

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ újdonsága

Negyven év telt el *Robbins A patológia alapjai* első kiadásának megjelenése óta, és immár a 9. kiadás magyar változata kerül az orvostanhallgatók kezébe. A világsikerré vált és számos nyelvre lefordított könyv új szemléletet honosított meg a patológia oktatásában. A hagyományosan morfológiai alapokra épülő patológiát genetikai, molekuláris, biokémiai, kóreltani ismeretekkel ötvözve funkcionális patológiává változtatta. A klinikopatológiai utalások az alaptudomány és az orvosi gyakorlat közötti kapcsolatot teremtik meg. Mind a könyv tartalma, mind szerkezete, tagolása kiadásról kiadásra érlelődött, csiszolódott. A morfológiai és patogenetikai jellegzetességekkel foglalkozó részek kiemelten, eltérő színű háttérrel jelennek meg. Az egyes fejezetrészek legfontosabb tudnivalóit az előző kiadásban népszerűvé vált Összefoglalás szövegdobozok tartalmazzák. A könyv ábraanyaga is megújult: részben újabb ábrák, rajzok, részben a már meglévők újragondolt változatai, a fotókkal együtt összesen ezernél több kép segíti a még könnyebb és jobb megértést.

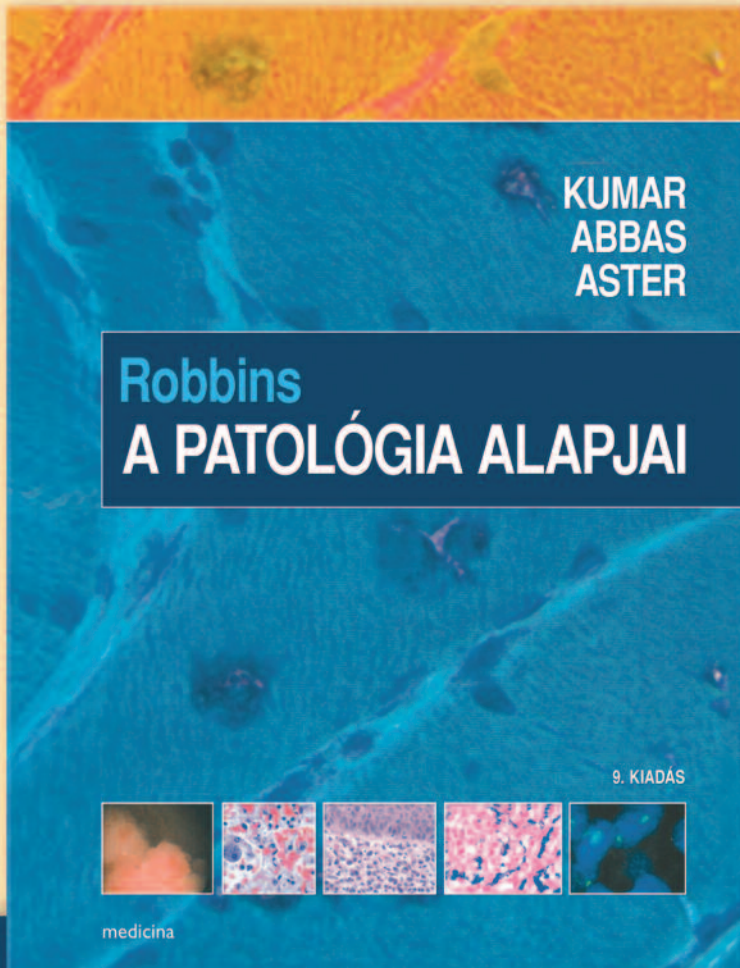


medicina

**Medicina Könyvkiadó Zrt.**

1072 Budapest, Rákóczi út 16.  
tel.: 36(1)312-2650

Ára: 19 800 Ft  
Terjedelem: 1080 oldal  
Méret: 216 x 276 mm



medicina

medicina

9. KIADÁS

9. KIADÁS

Keresse könyveinket a honlapunkon • [www.medicina-kiado.hu](http://www.medicina-kiado.hu)  
valamint márkaboltjainkban

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618 • 1091 **Budapest**, Üllői út 89/C. tel.: 36(1)216 0596  
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931 • 4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855  
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720 • 6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

---

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MIBA

---

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

---

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

		ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ DR. MIHÁLY EMESE DR. TULASSAY ZSOLT	5	AZ NBI ENDOSZKÓPOS TECHNIKA
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ DR. ROSZTÓCZY ANDRÁS DR. KALABAY LÁSZLÓ DR. WITTMANN TIBOR DR. TULASSAY ZSOLT	11	A SAVTASAK JELENTŐSÉGE GASTROOESOPHAGEALIS REFLUX BETEGSÉGBEN
DR. KALABAY LÁSZLÓ DR. MÁRKUS BERNADETT DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ DR. ROSZTÓCZY ANDRÁS DR. WITTMANN TIBOR DR. TULASSAY ZSOLT	15	A GERD KEZELÉSE A NAPI GYAKORLATBAN
DR. GULÁCSY VERA DR. MARÓDI LÁSZLÓ	19	AZ IMMUNGLOBULIN-PÓTLÓ KEZELÉS GYAKORLATA PRIMER IMMUNHIÁNYOS BETEGSÉGEKBEN
DR. SZEKANECZ ZOLTÁN	27	BIOHASONLÓ GYÓGYSZEREK: TÉNYEK ÉS KÉRDÉSEK
DR. MÜLLNER KATALIN DR. TULASSAY ZSOLT	34	A PROBIOTIKUMOK ALKALMAZÁSA AKUT HASMENÉSES KÓRKÉPEKBEN

	<b>ESETISMERTETÉS</b>	
DR. SZALAY ADRIENN DR. KÓSA DEZIDER DR. GELENCSÉR ÉVA DR. KOVÁCS MÓNICA DR. ADEL RASHED DR. FITOS JÓZSEF DR. GASZTONYI BEÁTA	<b>40</b>	DIAGNOSZTIKAI ÉS KEZELÉSI NEHÉZSÉGEK OVERLAP SZINDRÓMÁBAN

	<b>AJÁNLÁS</b>	
DR. MOLNÁR TAMÁS DR. NOVÁK JÁNOS DR. WITTMANN TIBOR DR. TULASSAY ZSOLT	<b>45</b>	A FELNŐTTKORI IDŰLT, ISMERETLEN EREDETŰ GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK BIOLÓGIAI KEZELÉSE. KLINIKAI AJÁNLÁS: A GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZAKMAI KOLLÉGIUM ÁLLÁSFOGLALÁSA

	<b>GYÓGYSZEREINK</b>	
DR. EGGENHOFER JUDIT	<b>50</b>	ÚJ LEHETŐSÉGEK A CYSTÁS FIBROSIS KEZELÉSÉBEN

	<b>PROGRAM</b>	
	<b>54</b>	XIV. GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ KONFERENCIA

## E SZÁMUNK SZERZŐI

### Dr. Eggenhofer Judit

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

### Dr. Gulácsy Vera

2007-ben szerzett általános orvosi diplomát a Debreceni Egyetemen. A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Infektológiai és Gyermekegyógyászati Tanszékén egyetemi tanársegédként munkakörben dolgozik. 2009-től levelező PhD hallgató, kutatási témája a Wiskott–Aldrich-szindróma molekuláris patológiája és modern terápiája. Érdeklődési területe az infekció és immunitás, a génterápia és az immunoglobulin-pótló kezelés. 2012-ben infektológia szakképítést szerzett, jelenleg allergológia és klinikai immunológia szakorvosjelölt.

### Dr. Herszényi László

1985-ben végzett a Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 1987 óta a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa. Jelenlegi beosztása egyetemi docens. PhD fokozatát 1997-ben szerezte, 2010-ben habilitált, 2010 óta az MTA doktora. Belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai onkológus és klinikai farmakológus szakorvos. 2012-ben egészségügyi menedzseri másoddiplomát szerzett a Semmelweis Egyetemen. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság főtitkára, a Magyar Belgyógyász Társaság titkára, a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium tagja, az Európai Nemzeti Gasztroenterológiai Társaságokat egyesítő Bizottság és az Európai Gasztroenterológiai Oktatási Bizottság tagja. Több hazai és nemzetközi szakmai folyóirat szerkesztőbizottságának tagja. Tudományos érdeklődési területe az emésztőszervi carcinogenesis és átétkezés folyamata.

### Dr. Kalabay László

1981-ben szerezte diplomáját a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1981–2004 között az egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 1993-ban szerezte kandidátusi fokozatát, 2003-ban habilitált. 2004-től a Családorvosi Tanszék tanszékvezető egyetemi tanára. Szakképítései: belgyógyászat, klinikai immunológia és allergológia, házi- és gyermekorvos, egészségbiztosítás.

### Dr. Molnár Tamás

1990-ben végzett a szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen. 1995-ben belgyógyászat, 1998-ban gasztroenterológia szakvizsgát tett. PhD értekezését 2003-ban védte meg, témája a genetikai, környezeti és klinikai tényezők hatása a gyulladással járó bélbetegségek etiológiájára és lefolyására. 2009-ben habilitált. 1994 óta a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, jelenleg egyetemi docensként. 1991 óta tagja a Magyar Gasztroenterológiai Társaságnak, ahol több vezető funkciót is betöltött, valamint az ECCO-nak (European Crohn's and Colitis Organization). Fő érdeklődési köre a gyulladással járó bélbetegségek etiológiája, patológiája, diagnosztikája és kezelése, valamint a colorectalis rák.

# MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

**Dr. Szathmári Miklós**

E-mail: szatmik@bel1.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

**Dr. Hetényi Géza** (1947–1949)

**Dr. Gömöri Pál** (1950–1958)

**Dr. Julesz Miklós** (1959–1962)

**Dr. Magyar Imre** (1963–1982)

**Dr. Lehoczy Dezső** (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

**Dr. Tulassay Zsolt**

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

**Dr. Balázs Csaba**

**Dr. De Châtel Rudolf**

**Dr. Czuriga István**

**Dr. Eggenhofer Judit**

**Dr. Gasztonyi Beáta**

**Dr. Herszényi László**

**Dr. Jermendy György**

**Dr. Káhn Zsuzsa**

**Dr. Karádi István**

**Dr. Merkely Béla**

**Dr. Poór Gyula**

**Dr. Rác Károly**

**Dr. Szalay Ferenc**

**Dr. Udvardy Miklós**

**Dr. Vasas Livia**

**Dr. Wittmann Tibor**

International Editorial Board

**Pierre Corvol (Paris)**

**Fabio Farinati (Padua)**

**Flavio Forrel (Basel)**

**Gergely István (Marosvásárhely)**

**Korbonits Márta (London)**

**Peter Malfertheiner (Magdeburg)**

**Hartmut Neumann (Freiburg)**

**Jaroslaw Regula (Varsó)**

**Davor Stimac (Rijeka)**

**Szabó Gyöngyi (Boston)**

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

**MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.**

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Studio

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2014

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írás és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagok – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelenítéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>

**Dr. Müllner Katalin**

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

**Dr. Szalay Adrienn**

*Orvosi diplomáját a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán szerezte 2004-ben. A diploma megszerzése óta a Zala Megyei Kórház Belgyógyászati Osztályának dolgozója. Belgyógyászat szakképesítést 2010-ben, nefrológia szakképesítést 2012-ben szerzett. 2008 óta a zalaegerszegi Diaverum Dialízis Központ munkatársa is. Osztályos teendői mellett mind a nefrológiai, mind a hypertonia járóbeteg-szakellátás munkájába is bekapcsolódott. Fő érdeklődési területe a terápiaerezisztens hypertonia és a peritoneális dialízis kezelésben részesülő betegek gondozásával kapcsolatos teendők.*

**Dr. Szekanecz Zoltán**

*Reumatológus, belgyógyász, immunológus szakképesítéssel rendelkezik. 2001 óta a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézet Reumatológiai Tanszékének vezetője. 1995-ben lett az orvostudomány kandidátusa, 2000-ben habilitált, 2001-től az MTA doktora. A Magyar Reumatológusok Egyesületének jelenlegi elnöke, a Magyar Immunológiai Társaság és a Magyar Osteoporosis Társaság vezetőségi tagja, a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium tanácsának tagja. Az Európai Reumaliga (EULAR) oktatási bizottságának tagja. 2013 óta a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar általános dékánhelyettese. Fő kutatási területe az arthritisek és autoimmun betegségek patogenezise és kezelése.*

# AZ NBI ENDOSZKÓPOS TECHNIKA

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

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

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Szerzők összefoglalják az újabb endoszkópos módszereket, közülük részletesen tárgyalják a látható fény spektrumát beszűkítő technikát (Narrow Band Imaging, NBI). Az NBI-technika elméleti fizikai alapja, hogy a látható fehér fény spektrumának beszűkítésével a fény a hemoglobin abszorpciós sávjába kerül, amely révén az endoszkópos vizsgálat során a felszíni nyálkahártya kapilláris érrajzolata markánsná és egyértelművé válik. Szerzők áttekintik az NBI-technika lehetséges javallatait. Az NBI-technika hozzásegíthet a nem neoplastikus és az adenomatosus (neoplasticus) polypusok hatékony in vivo elkülönítéséhez, amely révén növelhető az endoszkópos vizsgálatok klinikai hatékonysága, csökkenthető a vizsgálat időtartama, a felesleges biopsziák és polypectomiák száma, valamint a polypectomiával összefüggő szövődmények aránya.

