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Árak: bruttó fogy. ár: 26900 Ft., 25%-os norm. támogatás összege: 6725 Ft., térítési díj norm. tám. esetén 20175 Ft. Eü. 90% tám: 24210 Ft. Eü. 90% térítési díj: 2690 Ft. Kózigyejellátottaknak térítésmentesen rendelhető! Eü. 90% 11/b támogatott indikációk: Crohn-betegség, salazopyrin intolerancia, illetve jelentős szisztémás mellékhatás esetén, az életkorra vonatkozó indikációs megkötések és az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatok figyelembevételével. Elfogadható BNO kódok: K9090.

Az aktuális árákról, árváltozásokról és az emelt indikációs felirhatóságról kérjük tájékozódjon a www.neak.gov.hu weboldalon (Érvényesség kezdete: 2021.05.01.). Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását. Kommunikációs partner: Goodwill Pharma Kft. 6724 Szeged, Cserny M. u. 32. Tel.: +36 62 443 571. Amennyiben gyógyszerünk alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@goodwillpharma.com e-mail címen vagy a +36 30 222 2763 telefonszámon.

A dokumentum lezárásának dátuma: 2021.05.10. ENT/HRD/21/10 GW1849

Részletes információ: https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&tem=11400



Probiotikum – refluxbetegségben?

Kovács Ágota dr.

Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet, Gasztroenterológia, Budapest
Correspondence: kovacs_agota@yahoo.com

A refluxbetegség (GERD) a felső gasztrointesztinális traktus egyik gyakori betegsége. Két jellemző tünete a gyomorégés és a savas regurgitáció, fő oka motilitási és ürülési zavar a felső tápcsatornában a savas regurgitációt követő gyulladással, esetleg helyi és többszervi szövődménnyel. A tartós savgátló kezelés mellékhatásai, a gyomornyálkahártya barrierfunkciójának károsodása, a vékonybél-diszbiózis nem kis nehézséget jelent. A *Lactobacillus reuteri* bizonyos törzsei és ezek kombinációja kiegészítik a kezelést, jó hatásuk van a betegség klinikai tüneteire, az ezek hátterében álló kórélettani folyamatokra, valamint a kezelésben alkalmazott protonpumpagátlók mellékhatásaira.

KULCSSZAVAK: refluxbetegség (GERD), terápia, probiotikumok

Probiotics – in GERD?

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a frequent disorder of the upper gastrointestinal tract. The leading symptoms are heartburn and acidic regurgitation. The main cause is disturbed motility and emptying of the upper gastrointestinal tract followed by inflammation, local and distant organ dysfunction due to acidic irritation. The side effects of proton pump inhibitor (PPI) therapy, the failure of barrier function of the gastric epithelium, the small bowel dysbiosis represent significant clinical problems. Certain *Lactobacillus reuteri* strains and their combination are favourable additions to medical treatment in reflux disease and have beneficial effects on its clinical symptoms, underlying pathological events and the side effects of drugs.

KEYWORDS: GERD, therapy, probiotics

A refluxbetegség egyik fő oka a nyelőcső felső szakaszának motilitási zavara, a felső tápcsatorna, a gyomor elhúzó ürülése, a nyelőcső alsó záróizmának elégtelen működése, majd mindezek következtében az étkezés után az ún. savtasak erősen savas vegyhatású bennekének feljutása a nyelőcsőbe. A betegség jelentősen rontja az életminőséget. Nem csupán emésztőszervi panaszokat okoz (szegycsont mögötti égő fájdalom, nyelési zavar, savas felbőfögés, puffadás, funkcionális székrekedés, teltségérzés), hanem szájüregi, gégészeti, légzőszervi, kardiális panaszt, alvási zavart is okozhat. Helyi szövődménye a nyelőcső szűkülete, vérzése, a tartós gyulladás következtében rákmegelőző állapot (Barrett-nyelőcső) kialakulása. Gyógyítása protonpumpagátlókkal történik, amelyek mellékhatásai tartós adás esetén tovább ronthatják a beteg állapotát.