**Kulcsszavak:** endoszkópia, látható fény spektrumát beszűkítő technika, új endoszkópos technika, korai diagnózis

Herszényi L, Mihály E, Tulassay Z: THE NARROW-BAND IMAGING ENDOSCOPIC TECHNIQUE

**SUMMARY:** The authors summarize the new endoscopic methods, focusing on narrow band imaging technique. The NBI physical principle is based on spectral modifications of conventional white light into shorter wave-lengths. The rationale for NBI application is that the short-wavelength light is within the haemoglobin absorption band therefore the contrast of the capillary pattern in the superficial mucosal layer is significantly improved. The authors discuss the potential application and indications of NBI technique. Global application of NBI for in vivo distinction of non-neoplastic and neoplastic lesions has the potential to increase the effectiveness of endoscopic procedures in terms of reducing resources, the number of biopsies, the procedure time, and complications from unnecessary polypectomies.

**Keywords:** endoscopy, narrow band imaging, new endoscopic technique, early diagnosis

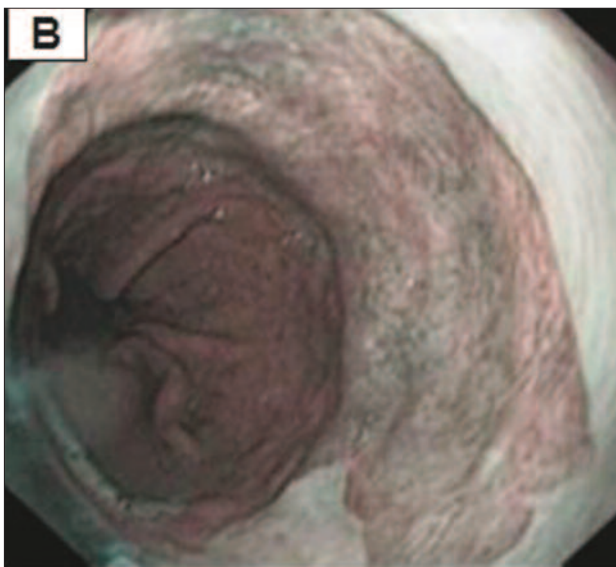
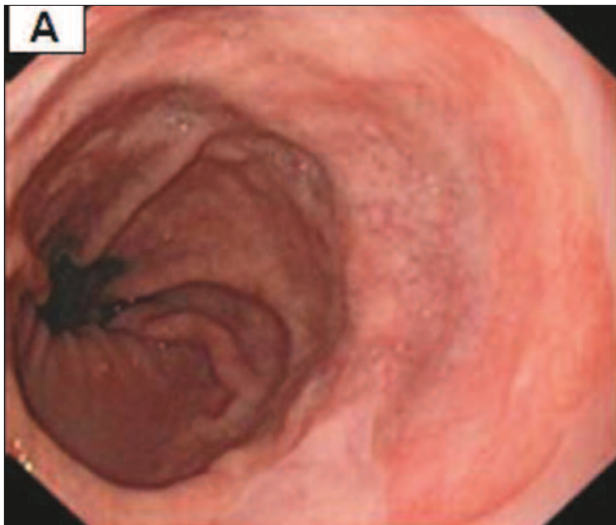
Magy Belorv Arch 2014; 67: 5–10.

Az emésztőrendszeri endoszkópia széles körű elterjedését a jelentős technikai fejlődés, a száloptikás endoszkópok és a videoendoszkópia tette lehetővé. A nyelőcső, a gyomor, a duodenum és a vastagbél endoszkópos vizsgálata ma már rutin eljárásnak tekinthető. A makroszkópos kép megítélése mellett a pontos kórisméhez elengedhetetlen a szövettani kórisméhez szükséges mintavétel (endoszkópos biopszia), míg az operatív beavatkozások során polypectomiára, mucosectomiára, vérzéscsillapításra, vagy szűkületek esetében endoprotézis behelyezésére kerülhet sor. A terápiás (operatív) endoszkópia az ún. mikroinvazív sebészet részét képezi. Az endoszkópos vizsgálat javallatának felállításakor mérlegelnünk kell azt, hogy az invazív beavatkozás érdemben befolyásolja-e a kórismét és a beteg kezelését. A „minőségi” endoszkópia a kórjelző pontosság és hatékonyság mellett azt is jelenti, hogy a vizsgálat legyen biztonságos és pontos.

A felső tápcsatorna pánendoszkópiája (oesophago-gastro-duodenoscopy) során a nyelőcső, a gyomor és a duodenum nyálkahártyáját vizsgáljuk. A felső pánen-

doszkópia kórjelző pontossága meghaladja a 90%-ot. A nyelőcső rosszindulatú daganatait rendszerint előrehaladott állapotban kórismézzük, az endoszkópos kórisme általában könnyű és egyértelmű: a daganat rendszerint a lumen felé kifeléyesedik, felszíne egyenetlen, a lument szűkíti. A korai nyelőcsődaganatok és rák megelőző állapotok (Barrett-metaplasia, dysplasia) pontos kórisméje azonban csak szövettani vizsgálattal és az endoszkópiát kiegészítő új technikákkal lehetséges (1. ábra).

A vastagbél endoszkópiája (kolonoszkópia) során az egész vastagbél áttekintésére (ún. „teljes kolonoszkópiára”) kell törekednünk. Az utóbbi időben egyre inkább előtérbe került a „minőségi kolonoszkópia” kérdése: jogos elvárás, hogy a vizsgálat legyen biztonságos, pontos, jól elviselhető, lehetőség szerint fájdalommentes. A kolonoszkópia a vastagbélrákszűrés legpontosabb és leghatékonyabb eszköze.<sup>4</sup> A kórjelző kolonoszkópia során az előrehaladott vastagbélrák vagy rák megelőző állapotok (adenomák, polypusok) felismerése rendszerint nem okoz nehézséget. A korai kis-



1. ábra. Hosszú szegmens Barrett-nyelőcső endoszkópos képe.  
(A) Szokványos, fehér fényű endoszkópia. (B) NBI-technika

méretű daganatok, rákmegelőző állapotok felismeréséhez azonban segítséget nyújthatnak az új endoszkópos technikák.

### Endoszkópos fejlesztések

Az utóbbi évtizedben az endoszkópos technikák fejlesztése két fő irányba haladt: a) az endoszkópos mikroszerkezet ábrázolását elősegítő technikák („optikai biopszia”); b) a korai daganatos/rákmegelőző eltérések endoszkópos felismerését elősegítő technikák.

### Az endoszkópos felismerést elősegítő új módszerek

Az új endoszkópos technikákat az 1. táblázat foglalja össze.

#### 1. táblázat. Új endoszkópos technikák

Az endoszkópos mikroszerkezet ábrázolását elősegítő technikák (optikai biopszia)

- Nagy felbontású nagyító endoszkópia (High Resolution Endoscopy, Zoom-Endoscopy)
- Konfokális lézer endomikroszkópia (Laser Scanning Confocal Endomicroscopy)
- Light-scattering spektroszkópia
- Optikai koherencia tomográfia (Optical Coherence Tomography)
- Infravörös endoszkópia
- Elektronspin rezonancia spektroszkópia

Az endoszkópos felismerést elősegítő új módszerek

- Kromoendoszkópia és vitális festés
- Fluoreszcencia-autofluoreszcencia
- Látható fény spektrumát beszűkítő technika (Narrow Band Imaging)
- Virtuális komputeres kromoendoszkópia (Computed Virtual Chromendoscopy)

*Az endoszkópos mikroszerkezet ábrázolását elősegítő technikák („optikai biopszia”)*

Az „optikai biopszia” célkitűzése, hogy az endoszkópia során a szövettani szerkezetről megközelítő morfológiai adatot nyerhessünk. Az új technikák nem helyettesítik a klasszikus szövettan kórjelző pontosságát, de a vizsgálat ideje alatt elősegíthetik az azonnali tájékozódást és a biopsziás mintavétel találati pontosságát.

A nagy felbontású nagyító endoszkópia (High Resolution Endoscopy) segítségével a hagyományos endoszkópiával gyanúsnak ítélt terület felnagyítva vizsgálható. A módszer (vitális festéssel kiegészítve) legfőbb javallata a Barrett-metaplasia és a különböző súlyosságú gastritisek vizsgálata.

A konfokális lézer endomikroszkópiával (Laser Scanning Confocal Endomicroscopy-LCM) a klasszikus szövettanéhoz hasonló képet nyerünk: segítségével szakavatott vizsgáló képes az intraepithelialis neoplasziák *in vivo* kórismézésére.

Az optikai koherencia tomográfia (Optical Coherence Tomography-OCT) képalkotó módszer segítségével a leképezett szövet mélységi keresztmetszete vizsgálható.

Jóllehet az endoszkópos mikroszerkezet ábrázolását elősegítő modern endoszkópos technikák növelik a kórjelző pontosságot, a mindennapos gyakorlatban nem helyettesíthetik a szokványos, standard endoszkópiát, valamint a szövettani mintavételt. Ezek az új módszerek költségesek, időigényesek, egyelőre csak néhány kutatóhelyen hozzáférhetőek, továbbá az endoszkópos jártasság mellett egyidejű patológiai/szövettani ismereteket is feltételeznek, mindezek miatt a rutin kórismézési folyamatban elfoglalt helyük még bizonytalan.



## Az endoszkópos felismerést elősegítő új módszerek

A kromoendoszkópia és a vitális festés (önmagában vagy nagyítással együtt alkalmazva) elősegíti a különböző szövetek elkülönítését. Különleges spray-katéterrel a nyálkahártyára ecetsav, Lugol-oldat, indigókármin vagy metilénkék juttatható. A vitális festések lehetővé teszik a finom felszíni egyenetlenségek elkülönítését. A festéssel elkülöníthető pl. a nyelőcsőlaplám a korai nyelőcsőráktól, a dysplasiától vagy a Barrett-nyelőcső intestinalis metaplasziájától, míg a gyomorban és a vastagbélben a lapos vagy behúzódo korai daganatok kimutatását segítheti elő. A kromoendoszkópia és a nagyító endoszkópia együttes alkalmazásával a nyelőcsőben a Barrett-metaplasia kb. 90%-ban kimutatható, vastagbélben pedig a valóban malignus rák megelőző (neoplasticus) és a gyulladással eredetű (hyperplasticus) polypusok csaknem 100%-os biztonsággal elkülöníthetők. A vitális festés és nagyító endoszkópia nem helyettesítheti a szokványos endoszkópos biopsziát, de növeli annak találati pontosságát.

A fluoreszcencia sikeresen alkalmazható a korai nyelőcsőrák és a súlyos dysplasia igazolására, valamint az adenomák és a hyperplasticus polypusok elkülönítésére. A lézer kiváltotta fényvisszaverődési spektroszkópia során az autofluoreszcenciát spektroszkóppal méri (Laser Induced Fluorescence Spectroscopy). A fluoreszcencia kívülről bevitt anyagok (ún. exogén fluoroforok, elsősorban 5-aminolevulinsav, 5-ALA) alkalmazásával is történhet. Bonyolultsága, költsége miatt a módszer széles körben nem terjedt el.

A látható fény spektrumát beszűkítő technika (Narrow Band Imaging-NBI) csaknem a nagyító- és kromoendoszkópiához hasonló részletes nyálkahártyaképet nyújt, anélkül, hogy vitális festést alkalmaznánk. Az alábbiakban áttekintjük az NBI-technika legfontosabb elméleti és gyakorlati szempontjait.

### Az NBI-technika történelmi áttekintése

Ismert tény, hogy az alacsony fokú (low-grade) dysplasia → magas fokú (high-grade) dysplasia → carcinoma szekvencia progressziójában a microvasculatura-sűrűség fokozatos növekedése és az apoptosis változása igazolható.<sup>1, 5</sup> A korai daganatokban és a rákmegelőző állapotokban a mikrokeringés és a kapillárisok *in vivo* endoszkópos vizualizálása kezdettől fogva a hámrétegű daganatok korai felismerésének ígéretes módszerének tűnt. Az NBI-rendszer elvét japán kutatók alkották meg, amikor egy multispektrumú, nagy teljesítményű fénykamerával az emberi nyelv nyálkahártyájának érrajzolatát széles és beszűkített fényspektrumú megvilágítással tanulmányozták.<sup>2</sup> Már a kezdeti vizsgálatok során egyértelmű különbséget lehetett tenni a normális emésztőszervi és a korai daganatos szövet spektrumadatai között.<sup>3</sup> Az NBI-technika első, 2001. évi klinikai alkalmazása Sano nevéhez fűződik.<sup>20</sup> Ezt követően, az első klinikai vizsgálat 2004-ből származik,

amelynek során a vastagbél tanulmányozása során a colorectalis polypusok érrajzolatát NBI-technikával jobban lehetett vizualizálni, mint a hagyományos kolonoszkópiával.<sup>13</sup>

Az Olympus cég által 2005 decemberében megalkotott NBI-rendszer lehetővé tette az endoszkópos felismerést elősegítő új módszer piaci elterjedését. Ezt követően számos vizsgálat nemcsak a vastagbélben, hanem az oropharynx, a nyelőcső, a gyomor, a Vaterpapilla vagy a hörgők esetében is világszerte igazolta az NBI-rendszer alkalmazhatóságát, hatékonyságát és klinikai jelentőségét.<sup>15, 18, 26, 28, 29</sup>

### Az NBI-technika fizikai alapjai

Az NBI szűrt fényrel történő megvilágítás és képalkotás, amely az endoszkópia során a vizsgált terület erezttségének és elváltozásainak kiemelt megjelenítésére szolgál.<sup>10</sup> Ismert, hogy a szöveti struktúrák vizsgálata során a fény mélységi behatolása a hullámhossz függvénye. A standard fehér fényű endoszkópia a látható teljes vörös-zöld-kék hullámhosszt alkalmazza (400–800 nm). Ezzel szemben az NBI-technika a fényspektrum hullámhosszának centrumát és hullámszélességét is módosítja. Az NBI-technika alkalmazása során egy optikai szűrőrendszer és egy képfeldolgozó rendszer segítségével a zöld és a kék fény bizonyos spektrumával világítjuk meg a vizsgált területet. Fontos hangsúlyozni, hogy ténylegesen szűrt fényről, és nem utólagos számítógépes képalakításról van szó. Az NBI-technika elméleti fizikai alapja, hogy a látható fehér fény spektrumának beszűkítésével a fény a hemoglobin abszorpciós sávjába kerül, amely következtében az endoszkópos vizsgálat során a felszíni nyálkahártya kapilláris érrajzolata markánsná és egyértelművé válik.<sup>16</sup>

### Az NBI és a kromoendoszkópia közötti különbségek

Az NBI a normális fehér fényes képet kiegészítő megvilágítás révén forradalmian új képalkotás a kapillárisok és a nyálkahártya struktúráinak pontosabb megítélésére. Az NBI gyakorlatilag helyettesíti az időigényes és körülményes intravitális festést. Az intravitális festéshez képest az NBI előnye, hogy nem jelent kémiai terhelést a szervezetnek, továbbá a festéssel ellentétben, a technika a vizsgálat során bármikor, pillanaton belül be- és kikapcsolható. Míg a kromoendoszkópia hasznosságát elsősorban Japánban igazolták, a nyugati országokban a módszer nem terjedt el széles körben, és a japán adatokat nem sikerült reprodukálni.<sup>11</sup> Az indigókármin olcsó módszer, amely elsősorban abban különbözik az NBI-technikától, hogy nem célozza meg a felszíni érrajzolatot, de jól körvonalazza a vizsgált képlet széli részeit, és kihangsúlyozza a nyálkahártyacryptákat.<sup>14</sup>

Az NBI-technika, amellett, hogy pontosítja a tanulmányozott képlet határait, a felszínes érrajzolat meg-

ítélését is lehetővé teszi. Míg a tapadó nyák jelentősen zavarja a kromoendoszkópiát és a nagyító kromoendoszkópiát, az NBI nyák jelenlétében is pontos képet nyújt az érrajzokról.<sup>6</sup> Ezek alapján érthető, hogy az NBI-technika helyettesítheti és nélkülözhetővé teszi az időigényes és összességében kevesebb információt nyújtó intravitális festési technikát (kromoendoszkópiát).

Hangsúlyozni kell azonban, hogy az NBI-technika által nyújtott forradalmian új képalkotás nem helyettesíti, és nem nélkülözheti a tapasztalt és figyelmes endoszkópos szakember jelenlétét. A technikával összefüggő tanulási görbe értelemszerűen befolyásolja az NBI diagnosztikus pontosságát és hatékonyságát.<sup>24</sup>

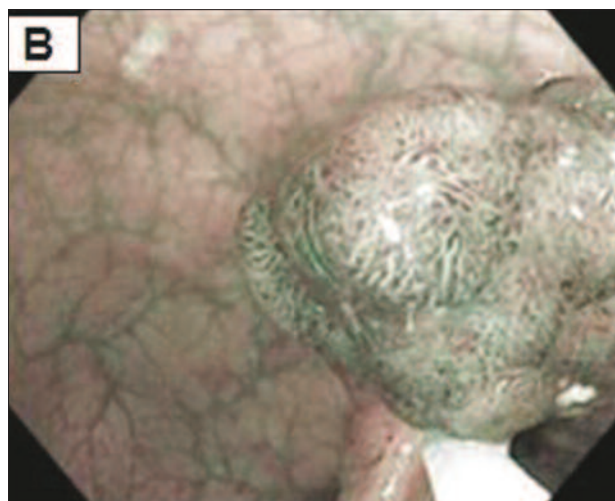
Az elváltozások pontosabb tanulmányozhatóságát lehetővé tevő NBI-technika legfontosabb ismérveit és előnyeit a 2. táblázat foglalja össze.

### 2. táblázat. Az NBI technika legfontosabb jellegzetességei és előnyei

- A látható fény spektrumát beszűkítő technika
- Egy optikai szűrőrendszer és egy képfeldolgozó rendszer segítségével a zöld és a kék fény bizonyos spektrumával történik a vizsgált terület megvilágítása
- A látható fehér fény spektrumának beszűkítésével a fény a hemoglobin abszorpciós sávjába kerül
- A vizsgált felszíni nyálkahártya kapilláris érrajzolata markánsná és egyértelművé válik
- Helyettesíti az intravitális festést
- Segíti a biopsziás mintavétel találati pontosságát
- Hozzásegíthet a hyperplasticus (nem neoplasticus) és az adenomatosus (neoplasticus) polypusok *in vivo* elkülönítéséhez
- A korai daganat invazív jellegének megítélésére is alkalmas lehet
- Növelheti az endoszkópos vizsgálatok klinikai hatékonyságát
- Csökkentheti az endoszkópos vizsgálat időtartamát, a felesleges biopsziák és polypectomiák számát

### Az NBI-technika klinikai szerepe a daganatos és a nem neoplasticus eredetű képletek elkülönítésében

A nemzetközi és hazai szakirodalomban általános az egyetértés abban, hogy a 10 mm-nél nagyobb vastagbél-adenomákat egyértelműen el kell távolítani, de nincs teljes konszenzus a 10 mm-nél kisebb polypusok esetében (a kis polypusok esetében polypectomiát, felszíni szövettant javasolnak, de akár a kisméretű polypusok helyben maradását is elfogadhatónak tartják). Mivel azonban az utóbbi időben 10 mm-nél kisebb polypusok esetében is nőtt a colorectalis daganatok előfordulása, nyilvánvalóvá vált, hogy a kisméretű polypusokat nem csupán a méretük alapján, hanem a nagyító endoszkópia során észlelt morfológiai jellegzetességük függvényében is kell kezelni. Ezek alapján elfogadható kompromisszum kezd körvonalazódni, miszerint a 10 mm-nél kisebb hyperplasticus vagy nem neoplasticus polypusok nem igényelnek

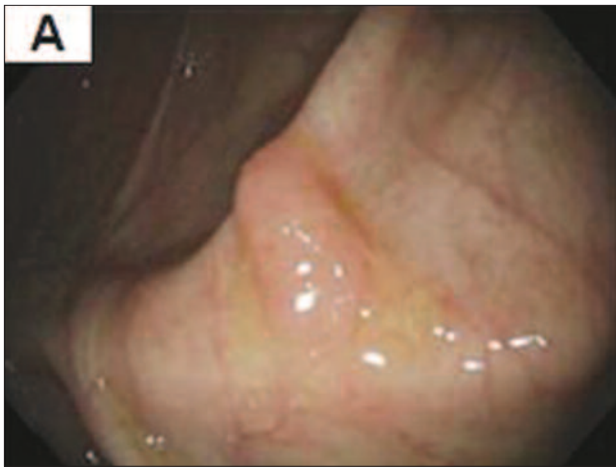


2. ábra. Vastagbél kocsányos adenomatosus polypus endoszkópos képe. (A) Szokványos, fehér fényű endoszkópia. (B) NBI-technika

minden esetben endoszkópos kezelést (polypectomiát), mivel egyértelműen jóindulatú, malignus potenciál nélküli képletek. Ezzel szemben, a mérettől függetlenül minden adenomatosus polypust el kell távolítani, hogy megakadályozzuk az adenoma-carcinoma szekvencia progresszióját.<sup>21</sup>

A kisméretű polypusok eredetének elkülönítésében az NBI érzékenysége, fajlagossága és diagnosztikus pontossága (95,7%, 87,5% és 92,7%) meghaladja a szokványos kolonoszkópia teljesítményét (82,9%, 80,0%, 81,8%).<sup>27</sup> Az NBI-technika pontosságát számos vizsgálat megerősítette, hangsúlyozva, hogy intravitális festés nélkül a hyperplasticus (nem neoplasticus) és az adenomatosus (neoplasticus) polypusok az eltérő felszíni érrajzolat alapján kb. 95%-os pontossággal elkülöníthetők egymástól (2. és 3. ábra).<sup>12, 17, 22, 23</sup>

Megfelelően felkészült endoszkópos szakemberek kezében az NBI-technika hozzásegíthet a hyperplasticus (nem neoplasticus) és az adenomatosus (neoplasticus) polypusok hatékony *in vivo* elkülönítéséhez, amely révén növelhető az endoszkópos vizsgálatok kli-



3. ábra. Vastagbél sessilis adenomatosus polypus endoszkópos képe. (A). Szokványos, fehér fényű endoszkópia. (B) NBI-technika

nikai hatékonysága, csökkenthető a vizsgálat időtartama, a felesleges biopsziák és polypectomiák száma, valamint a polypectomiával összefüggő szövődmények aránya.<sup>9</sup> A colorectalis képletek érrajzolatának NBI-endoszkópos elkülönítésére különböző osztályozások születtek (pl. Sano-Emura-féle, Nice-osztályozás).<sup>21</sup>