A WHO meghatározása szerint a probiotikumok olyan élő mikroorganizmusok, amelyek megfelelő mennyiségben adva a befogadó szervezet előnyére válnak. A probiotikumok előnyös hatása számos krónikus, gyulladással és funkcionális emésztőszervi betegségben adjuváns kezelésként már ismert (1). Nehéz azonban a különböző baktériumtörzsek egy adott klinikai állapotra való hatásának értékelése, az állatmodellek, az in vitro kísérletek és a klinikai megfigyelések eredményeinek összehasonlítása (2). A különböző baktériumtörzsek egymástól eltérő mechanizmus útján fejthetik ki hatásukat azonos panaszra, pl. a fájdalomra egyes gasztrointesztinális betegségekben (3). A *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) egy heterofermentatív tejsavbaktérium-törzs, probiotikum. A törzs több képviselője kitűnik az emberi szervezetre való előnyös élettani hatásaival. Első sorban említendő ezek

közül az *L. reuteri* DSM 17938 (*L. reuteri* Protectis). Összehasonlító vizsgálatokban kimagasló a tápcsatornai epithelsejtekhez való fokozott adhéziós készsége és gyomorsavtűrő képessége, ennek köszönhetően megtapad és kolóniákat képez már a gyomorban és a vékonybél felsőbb szakaszaiban is, javítja a gyomorepithelium barrierfunkcióját (4). Reuterin nevű terméke (3-hidroxi-propionaldehid) széles spektrumban antimikrobiális hatását (5). A reuterin a zsigeri fájdalmat, főleg a béltraktus feszítésre létrejövő fájdalmát hatékonyan csökkenti az enterális idegrendszer fájdalomreceptorainak gátlása, antinociceptív hatása révén (6). Az *L. reuteri* Protectis az immunrendszer működését a toll-like receptorok és a reguláló T-sejtek útján képes befolyásolni (7). Hatására PPI-kezelésben részesülő, refluxbetegségben szenvedő gyermekekben kimutatták a vékonybél-diszbiózis és az ezzel járó emésztési panaszok javulását (8). Gyermekek funkcionális regurgitációja kezelésében előnyös hatású, fokozza a nyelőcső alsó szakaszának, a gyomornak és a beleknek a motilitását, ürülését, és javítja az epithelium barrierfunkcióját (9). Ezen eredmények alapján felnőtt refluxbetegségben is indokolt a terápiás hatás vizsgálata ezzel a készítménnyel.

Egy másik *L. reuteri* törzs, az ATCC 6475 az *L. reuteri* Protectisnél erősebb gyomorsav-ellenálló képességgel bír. Javítja az epithelium barrierfunkcióját. Gyulladás-gátló hatású a citokinek, többek között az IL-8, a TNF-alpha képződésének gátlása révén (4, 10, 11).

Különösen hatásos a fenti két törzs kombinációja (*L. reuteri* Gastrus), előnyös tulajdonságaik egymást kiegészítik. A készítmény gyulladásgátló hatása savtúltermelődés esetén a citokinek regulálása mellett más

probiotikumtörzsekhez képest jelentősen csökkenti a gasztrin (G17), valamint a pepszinogén I. és II. (PGI és PGII) termelődését, savkeltő hatását. Klinikai hatásai közül a feszülés okozta hasi fájdalom, a puffadás, az epigasztriális fájdalom csökkentése említendő elsősorban (12).

Következtetések

Az eddigi állatkísérletek, in vitro és klinikai megfigyelések alapján a probiotikumok alkalmazása hasznosnak és biztonságosnak bizonyult számos emésztőszervi betegségben.

Több gastroenterológiai kórképben igazolták az *L. reuteri* baktériumtörzsek előnyös hatását. Bár felnőttek refluxbetegségében egyelőre klinikai adatok még nem állnak rendelkezésre, azonban reményt keltő, hogy az *L. reuteri* Protectis funkcionális refluxban és refluxbetegségben szenvedő gyermekekben a betegség számos tünetét és szövődését, a kezelés mellékhatásait előnyösen befolyásolja.

Feltételezhető, hogy az *L. reuteri* Gastrus kombinált készítmény más kórképekben már megismert kedvező tulajdonságai, az antimikrobiális hatás, a savtűrő képesség, a fokozott tapadási készség, a gyors kolonizáció a gyomorban, a tápcsatornai motilitás fokozása, a gyulladás csökkentése, az immunrendszerre gyakorolt hatás, a citokinek és a G17, a PGI és a PGII képződésének gátlása, a puffadásra, zsigeri fájdalomra gyakorolt jótékony hatás, a gyógyszeres kezelés mellékhatásainak csökkentése refluxbetegségben szenvedő felnőttekben is érvényesül. Ennek megerősítéséhez további klinikai vizsgálatok szükségesek.