Az NBI-technika a korai vastagbélrák invazív jellegének megítélésére is alkalmas lehet. A széles, egyenetlen, kanyargós érkaliber, a rendezetlen érrajzolat, a szabálytalan felszín invazív daganatra utalhat.<sup>8</sup>

Újabban a gyulladással járó bélbetegségekben (IBD) a rákmegelőző dysplasiás eltérések igazolására a korábban javasolt, de a gyakorlatban nehezen kivitelezhető sorozat- („mapping”) biopsziák helyett a nagyítós NBI-technikát tartják a leghatékonyabb módszernek.<sup>7</sup>

További prospektív, randomizált vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy meghatározzuk az NBI-technika lehetséges helyét a colorectalis szűrésben, pontosítsuk szerepét az adenomatosus polypusok felismerésében, valamint IBD esetében a dysplasia felfedezésében.<sup>19, 25</sup>

## Irodalom

1. Aotake T, Lu CD, Chiba Y, Muraoka R, Tanigawa N: Changes of angiogenesis and tumor cell apoptosis during colorectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 1999; **5**: 135-142.
2. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T: Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004; **9**: 568-577.
3. Gono K, Yamazaki K, Douchi N: Endoscopic observation of tissue by narrowband illumination. *Optical Rev* 2003; **10**: 211-215.
4. Herszényi L, Lakatos G, Tulassay Z: Minőségi kolonoszkópia: feltételek és elvárások. *Orv Hetil* 2010; **151**: 1331-1339.
5. Herszényi L, Sipos F, Galamb O, Solymosi N, Hritz I, Miheller P, Berczi L, Molnár B, Tulassay Z: Matrix metalloproteinase-9 expression in the normal mucosa-adenoma-dysplasia-adenocarcinoma sequence of the colon. *Pathol Oncol Res* 2008; **14**: 31-37.
6. Hirata M, Tanaka S, Oka S: Magnifying endoscopy with narrow band imaging for diagnosis of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 2007; **65**: 988-995.
7. Hurlestone DP, Sanders DS, McAlindon ME, Thomson M, Crowe SS: High-magnification chromoscopic colonoscopy in ulcerative colitis: a valid tool *in vivo* optical biopsy and assessment of disease extent. *Endoscopy* 2006; **38**: 1213-1217.
8. Ikematsu H, Matsuda T, Emura F, Saito Y, Uraoka T, Fu KI, Kaneko K, Ochiai A, Fujimori T, Sano Y: Efficacy of capillary pattern type IIIA/IIIB by magnifying narrow band imaging for estimating depth of invasion of early colorectal neoplasms. *BMC Gastroenterol* 2010; **10**: 33.
9. Jin XF, Chai TH, Shi JW, Yang XC, Sun QY: Meta-analysis for evaluating the accuracy of endoscopy with narrow band imaging in detecting colorectal adenomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; **27**: 882-887.
10. Kaltenbach T, Sano Y, Friedland S, Soetikno R: American Gastroenterological Association (AGA) Institute technology assessment on imaging-enhanced endoscopy. *Gastroenterology* 2008; **134**: 327-340.
11. Kato S, Fujii T, Koba I, Sano Y, Fu KI, Parra-Blanco A, Tajiri H, Yoshida S, Rembacken B: Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye-spraying: can significant lesions be distinguished? *Endoscopy* 2001; **33**: 306-310.
12. Kumar S, Fioritto A, Mitani A, Desai M, Gunaratman N, Ladabaum U: Optical biopsy of sessile serrated adenomas: do these lesions resemble hyperplastic polyps under narrow-band imaging? *Gastrointest Endosc* 2013; **78**: 902-909.
13. Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, Muto M, Kozu T, Tajiri H, Yoshida S: Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy* 2004; **36**: 1094-1098.
14. Matsuda T, Fujii T, Saito Y, Nakajima T, Uraoka T, Kobayashi N, Ikehara H, Ikematsu H, Fu KI, Emura F, Ono A, Sano Y, Shimoda T, Fujimori T: Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2008; **107**: 2700-2706.

15. **Muto M, Nakane M, Katada C:** Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal mucosal sites. *Cancer* 2004; **101**: 1375-1381.
16. **Muto M, Katada C, Sano Y, Yoshida S:** Narrow band imaging: a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; **3**: S16-S20.
17. **Nagomi A, Bjelakovic G, Petrovic B:** Narrow band imaging versus conventional white light colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *Cochrane Database Rev* 2012; **1**: CD008361.
18. **Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, Kaise M, Ikegami M, Sasaki JH:** Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). *Endoscopy* 2004; **36**: 1080-1084.
19. **Pasha SF, Leighton JA, Das A, Harrison ME, Gurtudu SR, Ramirez FC, Fleischer DE, Sharma VK:** Comparison of the yield and miss rate of narrow-band imaging and white light endoscopy in patients undergoing screening or surveillance colonoscopy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 363-370.
20. **Sano Y, Kobayashi M, Yamamoto Y:** New diagnostic method based on color imaging using narrow-band imaging (NBI) system for gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 2001; **53**: 125 (abstract).
21. **Sano Y, Emura F, Ikematsu H:** Narrow-band imaging. pp. 514-526. In: *Wiley, Rex DK, Williams CB (eds). Colonoscopy – Principles and Practice. Wiley-Blackwell Second Edition, 2011.*
22. **Sano Y, Muto M, Tajiri H, Ohtsu A, Yoshida S:** Optical /digital chromoendoscopy during colonoscopy using narrow band imaging system. *Digest Endosc* 2005; **17**: S60-S65.
23. **Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, Emura F, Katagiri A, Horimatsu T, Kaneko K, Soetikno R, Yoshida S:** Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc.* 2009; **69**: 278-283.
24. **Sharma P, Bansal A, Mathur S, Wani S, Cherian R, McGregor D, Higbee A, Hall S, Weston A:** The utility of a novel endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006; **64**: 167-175.
25. **Sharma P, Gupta N, Kuipers EJ, Repici A, Wallace M:** Advanced imaging in colonoscopy and its impact on quality. *Gastrointest Endosc* 2014; **79**: 28-36. Epub ahead of print.
26. **Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M:** High magnification bronchovideoscopy combined with narrow-band imaging could detect capillary loops of angiogenic squamous dysplasia in heavy smokers at high risk for lung cancer. *Thorax* 2003; **58**: 989-995.
27. **Su MY, Hsu CM, Ho YP, Chen PC, Lin CJ, Chiu CT:** Comparative study of conventional colonoscopy, chromoendoscopy, and narrow-band imaging system in differential diagnosis of neoplastic and nonneoplastic colonic polyps. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 2711-2716.
28. **Uchiyama Y, Imazu H, Kakutani H, Hino S, Sumiyama K, Kuramochi A, Tsukinaga S, Matsunaga K, Nakayoshi T, Goda K, Saito S, Kaise M, Kawamura M, Omar S, Tajiri H:** New approach to diagnosing ampullary tumors by magnifying endoscopy combined with a narrow-band imaging system. *J Gastroenterol* 2006; **41**: 483-490.
29. **Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo SE:** Narrow-band imaging system, with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2004; **59**: 288-295.

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

# A SAVTASAK JELENTŐSÉGE GASTROOESOPHAGEALIS REFLUX BETEGSÉGBEN

Dr. Herszényi László<sup>(1)</sup>, Dr. Rosztóczy András<sup>(2)</sup>, Dr. Kalabay László<sup>(3)</sup>, Dr. Wittmann Tibor<sup>(2)</sup>, Dr. Tulassay Zsolt<sup>(1)</sup>

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

(2) Szegei Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

(3) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A legtöbb savas reflux epizód és refluxos tünet étkezést követően jelentkezik, amely látszólag ellentmond annak a ténynek, hogy az étkezés pufferhatása részben semlegesíti az intragastricus savas közeget. Ez az ellentmondás vezetett a „savtasak” felfedezéséhez, amely étkezést követően kialakuló nem puffertolt, kifejezetten savas zóna a gyomor proximalis részében. Refluxbetegekben és egészséges egyéneknél egyaránt bizonyítást nyert, hogy az étkezések utáni időszakban a nyelőcsőbe visszaáramló gyomorsav túlnyomórészt erről a területről származik. Szerzők összefoglalják a savtasak kórelletani és klinikai jelentőségét. A savtasak a gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) kezelés lehetséges célpontjának tekinthető.

**Kulcsszavak:** savtasak, gastrooesophagealis reflux betegség (GERD), savas reflux, hiatus hernia, GERD-kezelés

Herszényi L, Rosztóczy A, Kalabay L, Wittmann T, Tulassay Z: THE SIGNIFICANCE OF ACID POCKET IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

**SUMMARY:** The majority of acidic gastroesophageal reflux episodes and symptoms occur after eating, which is somewhat paradoxical given that the buffering effect of food causes a reduction in intra-gastric acidity. This paradox prompted the discovery of the “acid pocket”, an area of unbuffered gastric acid that accumulates in the proximal stomach after meals and serves as the major reservoir for acid reflux in healthy individuals and patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). The authors summarize the pathophysiological and clinical significance of acid pocket. The acid pocket should also be considered as a potential target for GERD therapy.

**Keywords:** acid pocket, gastroesophageal reflux disease, acid reflux, hiatal hernia, GERD therapy

Magy Belorv Arch 2014; 67: 11–14.

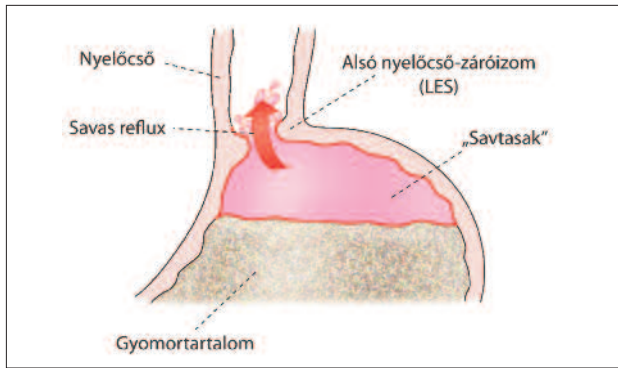
A Montreal-meghatározás szerint a gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) a gyomortartalom visszaáramlása által kiváltott állapot, amely a betegnek kellemetlenséget okozó tünetekben és szövödményekben nyilvánul meg.<sup>35</sup>

A GERD klinikai jelentősége a gyakoriságából, az életminőséget rontó klinikai tünetekből és a szövödmények relatív magas arányából adódik. A kóreredet összetett: az antireflux barrier kóros működése, a felső tápcsatornaszakasz károsodott motilitása, a csökkent kémiai és volumenclearance, a nyálkahártya károsodott védekező mechanizmusai és a neurális hiperszenzitivitás egyaránt szerepet játszanak a betegség kialakulásában.<sup>7, 9, 10, 11, 21, 22, 27, 28</sup>

Az étkezést követő (postprandialis) reflux fontos szerepet játszik a GERD kórelletanában, valamint a GERD-del összefüggő típusos tünetek (epigastralis égő érzés, savas visszaáramlás, szegycsont mögötti égő érzés – heartburn) és a szövödmények (oesophagi-

tis, fekély, szűkület, Barrett-nyelőcső) kialakulásában. A tünetek és a nyelőcső-nyálkahártya károsodásának súlyossága az esetek egy részében összefügg a visszaáramló gyomortartalom vegyértékével (savasságával), ilyenkor az intragastricus pH-értéknek, különösen a proximalis gyomorrész savasságának különösen nagy a jelentősége. Ez alól kivételt képez az ún. hiperszenzitív nyelőcső, az extraoesophagealis GERD, vagy az ún. „néma” Barrett-nyelőcső. Ismert, hogy az étkezés hiperszekréciót okozó hatása ellenére, étkezést követően (postprandialis) a gyomor pH-értéke összességében nő az elfogyasztott táplálék pufferhatása következtében.<sup>5</sup>

Ugyanakkor az is ismert, hogy éppen az étkezések utáni (postprandialis) időszakban jelentősen több savas reflux epizód mérhető, mint éhomi állapotban. Ezt a látszólagos ellentmondást Fletcher és mtsai oldották fel a gyomor proximalis részében elhelyezkedő, az elfogyasztott étel felszínén úszó, nem puffertolt, kifeje-



**1. ábra. A „savtasak” (acid pocket).**  
Étkezést követően a gyomor proximalis részében kifejezett savas zóna alakul ki

zetten savas zóna kimutatásával, amelyet „savtasaknak” (acid pocket) neveztek el (1. ábra)<sup>6</sup>. A savtasak az esetek egy részében, különösen fekvő helyzetben, akár az alsó nyelőcső-záróizom (LES) fölé kúszhat, ilyenkor egyesek a „savas filmréteg” kifejezést is használják.<sup>20</sup>

A savtasak a gyomor proximalis részében elsősorban az újonnan képződő sav és a gyomorban lévő étel nem megfelelő keveredésének következménye. Étkezést követően a gyomor proximalis részében kifejezetten savas zóna alakul ki: a gyomortartalom felső rétege savasabb (pH: 1,6), mint a gyomortartalom distalis része (pH: 4,4). A gyomor distalis részében észlelt sav és ételkeveredéshez képest a savtasak és a gyomortartalom elkülönülése étkezést követően viszonylag hosszú ideig fennmarad. A savtasak rendszerint étkezést követően 15 percen belül kialakul, 1 órán belül a legkifejezettebb, és kb. 2 órán keresztül csaknem változatlanul fennmarad.<sup>29</sup>

Bár a savtasak egészséges egyéneknél és GERD-betegekben egyaránt a postprandialis savas reflux fő forrása, annak megjelenési formája jelentős eltéréseket mutat. GERD-ben nagyobb a savtasak mérete és proximálisabb a helyzete, mint egészségesekben. A LES gyengesége, illetve a hiatus hernia jelenléte elősegíti a savtasak proximális részének rekeszizom fölé húzóódását, ami növeli a savas reflux epizódok előfordulási gyakoriságát. A hiatus hernia jelenléte a savtasak méretét is megnövelheti.

A savtasak létezését és jelenlétét többszörös pH-méréssel, technécium adását követően fotonemissziós komputertomográfiával (CT), mágneses rezonanciával (MRI) és szcintigráfiával is igazolták.<sup>1, 3, 13</sup>

A savtasak legfontosabb jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze.

### A savtasak mint a GERD-kezelés lehetséges célpontja

A savtasak kóreltani szerepéből adódik, hogy a GERD-kezelés fontos célpontja lehet. Ez egyrészt a

### 1. táblázat. A „savtasak” (acid pocket) főbb jellegzetességei

- Étkezést követően (postprandialis) képződik
- A gyomor proximalis részében helyezkedik el
- Az elfogyasztott étel felszínén helyezkedik el
- Nem puffertolt, kifejezetten savas zóna
- Étkezést követően kb. 2 órán keresztül csaknem változatlanul fennmarad
- A savas reflux fő forrása
- Hiatus hernia jelenléte növeli a savtasak méretét, proximális irányú elmozdulását és a savas refluxot
- A GERD-kezelés lehetséges célpontja

gyomorsav-szekréció globális és hatékony csökkentésével kísérhető meg, míg a másik stratégia a savtasak distalis irányba történő elmozdítása lehet (2. táblázat).

A prokinetikus szerek kisméretű hiatus hernia jelenlétében a savtasakot distalis irányba tolhatják, de nagyméretű hiatus hernia jelenlétében nem befolyásolják a savtasak helyzetét vagy a savas reflux epizódok számát.<sup>18, 24</sup>

Több vizsgálat is igazolta, hogy a protonpumpagátló (PPI-) kezelés hatására a savtasak jelenléte és helyzete alapvetően nem változik, annak ellenére, hogy az intragastricus pH-érték a várakozásnak megfelelően megemelkedik.<sup>19, 25, 36</sup>

Az alginátok elsősorban a szimptomatikus GERD enyhe és közepes súlyos, szövödménymentes formáiban a gyomorégés gyors enyhítésére alkalmazhatók. A hagyományos antacidákhoz képest (amelyek kémiai módon semlegesítik a gyomorsavat), az alginát tartalmú készítmények főleg fizikai módon fejtik ki hatásukat. Ez magyarázza a gyors hatáskezdést és az antacidákhoz képest hosszabb hatástartamot. Az alginátok legfőbb aktív összetevője a nátrium-alginát (alginsav), amelyet egy algafajból állítanak elő. Az alginát fizikai, védőhatású barrierként viselkedik a savtasakkal szemben. Az

### 2. táblázat. A „savtasak” (acid pocket) lehetséges terápiás befolyásolása

- Hatékony gyomorsavszekréció-csökkentés (a savtasak jelenléte és helyzete érdemben változatlan marad)
- Prokinetikus kezelés (nagyméretű hiatus hernia jelenlétében nem befolyásolja a savtasak helyzetét)
- Alginátkezelés:
  - fizikai, védőhatású barrierként viselkedik a savtasakkal szemben
  - megakadályozza a savtasak proximális irányba történő elmozdulását
  - distalis irányba tolja a savtasakot
- Antireflux műtét
  - különösen nagy méretű hiatus hernia esetében az anatómiai viszonyok megváltoztatása révén megelőzheti a savtasak kialakulását

alginát által képzett barrier nemcsak megakadályozza a savtasak proximalis irányba történő elmozdulását, hanem azt distalis irányba tolja, ráadásul a sav mellett epesavakat és pepszint is képes befogni.<sup>4, 14, 16, 17, 32, 33</sup> Egy randomizált, prospektív vizsgálatban enyhe, közepesen súlyos refluxos betegcsoportban a 14 napos, napi 4 × 10 ml alginát (Gaviscon) és a napi 1 × 20 mg PPI (omeprazol) hatása megegyezett, amely arra utalhat, hogy szimptomatikus GERD e csoportjaiban az alginát akár a rövid távú PPI-kezelés alternatívája is lehet.<sup>23</sup>

Egy friss, 4 hetes, kettős vak, randomizált vizsgálat azt is igazolta, hogy nem erozív refluxbetegségben (NERD-ben) az alginátkezelés ugyanolyan hatékonyan csökkentette a refluxos tüneteket, mint az omeprazol.<sup>2</sup>

Az alginátkezelés további előnye, hogy gyermekekben és terhesség ideje alatt is biztonságosan alkalmazható.<sup>31, 34</sup>

Az alginát alkalmazásától jó hatás várható olyan esetekben is, amikor csak intermittáló (néhány napos) vagy alkalmoszerű („on-demand”) gyógyszeres kezelésre van szükség a GERD-tünetek megfelelő kontrollja érdekében.<sup>30</sup>

A PPI-kezelés ellenére is fennálló tünetek esetén a kiegészítő alginátkezelés hatékonyságának vizsgálata folyamatban van. Nemrég igazolták, hogy NERD-ben a PPI-kezelés mellett kiegészítésként alkalmazott alginát megduplázta a tünetmentes betegek arányát.<sup>15</sup>

A PPI-kezelésre megfelelő kivizsgálással igazoltan refrakter esetekben (különösen nagyméretű hiatus hernia jelenlétében) a PPI kombinálása alginátkezeléssel az esetek egy részében szintén megkísérélhető.<sup>12, 26</sup> Ilyenkor azonban, különösen nagyméretű hiatus hernia esetében, az antireflux műtét is mérlegelendő, amely az anatómiai viszonyok megváltoztatása révén képes megelőzni a savtasak kialakulását.<sup>8</sup>

Összefoglalásként elmondható, hogy az étkezést követően (postprandialis) kialakuló savtasak egészséges egyénekben és GERD-ben egyaránt a savas reflux fő forrása. A savtasaknak a LES fölé, proximalis irányba történő terjedése a nyelőcső-nyálkahártya károsodását is magyarázhatja. A savtasak a GERD-kezelés célpontjának tekinthető. A savtasak méretének, helyzetének és savtartalmának további kedvező irányú változtatása a közeljövő fontos terápiás kihívása.

## Irodalom

1. **Beaumont H, Bennink RJ, de Jong, Boeckxstaens GE:** The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GERD. *Gut* 2010; **59**: 441-451.
2. **Chiu CT, Hsu CM, Wang CC, Chang JJ, Sung CM, Lin CJ, Chen LW, Su MY, Chen TH:** Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **38**: 1054-1064.
3. **Clarke AT, Wirz AA, Seenan JP, Manning JJ, Gillen D, McColl KE:** Paradox of gastric cardia: it becomes more acidic

following meals while the rest of stomach becomes less acidic. *Gut* 2009; **58**: 904-9019.

4. **Dettmar PW, Sykes J, Little SL, Bryan J:** Rapid onset of effect of sodium alginate on gastro-oesophageal reflux compared with ranitidine and omeprazole, and relationship between symptoms and reflux episodes. *Int J Clin Pract* 2006; **60**: 275-283.
5. **Fisher RS, Sher DJ, Donahue D:** Regional differences in gastric acidity and antacid distribution: is a single pH electrode sufficient? *Am J Gastroenterol* 1997; **92**: 263-270.
6. **Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE:** Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001; **121**: 775-783.
7. **Herbella FA, Patti MG:** Gastroesophageal reflux disease: from pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 3745-3749.
8. **Herbella FA, Vicentine FP, Del Grande JC:** Postprandial proximal gastric acid pocket in patients after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 2011; **25**: 3198-3201.
9. **Hersényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Zs:** A gastrooesophagealis reflux betegség kórisméje és kezelése: A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. *Magy Belorv Arch* 2011; **64**: 195-202.
10. **Hersényi L, Rosztóczy A, Kalabay L, Wittmann T, Tulassay Z:** A nyelőcső refluxbetegség osztályozásának nehézségei. *Magy Belorv Arch* 2013; **66**: 61-69.
11. **Hersényi L, Varga MZ, Tulassay Z:** A savgátlás valós helyzete. *Magy Belorv Arch* 2012; **65**: 127-132.
12. **Hersényi L, Hritz I, Rosztóczy A, Madách K, Gál J, Tulassay Z:** A savfüggő kórképek aktuális kérdései. *Magy Belorv Arch* 2013; **66**: 70-79.
13. **Kahrilas P, McColl K, Fox M, O'Rourke L, Sifrim D, Smout AJPM, Boeckxstaens G:** The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 1058-1064.
14. **Kwiatek MA, Roman S, Fareeduddin A, Pandolfino JE, Kahrilas PJ:** An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **34**: 59-66.
15. **Manabe N, Haruma K, Ito M, Takahashi N, Takasugi H, Wada Y, Nakata H, Katoh T, Miyamoto M, Tanaka S:** Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis Esophagus* 2012; **25**: 373-380.
16. **Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI:** Review Article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; **14**: 669-690.
17. **Marewijk C, Mujokovic S, Fransen GA, Numans ME, de Wit NJ, Muris JW:** Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet* 2009; **373**: 215-225.
18. **Mertens V, Blondeau K, Pauwels A, Farre R, Vanaudenaerde B, Vos R, Verleden G, Van Raemdonck DE, Dupont LJ, Sifrim D:** Azithromycin reduces gastroesophageal reflux and