Irodalom

1. WGO; World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics 2017. Evidence-based adult indications for probiotics, prebiotics, and synbiotics in gastroenterology. 16–22. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>
2. Tyagi AK, Prasad S. Commentary: Probiotic and technological properties of *Lactobacillus* spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis. *Front. Microbiol.* 2015; 6: 433. doi: 10.3389/fmicb.2014.00766
3. Bradesi S. Mechanistic understanding of the effects of probiotics in the modulation of abdominal pain: one study at a time. *J Physiol.* 2015; 593(Pt 17): 3769–3770. doi: 10.1113/JP271121
4. Jensen H, Grimmer S, Naterstad K, et al. In vitro testing of commercial and potential probiotic lactic acid bacteria. *Int J Food Microbiol.* 2012; 153(1–2): 216–22. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.11.020
5. Cleusix V, Lacroix C, Vollenweider S et al. Inhibitory activity spectrum of reuterin produced by *Lactobacillus reuteri* against intestinal bacteria. *BMC Microbiol.* 2007; 7. doi: 10.1186/1471-2180-7-101
6. Perez-Burgos A, Wang L, McVey Neufeld KA et al. The TRPV1 channel in rodents is a major target for antinociceptive effect of the probiotic

Lactobacillus reuteri DSM 17938. *J Physiol.* 2015; 593 (7): 3943–3957. doi: 10.1113/JP270229

7. Mangalat N, Liu Y, Fatheree NY, et al. Safety and tolerability of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and effects on biomarkers in healthy adults: Results from a randomized masked trial. *PLoS One.* 2012; 7(9): e43910. doi: 10.1371/journal.pone.0043910

8. Belei O, Olariu L, Dobrescu A, et al. Is it useful to administer probiotics together with proton pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux? *J Neurogastroenterol Motil.* 2018; 24(1): 51–57. doi: 10.5056/jnm17059

9. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41(4): 417–422. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02425.x

10. Jones SE, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiology* 2009; 9(35): doi: 10.1186/1471-2180-9-35

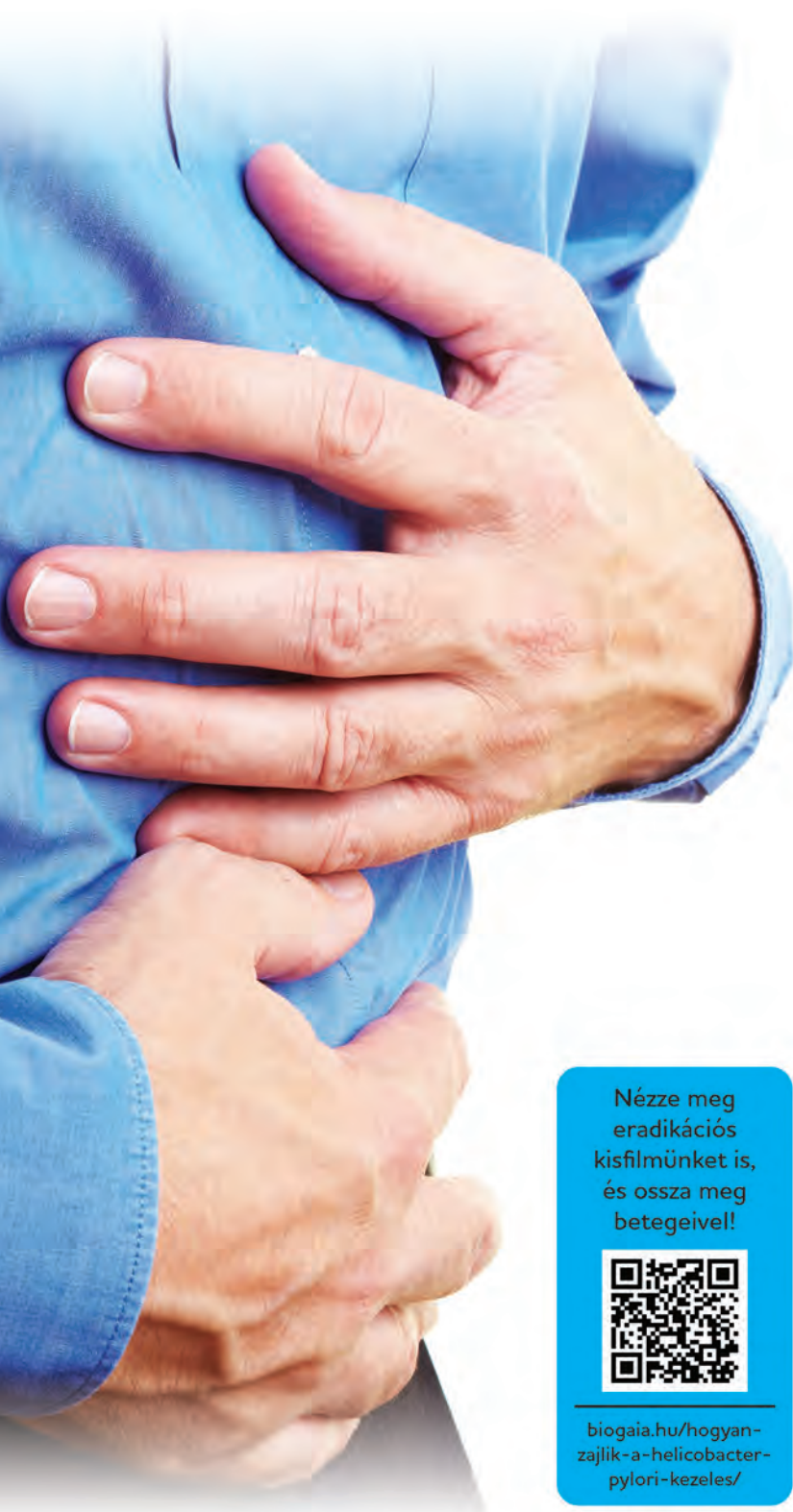
11. Liu Y, Fatheree NY, Mangalat N, Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* strains differentially reduce intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010; 299(5): G1087–96. doi: 10.1152

12. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A et al. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48(5): 407–13. doi: 10.1097/MCG.000000000000007



Próbálta már?

Kevesebb mellékhatás, hatékonyabb terápia!



Protonpumpa-gátló alkalmazása mellett kialakult **Vékonybél-kontamináció / SIBO** kiegészítő terápiajához

- ✓ SIBO prevalenciáját szignifikánsan csökkenti³
- ✓ SIBO-ban szenvedő betegek gasztrointesztinális tüneteit (hasi fájdalom, diszkomfort, puffadás, gázképződés, hasmenés) szignifikánsan csökkenti³



Helicobacter pylori-fertőzés kiegészítő terápiajához

- ✓ Hozzájárul az eradikációs ráta növekedéséhez^{2,4}
- ✓ Mérsékli a gyulladás és fertőzés tüneteit^{1,2}
- ✓ Csökkenti az antibiotikum-terápia gasztrointesztinális mellékhatásait^{1,4}

Nézze meg eradikációs kisfilmünket is, és ossza meg betegeivel!



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

Biogaia étrend-kiegészítők *L. reuteri* Protectis és Gastrus élőflórákkal

Irodalom: 1. Francavilla R et al. Lactobacillus reuteri Strain Combination In Helicobacter pylori Infection: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Jour Clin Gastroenterol. 2014;48(5):407-413 2. Emara M et al. Lactobacillus reuteri in management of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients:a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Therap Advances Gastroenterol. 2014;7(1):4-13. 3. Belel O. et al: Is it useful to administer probiotics together with proton pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux? J Neurogastroenterol Motil 2018;24:51-57 4. Poonaym, P. et al: High Effective of 14-Day High-Dose PPI- Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for Helicobacter Pylori Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo- Controlled Study. Asian Pac J Cancer Prev 2019 Sep 1;20(9):2859-2864.

BioGaia®
Klinikailag Igazolt Probiotikumok

Útmutatás a szerzőknek

A folyóirat áttekintő elemzéseket, összefoglalókat, eredeti közleményeket, esettanulmányokat közöl, angol vagy magyar nyelven. Emellett hivatalos irányelvek, orvostörténeti írások, interjúk és szakmai közéleti beszámolók képezik még a folyóirat részét.

A kéziratokat a kiadóhoz kérjük beküldeni Microsoft Word formátumban, a közölni tervezett képeket pedig jpg formátumban kérjük (300 dpi felbontással).