- aspiration in lung transplant recipients. *Dig Disc Sci* 2009; **54**: 972-979.
19. **Morgan D, Pandolfino J, Katz PO, Goldstein JL, Barker PN, Illueca M**: Clinical trial: gastric acid suppression in Hispanic adults with symptomatic gastro-esophageal reflux disease – comparator study of esomeprazole, lansoprazole, and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**: 200-2008.
  20. **Pandolfino JE, Zang Q, Ghosh SK, Post J, Kwiatek M, Kahrilas PJ**: Acidity surrounding the squamo-columnar junction in GERD patients: „acid pocket” versus „acid film”. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 2633-2641.
  21. **Pregun I, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Pavlik G, Altorjay I, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z, Herszényi L**: Gastroesophageal reflux disease: work-related disease? *Dig Dis* 2009; **27**: 38-44.
  22. **Pregun I, Herszényi L, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Altorjay I, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z**: A gastrooesophagealis refluxbetegség keletkezésének legújabb szempontjai. *Orv Hetil* 2009; **150**: 1883-1887.
  23. **Puchain D, Bigard MA, Liard F, Childs M, Decaudin A, McVey D**: Gaviscon vs omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. A direct comparative randomised trial. *BMC Gastroenterology* 2012; **112**: 18.
  24. **Rohof WO, Bennink RJ, de Ruigh AA, Hirsch DP, Zwinderman AH, Boecxstaens GE**: Effect of azithromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in the postprandial period. *Gut* 2012; **61**: 1670-1677.
  25. **Rohof W, Benink R, Boecxstanes G**: Effect of PPI on the size, position and acidity of the postprandial acid pocket. *Gastroenterology* 2012; **142**: S-92.
  26. **Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJP, Thomas E, Boecxstanes GE**: An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; **11**: 1585-1591.
  27. **Róka R, Rosztóczy A, Izbéki F, Taybani Z, Kiss I, Lonovics J, Wittmann T**: Prevalence of respiratory symptoms and disease associated with gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2005; **71**: 92-96.
  28. **Rosztóczy A, Makk L, Izbéki F, Róka R, Somfay A, Wittmann T**: Asthma and gastroesophageal reflux: clinical evaluation of esophago-bronchial reflex and proximal reflux. *Digestion* 2008; **77**: 218-224.
  29. **Sauter M, Curcic J, Menne D, Goetze O, Fried M, Schwizer W, Steingoeffer A**: Measuring the interaction of meal and gastric secretion: a combined quantitative magnetic resonance imaging and pharmacokinetic modelling approach. *Neurogastroenterol Motil* 2012; **24**: 632-673.
  30. **Sifrim D, Penagini R**: Capping the gastric acid pocket to reduce postprandial acid gastroesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; **11**: 1592-1594.
  31. **Strugala V, Bassin J, Swales VS, Lindow SW, Dettmar PW, Thomas ECM**: Assessment of the safety and efficacy of a raft-forming alginate reflux suppressant (Liquid Gaviscon) for the treatment of heartburn during pregnancy. *ISRN Obstetric and Gynecology* 212; doi: 10.5402 (Epub ahead).
  32. **Sweis R, Kaufman E, Anggiansah A, Wong T, Dettmar P, Fried M, Scwizer W, Avvari RK, Pal A, Fox M**: Post-prandial reflux suppression by a raft-forming alginate (Gaviscon Advance) compared to a simple antacid documented by magnetic resonance imaging and pH-impedance monitoring: mechanistic assessment in healthy volunteers and randomised, controlled, double-blind study in reflux patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **37**: 1093-1102.
  33. **Székely H**: Antacidák és algináttípusú készítmények az enyhe refluxbetegség kezelésében. *Magy Belorv Arch* 2011; **64**: 17-24.
  34. **Tighe MP, Afzal NA, Bevan A, Beattie RM**: Current pharmacological management of gastro-esophageal reflux in children. *Pediatr Drugs* 2009; **11**: 186-202.
  35. **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R**: The Montreal definition and classification of Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) – a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1900-1920.
  36. **Vo L, Simonian HP, Doma S, Fisher RS, Parkman HP**: The effect of rabeprazole on regional gastric acidity and the postprandial cardia/gastro-esophageal junction acid layer in normal subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **21**: 1321-1330.

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



# A GERD KEZELÉSE A NAPI GYAKORLATBAN

Dr. Kalabay László<sup>(1)</sup>, Dr. Márkus Bernadett<sup>(1)</sup>, Dr. Herszényi László<sup>(2)</sup>, Dr. Rosztóczy András<sup>(3)</sup>,  
Dr. Wittmann Tibor<sup>(3)</sup>, Dr. Tulassay Zsolt<sup>(2)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék, Budapest

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

(3) Szegei Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) esetek zömét az alapellátásban ismerik fel és kezelik. A tanulmány a GERD alapellátásban történő kezelési gyakorlatát méri fel. Emellett a szerzők kíváncsiak voltak arra, hogy milyen fogadtatásra talál a családorvosok körében egy 2013-ban javasolt pontrendszer, amely figyelembe veszi a betegség klinikai, endoszkópos és extraoesophagealis jellemzőit, becslést ad a betegség súlyosságára és javaslatot a kezdeti terápia megválasztására. Önkéntes névtelen kérdőív kitöltéssel végzett keresztmetszeti tanulmányukba 493 családorvost (217 férfi, 276 nő, életkor:  $53 \pm 13$  év, átlag  $\pm$  SD) vontak be. A megkérdezettek 27%-a a betegség súlyosságától függetlenül javasolt protonpumpagátlókat (PPI). Az enyhe GERD kezelésére PPI-eket 37%-ban, H<sub>2</sub>-receptor-antagonistákat (H<sub>2</sub>RA) 47%-ban, antacidákat 13%-ban, ezek kombinációját 3%-ban választották. A tünetek súlyossága a megkérdezettek 97%-ában befolyásolta a gyógyszerrelést. A step-up, ill. step-down terápiát 50%, ill. 47%-uk, mindkettőt 3% választotta. A remisszió elérése után a megkérdezettek 50%-a folytatja a PPI-kezelést, 48%-uk H<sub>2</sub>RA-kezelésre vált. A kollégák 41%-a utalja GERD-es betegeit endoszkópiára. A megkérdezett orvosok becslése szerint a betegek 22%-a OTC szerekkel öngyógyítást folytat, családorvosi indikációval 46%-uk, belgyógyász/gastroenterológus javaslatára 32%-uk szed gyógyszert ( $p < 0,001$ ). A családorvosi indikációval felírt PPI-eket a betegek 69%-a, a H<sub>2</sub>RA-akat 59%-uk, az antacidákat 45%-uk szedi. A belgyógyász/gastroenterológus javaslatára felírt gyógyszerek becsült szedési aránya a következő volt: PPI: 72%, H<sub>2</sub>RA: 59%, antacidák: 47%. A válaszolók 88%-a igényelt egy egyszerű, tünetvezérelt pontrendszert, és 91%-uk tartotta jónak a korábban javasolt osztályozást. A GERD kezelési stratégiák nagy variációt mutatnak a magyar családorvosok körében. A javasolt pontrendszer igen jó fogadtatásra talált.

**Kulcsszavak:** gastrooesophagealis reflux, GERD, kezelés, kérdőív, családorvosi gyakorlat, alapellátás

Kalabay L, Márkus B, Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z: TREATMENT OF GERD IN DAILY PRACTICE

**SUMMARY:** Most patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) are diagnosed and treated by family physicians. Different treatment strategies are in use in Hungary. The aim of this study was to survey current strategies for GERD treatment at the primary care level. In addition we tested whether family physicians would accept a recently proposed scoring system that involves clinical, endoscopic and extra-oesophageal findings, estimates severity of disease and a proposes initial treatment of GERD. Cross-sectional anonymous questionnaire survey involving 493 family medicine doctors (217 men, 276 women, age:  $53 \pm 13$  years, mean  $\pm$  SD). Only 27% of participants recommended PPI-s to GERD patients regardless of severity of symptoms. As first line therapy of mild GERD PPI-s, H<sub>2</sub> receptor antagonists (H<sub>2</sub>RA-s), antacids, and combination of these were chosen in 37%, 47%, 13%, and 3%, respectively. Severity of symptoms determined the choice of medication in 97% cases. Step-up, step-down, and combination of these strategies were used in 50%, 47%, and 3%, respectively. Following remission PPIs, H<sub>2</sub>RA-s and their combination were used in 50%, 47%, and 3% as maintenance therapy. Doctors would refer 41% of their GERD patients to endoscopy. The estimated ratios of indications for medical treatment of GERD were as follows: self-treatment with OTC drugs: 22%, prescription by family doctor. Eighty-eight per cent of the participants needed a simple, symptom-based scoring system and 91% of them accepted the provided scheme. Therapeutic approaches of GERD show a big variation among Hungarian family doctors. There is a need for a simple and reliable scoring system.

**Keywords:** gastrooesophageal reflux, GERD, treatment, questionnaire, family medicine, primary care

Magy Belorv Arch 2014; 67: 15–18.

A GERD a felső gastrointestinum komplex motilitási zavarán alapuló kórkép, amelynek következtében a savas (vagy lúgos) refluxátum a nyelőcsőbe kerülve klinikai tüneteket és az esetek egy részében makroszkóposan is észlelhető elváltozásokat, oesophagitist okoz.<sup>6</sup> A GERD európai prevalenciáját 8,8–25,9% közötti értékre becsülik.<sup>3</sup>

A GERD klasszifikációja komplex feladat. A jelenleg használt beosztások nem veszik figyelembe a betegség minden aspektusát. Az ezeket a tényezőket is figyelembe vevő pontrendszerre való ajánlás jelent meg 2013-ban a Magyar Belorvosi Archívumban.<sup>7</sup> Ez a pontrendszer figyelembe veszi a gyomor-bél rendszeri panaszokon kívül (nyelőcsőégés, regurgitáció, dysphagia, odynophagia, mellkasi fájdalom) az extraoesophagealis tüneteket (köhögés, nehézlégzés, rekedtség, torokfájás), valamint az endoszkópos eredményeket, és a betegség súlyossága alapján kezdeti terápiás ajánlást is ad.

Magyarországon az orvos-beteg találkozások (évi 60 millió) 90%-a a családorvosi rendelőben történik. A GERD-es betegek túlnyomó részét is az alapellátásban ismerik fel és kezelik hazánkban<sup>7, 9, 13</sup> és külföldön<sup>4, 5, 12</sup> egyaránt. A hivatalos Háziorvosi Hatásköri Lista a szövődménymentes, valamint az ismert, kivizsgált és egyensúlyban lévő szövődményes GERD kezelését a családorvos önálló alaptervékenységei közé sorolja.<sup>2</sup>

Magyarországon eddig nem történt felmérés arra vonatkozóan, hogy a családorvosok milyen stratégiákat alkalmaznak a GERD terápiájában. Kérdőíves felmérésünk célja a hazai terápiás stratégiák megismerése, illetve a betegség súlyosságának becsülését és az egyéni terápiás terv készítését támogató pontrendszer használhatóságának és fogadtatásának megítélése volt.

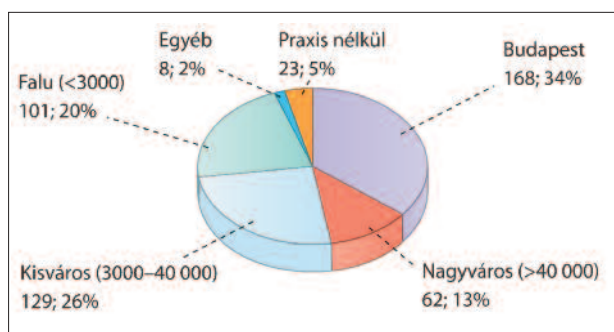
## Módszerek

Keresztmetszeti tanulmányunkban a megkeresett 756 családorvos közül 493 töltötte ki a kérdőívet, vegyes témájú továbbképző rendezvényeinken (válaszadási arány: 65%). A kitöltők (217 férfi, 276 nő, életkor:  $53 \pm 13$  év, átlag  $\pm$  SD) átlagosan  $20 \pm 12$  éve dolgoznak praxisban. A válaszolók életkori megoszlását az 1. ábra mutatja. A praxisok megoszlása jellegük szerint: 393 (80%) felnőtt, 94 (19%) vegyes és 6 (1%) gyermek praxis. A praxisok területi eloszlását a 2. ábra mutatja. A statisztikai analízist az SPSS v.21 programmal végeztük.

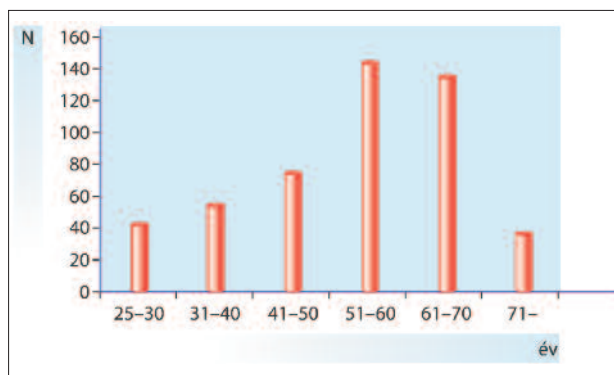
## Eredmények

A kitöltők az általuk kezelt GERD-es betegek számát átlagosan 189 főre becsülik (medián: 150 fő), ami a praxisonkénti átlagos betegszám alapján 11,6%-os prevalenciát jelent. A terápiás stratégia megválasztásával kapcsolatos adatokat az 1. táblázat foglalja össze.