A közlemények formai szerkezete: cím, összefoglaló (max. 500 leütés), kulcsszavak angol és magyar nyelven. További tagolás értelemszerűen: bevezetés, történeti áttekintés, anyag és módszer, eredmények ismertetése, megbeszélés, irodalmi hivatkozások, táblázatok, ábrák, képek, köszönetnyilvánítás, etikai nyilatkozat.

A közlemények mérete: az összefoglaló közlemények esetében max. 15 000 karakter, az esetismertetések esetén max. 8000 karakter legyen.

Irodalmi hivatkozások: ezeket konszekutív számozással kérjük, abban a sorrendben, ahogy a közlemény-

ben először megjelennek, a Pub Med hivatalos formátumában. A hivatkozások száma legfeljebb 50 legyen, kivételes esetben a többi hivatkozás az online kiadásban lehet elérhető, kérjük valamennyi szerző, valamint az első és utolsó oldal feltüntetését, az et al. rövidítés nem fogadható el. Kérjük a hivatkozott irodalom doi azonosítójának megadását.

A magyar nyelvű írásoknál törekedjünk a legelfogadottabb, igényes helyesírási formákra, az erőltetett és indokolatlanul magyarosított helyesírás kerülendő, nem engedhető meg azonban a következetlenség sem, nevezetesen, hogy egy íráson belül ugyanaz a szó többféle formában jelenjen meg. Az angol nyelvű írásoknál a szerzők törekedjenek a stílusban hibátlan, magas színvonalú angolság elérésére, sz. e. anyanyelvi lektor igénybevételével.

A felkért közleményeket a felelős szerkesztőség tekinti át, az egyéb közlemények esetén a szerkesztőbizottság tagjai közül ketten véleményezik a művet, és a bírálatok nyomán születik döntés a közlemény elfogadásáról.

Instruction for authors

The Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology is publishing reviews, literary analyses, original publications and case reports in English or Hungarian language. Besides official guidelines, interviews with leading gastroenterologists and society news and reports will appear in the Journal.

Manuscripts should directly be sent per email to the publisher in doc., docx. format, pictures for publications should be added in jpg. format.

The structure of a publication contains title page, summary (max. 500 characters), keywords in English and in case if the publication is written in Hungarian, also in Hungarian.

Further structuring is as usual: introduction, historical background, material and methods, results, discussion, references, tables, figures, pictures, acknowledgement, ethical disclosure.

The size of the publication should not exceed 15 000 characters for reviews and 8000 characters for case reports.

References should appear in consecutive numbering, as they first appear in the publication, in the official form of Pub Med. The maximum number of references should not exceed 50, in special exceptions higher number of references may appear in the online version. We ask for listing all authors and the first and last page of the publication, the abbreviation „et al.” is not accepted. We ask in the cited literature the yielding of the identifier of doi.

The style of Hungarian publications should be of high literary level, the authors should avoid extreme writing forms, for foreign words, nevertheless a single word should be consequently written in the same format within one publication. In English-language publications the authors should use a high level literary English, and ask for help of native English lector if necessary. The editors will consider the level and quality of English language.

Invited publications will be reviewed by the responsible editors, otherwise all publications are subjects for peer review by two members of the editorial board, with subsequent decision of the Board. Any questions for further information should be directed to the publisher.

editor.ceu-jgh@promenade.hu

Tisztelt Orvoscolléga!

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

A tanfolyamon megszerzett kreditpontok a következő szakvizsgák esetén szakma szerinti pontként kerülnek elszámolásra: belgyógyászat, diabetológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-örvostan, gasztroenterológia, geriátria, gyermek-gasztroenterológia, háziörvostan, infektológia, klinikai onkológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül), orvosi rehabilitáció (belgyógyászat). A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

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

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

Kitöltési határidő: 2021. július 20.

Onkobiózis és mikrobiális metabolikus jelátvitel pancreas-adenocarcinómában Kiss Borbála dr.

1. Válassza ki az igaz állítást!

- A:** Az onkobiózis a daganatokra jellemző, sajátos összetételű mikrobiom (onkobiom) kialakulását jelenti.
- B:** Csak szájüregi rákok esetén észleljük a szájflóra összetételének megváltozását.

C: A székletmikrobiom összetételének vizsgálata csak előrehaladott pancreas-daganat esetén jöhet szóba.