A betegek 41%-át belgyógyászati vagy gasztroenterológiai konzíliumba irányítják. A praxis helyétől füg-



1. ábra. A kérdőívet kitöltő családorvosok életkor szerinti megoszlása



2. ábra. A praxisok megoszlása területi elhelyezkedés szerint

gően ez az arány változik, mégpedig rendre 38%, 38%, 42%, illetve 46%, Budapest felől a nagyváros, kisváros, falu irányába haladva. A budapesti és a falusi praxisból konzíliumba irányított betegek aránya közötti különbség statisztikailag szignifikáns (Mann-Whitney-próba,  $p = 0,036$ ).

A betegek gyógyszereszedését illetően a válaszadók azon a véleményen voltak, hogy a betegek 22%-a önmagát kezeli OTC készítményekkel, 46% a családorvosi javaslat szerinti készítményeket, 32%-uk pedig a belgyógyász-gasztroenterológus által felírt szereket alkalmazza. Az egyes csoportok közötti eltérés szignifikáns (Kruskal-Wallis-teszt:  $p < 0,001$ ).

A résztvevőket megkértük, becsülik meg, vajon a betegek mekkora aránya szedi valóban a családorvos és a belgyógyászati vagy gasztroenterológiai szakrendelés által felírt szereket. Az adherencia a PPI-k esetében volt a legnagyobb (2. táblázat). Családorvosi becsülés szerint a belgyógyászati/gasztroenterológiai javaslattal felírt PPI-eket a betegek inkább szedték, mint ha ők írták volna fel őket. A H2RA-k és az antacidák tekintetében nem volt lényeges különbség.

A kitöltők 88%-a szükségesnek tartana egy egyszerű, tüneteken alapuló pontrendszert, amely segítené a GERD súlyosságának megítélését és a gyógyszeres kezelés tervezését. Kilencvenegy százalékuk elfogadja és hasznosnak találja a korábban hivatkozott pontrendszerjavaslatot.<sup>7</sup>

**1. táblázat. A GERD terápiás stratégiájának megválasztása családorvosok körében**

	N (%)
<b>Minden GERD-betegnek protonpumpagátló (PPI-) kezelést javasolt (függetlenül a súlyosságtól)?</b>	
Igen	134 (27%)
Nem	359 (73%)
<b>Milyen szert választ elsőként enyhe GERD esetében?</b>	
H2RA	229 (47%)
PPI	180 (37%)
Antacida	62 (13%)
Kombinált kezelés	22 (3%)
<b>A gyógyszer kiválasztásakor figyelembe veszi-e a GERD-tünetek gyakoriságát, súlyosságát?</b>	
Igen	478 (97%)
Nem	13 (3%)
<b>Melyik stratégiát alkalmazza?</b>	
Felépítő (step-up): (Antacida → H2RA → PPI)	248 (50%)
Leépítő (step-down): (PPI → H2RA → Antacida)	230 (47%)
Mindkettő	15 (3%)
<b>A PPI-kezelés mellett remisszióba került beteg esetében milyen fenntartó kezelést alkalmaz?</b>	
Folytatja a PPI-kezelést	248 (50%)
H2RA-kezelésre vált	233 (48%)
Egyedi	12 (2%)

## Megbeszélés

A becsült betegszám alapján számított GERD-prevalencia összhangban van az Európában 8,8–25,9% közé becsült értékkel.<sup>3</sup> A családorvosok hivatalos száma 2012-ben 6415 volt, ezért mintavételünk országosan reprezentatívnak tekinthető.<sup>11</sup> A válaszadók területi eloszlása ugyan rejt magában némi szelekciós torzítást

(Budapest javára), de a kisebb lélekszámú településeken praktizáló orvosok is elegendő számban voltak jelen a statisztikai értékeléshez.

A GERD kezelése nagy szórást mutat a magyar családorvosi gyakorlatban. A gyógyszeres kezelés két stratégiája ismert. A nemzetközi<sup>10</sup> és a hazai<sup>1, 8</sup> ajánlások kezdettől fogva a PPI-kezelésen alapuló leépítő („step-down”) stratégiát részesítik előnyben a felépítő („step-up”) stratégiával szemben (amelynek csupán a legutolsó lépcsőjét jelenti a PPI-kezelés).<sup>9</sup> A megkérdezetteknek kicsivel kevesebb, mint a fele választotta ezt a kezelési formát, jellemzően az 50 év alatti életkorúak (chi<sup>2</sup> p for trend = 0,015). A terápiás stratégiára befolyással van az elérhető diagnosztikus háttér. Mindössze a betegek kb. 40%-át küldik tovább szakrendelésre, kisebb településeken dolgozók körében ez az arány nagyobb.

A GERD-ben szenvedő betegek elégedettségét felmérő friss tanulmány szerint a háziorvosi rendelőben kapott tájékoztatással elégedettebbek a betegek, a családorvosukkal könnyebben kommunikálnak, úgy ítélik meg, hogy több időt fordítanak rájuk, mint a szakrendelésen.<sup>13</sup> Ennek ellenére a válaszadók, elsősorban a fiatalabb kollégák szerint a szakrendelésen előírt kezelés adherenciája kicsivel magasabb, mint az alapellátásban. Részben emiatt, részben a klasszifikáció nehézsége miatt fontosnak tartjuk egy olyan pontrendszer kidolgozását és széles körű megismertetését, ami a családorvosok számára megkönnyíti a betegség diagnosztizálását, az előrehaladás követését, illetve az egyénre szabott terápiás terv kialakítását. Vizsgálatunk szerint a családorvosok döntő többsége hasznosnak és alkalmasnak tartotta a tüneteken alapuló pontrendszert, amely segítene a GERD súlyosságának megítélésében.

Eredményeink arra utalnak, hogy a családorvosok többféle kezelési stratégiát alkalmaznak, részben életkoruk, korábbi tapasztalatuk, illetve az elérhető diagnosztikus háttértől függően. Fontos feladatnak látszik a step-down kezelés fontosságának hangsúlyozása a to-

**2. táblázat. A családorvosi és belgyógyászati vagy gasztroenterológiai indikációval felírt gyógyszerek szedésének aránya, családorvosi becslés szerint**

	PPI	H2RA	Antacida	p*
Becslése szerint betegeinek hány százaléka szedi valóban az Ön által a GERD kezelésére felírt gyógyszereket?	69%	59%	45%	<0,001
Becslése szerint betegeinek hány százaléka szedi valóban a belgyógyászati/gasztroenterológiai szakrendelésen a GERD kezelésére felírt gyógyszereket?	72%	59%	47%	<0,001
p**	0,0239	NS	NS	

\* az egyes gyógyszercsoportok közötti különbség Kruskal-Wallis-teszt  
 \*\* a javallatok közötti különbség Mann-Whitney-teszt

vábbképzéseken. A GERD súlyosságának megítélésére és az egyénre szabott gyógyszeres kezelés elősegítésére egy új, a tünetek széles körét figyelembe vevő pontrendszer igen kedvező fogadtatásra talált a családorvosok körében.

## Irodalom

1. A gastrooesophagealis reflux betegség diagnózisa és terápiája. Készítette a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium. [https://kollegium.gyemszi.hu/conf/upload/oldiranyelvek/GASZTRO\\_gastrooesophagealis%20reflux%20betegseg%20diagnozisa%20es%20terapaja\\_mod0\\_v0.pdf](https://kollegium.gyemszi.hu/conf/upload/oldiranyelvek/GASZTRO_gastrooesophagealis%20reflux%20betegseg%20diagnozisa%20es%20terapaja_mod0_v0.pdf), megtekintve: 2014. 01. 09.
2. A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja a Háziorvosi Hatásköri Listáról. Egészségügyi Közlöny 2011; **61**: 1317-1378.
3. **El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J**: Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut doi:10.1136/gutjnl-2012-304269, megtekintve: 2014. 01. 09.
4. **Flook N, Jones R, Vakil N**: Approach to gastroesophageal reflux disease in primary care: putting the Montreal definition into practice. Can Fam Physician 2008; **54**: 701-705.
5. **Flook NW, Moayyedi P, Dent J, Talley NJ, Persson T, Karlsson BW, Ruth M**: Acid-suppressive therapy with esomeprazole for relief of unexplained chest pain in primary care: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2013; **108**: 56-64.
6. **Herbella FA, Patti MG**: Gastroesophageal reflux disease: from pathophysiology to treatment. World J Gastroenterol 2010; **16**: 3745-3749.
7. **Herszényi L, Rosztóczy A, Kalabay L, Wittmann T, Tulassay Zs**: A nyelőcső refluxbetegség osztályozásának nehézségei. Magyar Belorv Arch 2013; **66**: 61-69.
8. **Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Zs**: A gastrooesophagealis refluxbetegség kórisméje és kezelése: a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. Magyar Belorv Arch 2011; **64**: 195-202.
9. **Herszényi L**: Hogyan kezeljük hatékonyabban a refluxos betegeket? Siker az éjszakai refluxos tünetek kezelésében. Családorvosi Fórum 2009; **5**: 13-18.
10. **Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF**: American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology 2008; **135**: 1383-1391.
11. Központi Statisztikai Hivatal adatbázisa. [http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat\\_eves/i\\_fea001.html](http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_fea001.html), megtekintve: 2014. 01. 09.
12. **Ruigómez A, Johansson S, Wernersson B, Fernández Cantero O, Garcia Rodriguez LA**: Gastroesophageal reflux disease in primary care: using changes in proton pump inhibitor therapy as an indicator of partial response. Scand J Gastroenterol 2012; **47**: 751-761.
13. **Szarka N, Nagykáldi Zs, Végh M, Oberling J**: A gastrooesophagealis refluxban szenvedő betegek elégedettségének felmérése. Orv Hetil 2013; **154**: 1713-1718.

Levelezési cím: Dr. Kalabay László  
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar  
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.  
E-mail: kalasz@kut.sote.hu

# AZ IMMUNGLOBULIN-PÓTLÓ KEZELÉS GYAKORLATA PRIMER IMMUNHIÁNYOS BETEGSÉGEKBEN

*Dr. Gulácsy Vera, Dr. Maródi László*

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék*

**ÖSSZEFOGLALÁS:** *Az immunglobulin-hiányos betegek kezelésének alappillére a rendszeres immunglobulin-pótlás. Az immunglobulin-kezelés az 1980-as évektől vénás készítmények formájában elérhető, napjainkban pedig a subcutan immunglobulin-terápia jó alternatívának számít az antitesthiányos betegek kezelésében. Mindkét kezelési mód hatékony a fertőzések visszaszorításában, a mellékhatások és az életminőségre gyakorolt tényezők tekintetében azonban jelentős különbségek vannak. A közlemény taglalja az intravénás és a subcutan immunglobulin-kezelés indikációit, gyakorlati vonatkozásait, kitér a Magyarországon elérhető készítményekre, és áttekinti a témával kapcsolatos, legutóbbi közleményeket.*

**Kulcsszavak:** *primer immunhiányos betegség, intravénás immunglobulin (IVIG) pótló kezelés, subcutan immunglobulin (SCIG) pótló kezelés, IgG völgykoncentráció, általános és helyi mellékhatások*

## **Gulácsy V, Maródi L: IMMUNOGLOBULIN REPLACEMENT THERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES**

**SUMMARY:** *Immunoglobulin replacement therapy is a basic treatment in primary immunoglobulin deficiency disorders. Immunoglobulin substitution can be given intravenously or subcutaneously for patients with antibody deficiency. Both of these treatments are effective in prevention and cure of infections, although differences in adverse events profile and patients' quality of life can be seen. The authors describe here indications, practical skills and recent reports about immunoglobulin substitution therapy.*

**Keywords:** *primary immunodeficiency disorders, intravenous immunoglobulin (IVIG) substitution, subcutaneous immunoglobulin (SCIG) substitution, IgG trough level, systemic and local adverse events*

*Magy Belorv Arch 2014; 67: 19–26.*

Az immunglobulin-pótlás célja az antitesthiányos állapotokban a fertőzések megelőzése, azonban az immunglobulin-készítmények klinikai használata során fény derült azok gyulladásgátló és immunmoduláló hatásaira is, amely tulajdonságok révén számos egyéb kórkép terápiáját is jól kiegészítik.<sup>18</sup> A hypogammaglobulinaemiával járó primer és szekunder (pl. AIDS, őssejt-transzplantáltak, B-sejtes leukaemiák) immunhiányos állapotok mellett az immunglobulin adása hatékony Kawasaki-betegségben a fenyegető coronariaaneurysma megelőzésében, valamint az autoimmun betegségek közül például az idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP) kezelésében is.<sup>18</sup>

A primer immunhiányos állapotok jelentős többsége az immunglobulin-képzés zavarára vezethető vissza. A hypogammaglobulinaemiával járó kórképek elfogadott és hatékony kezelési formája a rendszeres immunglobulin-pótlás, amely kezelés élethosszig szükséges (1. táblázat). Az immunglobulin-defektusok következtében kialakuló, korai, súlyos, bakteriális légúti fer-

tőzések (pl. pneumonia) immunglobulin-pótlással megelőzhetőek. A jelenlegi gyakorlatban az immunglobulin pótló kezelés két formája ismert: az intravénás immunglobulin (IVIG) és a subcutan immunglobulin (SCIG) terápia. Az alábbiakban az immunglobulin-pótlás gyakorlatát tárgyaljuk primer immunhiányos állapotokban.