2. Mi nem igaz az onkobiomra?

- A:** Hat a gazdaszervezetre, de az nem befolyásolja az összetételét.
- B:** A „cancer hallmark” szabályozásában játszik szerepet.
- C:** Az onkobiózis okozta oxidatív stressz hozzájárulhat a daganatos betegségek kialakulásához, de később citosztatikus hatása lehet.

3. Melyik a helyes állítás?

- A:** A *Helicobacter pylori* kolonizáció pancreatitishez társul.
- B:** A műtéti premedikáció során adott penicillin megnövelte a pancreas-adenocarcinoma kockázatát.
- C:** A székletmikrobiom-transzplantáció befolyásolja a hasnyálmirigy-adenocarcinómára való fogékonyságot.
- D:** A fentiek közül mind helyes.

4. Melyik az igaz állítás?

- A:** A mikrobiom immunogén hatása elenyésző.
- B:** A bakteriális metabolitok a baktériumok közvetlen környezetében, valamint a keringés segítségével távolabbi helyen, endokrin jelleggel is kifejtethetik hatásukat.
- C:** A pancreasrák korai diagnosztikai lehetőségei rendelkezésre állnak a betegellátásban.

Malignus májelhváltozás képében megjelenő alveolaris echinococcosis három eset bemutatása kapcsán Haragh Attila dr.

5. Melyik szervben telepednek meg leggyakrabban a bélfalon átjutó oncospherák?

- A:** A májban. **B:** A tüdőben.
- C:** A lépben. **D:** Az agyban.

6. Melyik a legjellemzőbb laboratóriumi vizsgálat, amelyik önmagában is bizonyító erejű AE-fertőzésben?

- A:** rtPCR.
- B:** Western-blot módszer.
- C:** Recombinant Em-18 antigénmeghatározás.

D: Echinococcus-ellenanyagteszt ELISA módszerrel.

7. Melyik a leghatékonyabb kezelési stratégia az AE kezelésében?

A: Albendazolkezelés önmagában.

B: Sebészeti ellátás.

C: PNM beosztás alapján megtervezett radikális sebészeti ellátás és albendazolkezelés együttesen.

8. Melyik az elsőként választandó képalkotó modalitás az AE PNM beosztásának meghatározása céljából?

A: Hasi UH.

B: PET CT / PET MR.

C: MHCT.

D: Máj-MR.

A gyulladásoos bélbetegségek természetes lefolyása és a kezelés újabb lehetőségei

Mihály Emese dr.

9. Melyik állítás igaz?

A: A gyulladásoos bélbetegségek spontán gyógyuló kórképek.

B: A gyulladásoos bélbetegségek etiológiája pontosan ismert.

C: A kórhóslatot számos tényező befolyásolja.

10. Mely betegségek lefolyásának adatait elemzik a szerzők?

A: Colitis ulcerosa.

B: Crohn-betegség.

C: Mindkettő.

11. Mi igaz az újabb terápiai lehetőségekre?

A: Az új szerek többsége még a klinikai vizsgálatok szakaszában van.

B: Hatékonyságuk megismerése a közeljövőben várható.

C: Mindkét állítás igaz.

12. Milyen hatásmechanizmusú molekulák közé tartoznak az újabb kezelési lehetőségeket biztosító gyógyszerek?

A: Integringátlók.

B: Anticitokinek.

C: Mindkettő.

Making our world more productive

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



LIVOPAN®

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

Szabaduljon meg a szorongástól!
Fájdalomcsillapítás néhány lélegzetvétellel.

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

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

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

1 A NERVTAG* a 2021. június 1-én frissített 'COVID-19 infection prevention and control guidance: aerosol generating procedures' -ben továbbra is külön kategóriában említi az Entonox®-ot (Livopan®), mely szerint ezen kategóriába soroltak „nem tekinthetők szignifikáns COVID-19 rizikófaktornak”. Forrás: Public Health England <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-infection-prevention-and-control/covid-19-infection-prevention-and-control-guidance-aerosol-generating-procedures>

2 Az RCOG** legfrissebb (2021. február 19.) ajánlásában továbbra sem tekinti az N₂O/O₂ (Entonox®/Livopan®) terápiát aeroszolkezeléssel járó eljárásnak. Forrás: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-02-19-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v13.pdf>

3 Az RCOG** ajánlása alapján „az eddig birtokunkban lévő evidenciákat áttekintve nincs ok arra, hogy ne lehetne továbbra is alkalmazni járvány idején az Entonox®/Livopan® terápiát”. Forrás: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/covid-19-virus-infection-and-pregnancy/> Frissítve: 2021. április 23.

4 „A távoli N₂O/O₂ gázvételezéshez használt ún. „On-demand” szelepek páciensek közötti tisztítására és fertőtlenítésére kiemelt figyelmet kell fordítani a COVID-19 járvány alatt. Az egyszerű használatos eszközöket minden páciens kezelését követően ki kell dobni az egészségügyi intézmény által biztosított, fertőző egészségügyi hulladék kibocsátására szolgáló konténerbe. Az „On-demand” kezelési mód – a COVID-19 pandémias vírusterjedést minimalizáló, az előírt, egészségügyi és gyártói biztonsági intézkedések betartásával, az eddig rendelkezésünkre álló evidenciák tükrében, mérlegelve a kockázat/előnyt – továbbra is alkalmazható. Amennyiben az egészségügyi intézményben továbbra is szükséges ilyen rendszerek alkalmazása, akkor 0,22 mikrométeres szűrő használatát javasolt a levegőbe kerülő vírusrészecskék mennyiségének csökkentése érdekében.”
Forrás: OGYÉI, 2020. június 04-én kelt DHPC Tájékoztató levele a N₂O-tól és N₂O/O₂ ekvivaláris keverékét tartalmazó orvosi gázkészítmények COVID-19 pozitív betegeknél történő alkalmazása esetén ajánlott óvintézkedésekről / <https://ogyei.gov.hu/qvogyyszeradatbazis->Livopan®>

* New and Emerging Respiratory Viral Threat Assessment Group
** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

FERRING GASZTROENTEROLÓGIA

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



PENTASA®



CORTIMENT®

Pentasa® 4g retard granulátum (OGYI-T-4798/06), 4000mg meszazalin tasakonként. Pentasa® 2g retard granulátum (OGYI-T-4798/04), 2000mg meszazalin tasakonként. Pentasa® 1g retard tabletta (OGYI-T-4798/05): 1000mg meszazalin retard tablettánként. Pentasa® 500mg retard tabletta (OGYI-T-4798/01): 500mg meszazalin retard tablettánként. Pentasa® 1g végbélkúp (OGYI-T-4798/02): 1000mg meszazalin végbélkúponként. Pentasa® 1g végbélsuszpenzió (OGYI-T-4798/03): 1000mg meszazalin 100ml szuszpenzióban. Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J). Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2021. február 11.

Cortiment® 9mg retard tabletta (OGYI-T-22753/01). Egy tabletta 9mg budezonidot tartalmaz. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2020. szeptember 18.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! „A hatályos alkalmazási előírás” teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszer-adatbazis/) honlapján. Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Információ; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadszavas keresésben a termékbrand megadása és az ATC-kód mező kitöltése), a keresés indítása.

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

Az anyaglezárás dátuma: 2021. május 25.

Termék	Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár	Normatív támogatás összege	Térítési díj normatív támogatás esetén	Emelt támogatás összege (EÜ 90 %, 11/b)	Térítési díj emelt támogatás esetén
Pentasa® 4g retard granulátum 30x tasakban	25 445	6 361	19 084	22 901	2 544
Pentasa® 2g retard granulátum 60x tasakban	25 445	6 361	19 084	22 901	2 544
Pentasa® 1g retard tabletta 60x buboréksomagolásban	12 616	3 156	9 462	11 354	1 262
Pentasa® 500mg retard tabletta 100x buboréksomagolásban	10 690	2 673	8 017	9 621	1 069
Pentasa® 1g végbélkúp 28x buboréksomagolásban	14 309	3 577	10 732	12 878	1 431
Pentasa® 1g végbélsuszpenzió 7x applikátorban	8 474	2 119	6 355	7 627	847
Cortiment® 9mg retard tabletta 30x buboréksomagolásban	29 958	0	29 958	26 962	2 996

FERRING
PHARMACEUTICALS

Ferring Magyarország Kft.
1139 Budapest, Tomori utca 34.
Tel.: 06-1-236 3800, Fax: 06 1 236-3899
e-mail: ferring@ferring.hu

HU-GAS-2100071