### **IVIG-kezelés**

Az IVIG-kezelés során lassú infúzió formájában, 3-4 heti gyakorisággal kapja a beteg az immunglobulin-készítményt. Az IVIG-készítmények között létezik liofilizált, csak feloldást követően beadható preparátum, a készítmények többségét azonban ma már oldat formájában állítják elő. A jelenleg Magyarországon törzskönyvezett IVIG-készítmények (2. táblázat) csak igen ritkán okoznak súlyos mellékhatásokat (pl. veseelégtelenség, anafilaxia). Szisztémás reakciók többnyire az első kezelés alatt, illetve a terápia hosszabb, legalább 8

**1. táblázat. Immunglobulin-pótlással kezelhető primer immunhiányos állapotok**

Agammaglobulinaemiák  
 Bruton-agammaglobulinaemia  
 Igα-deficientia  
 Igβ-deficientia  
 Súlyos kombinált immundeficientia  
 Közös gamma-lánc-deficientia  
 Reticularis dysgenesis  
 DOCK 8 deficientia  
 Ataxia teleangiectasia  
 Variábilis immunhiány  
 Specifikus antitest hiány szindróma  
 Átmeneti hypogammaglobulinaemia  
 Hyper-IgM-szindróma  
 Wiskott–Aldrich-szindróma  
 X-kromoszómához kötött lymphoproliferatív betegség  
 Nijmegen breakage szindróma  
 Hyper-IgE-szindróma

**2. táblázat. Magyarországon törzkönyvezett immunglobulin készítmények<sup>#</sup>**

Készítmény	Gyártó	Koncentráció
<b>Intravénás készítmények</b>		
Humaglobin	Human Bioplazma	50 mg/ml
Intratect	Biotest Pharma	50 mg/ml, 100 mg/ml
Kiovig	Baxter AG	100 mg/ml
Octagam	Octapharma	50 mg/ml, 100 mg/ml
Privigen	CSL Behring	100 mg/ml
<b>Subcutan készítmények</b>		
Gammanorm	Octapharma	165 mg/ml
Hizentra	CSL Behring	200 mg/ml

<sup>#</sup> (www.ogyi.hu)

heti kihagyását követően, vagy infekció közbeni IVIG-infúzió során, valamint készítményváltás kapcsán észlelhetők.<sup>7</sup> Az IVIG-készítmények gyakori, enyhe mellékhatásai a fejfájás, láz, hidegrázás, izomfájdalom, fáradékonyság, hányinger (3. táblázat). Ezek a mellékhatások az infúzió beadási sebességének csökkentése, illetve a kezelés 15–30 percig tartó felfüggesztése esetén spontán megszűnhetnek, súlyosabb, elhúzódó esetben gyógyszeresen kell kezelni azokat, ismételt előfordulás esetén a beteg premedikációban is részesülhet.<sup>18</sup> A premedikáció lehet per os ibuprofen, paracetamol, illetve parenteralis szteroid, amelyet egyszeri adagban, az IVIG-infúzió bekötése előtt alkalmazunk. A premedikáció szükségességét néhány alkalmat követően ismét mérlegelni kell, és csak szükség esetén folytatandó.<sup>18,25</sup> A szobahőmérsékletnél hidegebb készítmény beadása

**3. táblázat. Az immunglobulin-készítmények lehetséges mellékhatásai**

**Intravénás készítmények**

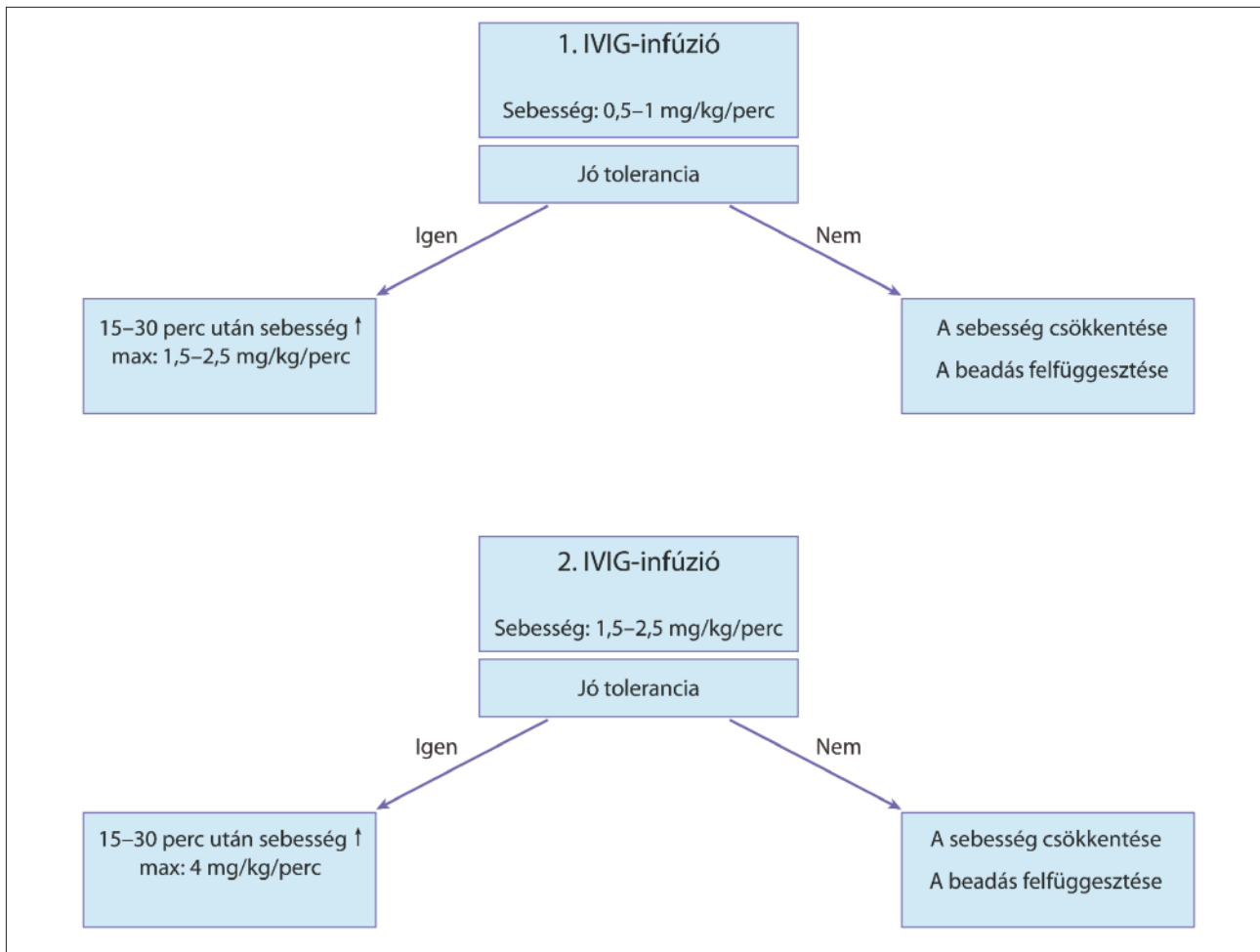
Fejfájás  
 Láz, hidegrázás  
 Fáradtságérzés  
 Hányinger, hányás  
 Szédülés, eszméletvesztés  
 Kiütés  
 Stevens–Johnson-szindróma  
 A felszínes vénák gyulladása  
 Az ízézés zavara  
 Ízületi, deréktáji fájdalom  
 Alacsony vérnyomás  
 Légzési nehezítettség, hörgőszűkület  
 Anafilaxia  
 Akut veseelégtelenség  
 Aszeptikus meningitis  
 Transzfúzióval kapcsolatos akut tüdőkárosodás  
 Thromboemboliás szövődmény  
 Haemolyticus anaemia  
 Fertőző ágensek átvitele

**Subcutan készítmények**

Vérnyomásesés  
 Túlérzékenység  
 Anafilaxiás sokk  
 Fejfájás, szédülés  
 Hányinger, hányás  
 Deréktáji fájdalom, ízületi fájdalom  
 Láz, hidegrázás  
 Fáradékonyság  
 Bőrpír, duzzanat, viszketés

kapcsán gyakrabban észlelünk mellékhatásokat, ezért az IVIG-infúzióknak legalább 25 °C hőmérsékletűnek kell lennie beadás előtt; vannak betegek, akik csak testhőmérsékletre melegítve tolerálják a készítményt. Ritkább, de súlyosabb mellékhatásnak számít az akut veseelégtelenség, a thromboemboliás szövődmények, a hemolízis, az aszeptikus meningitis és a transzfúzióval kapcsolatos akut tüdőkárosodás. Ezek a mellékhatások gyakrabban a 65 év feletiekben, dehidráció, krónikus alapbetegség (pl. diabetes mellitus, magasvérnyomás-betegség), immobilizáció talaján alakulnak ki, valamint a nagy dózisban (~2 g/kg/adag), immunmoduláló hatás céljából alkalmazott kezelések esetén jelentkeznek.<sup>23</sup> A megfelelő hidráltási állapotot az IVIG-kezelést megelőző parenteralis folyadékpótlással kell biztosítani.<sup>18,25</sup>

Az IVIG-infúzió előtti rutin teendők közül alapvető a vérnyomás, a pulzus és a testhőmérséklet mérése és rögzítése, valamint a körelőzmény pontos felvétele és a fizikális vizsgálat. Az infúzió beadása előtt mindig győződjünk meg arról, hogy a folyadék tiszta, nem



1. ábra. IVIG-kezelés a beadási sebesség függvényében

zavaros, nem tartalmaz kicsapódott részecskéket, mert ilyen esetekben az infúzió beadása tilos. Az IVIG-készítmény nem elegyíthető más intravénás gyógyszerekkel sem.<sup>25</sup> Az alkalmazott IVIG mennyiségét testsúlykilogrammonkénti dózisban határozzuk meg úgy, hogy a havi dózis 400–800 mg/kg között legyen. A kezelések között fellépő fertőzések gyakorisága és súlyossága, valamint a következő kezelés előtt a szérumban mért IgG-völgykoncentráció alapján a dózis ebben a terápiás tartományban változtatható. Az IVIG-kezelés célja a szérum-IgG völgykoncentrációjának 5 g/l feletti értéken tartása, amely érték általában elegendő a fertőzések kivédéséhez.<sup>18</sup> Az IVIG beadása lassú infúzió formájában történik, a megfelelő infúziós sebesség megválasztása, különösen az első kezelés során, komoly körültekintést igényel. A kezdeti sebesség ne haladja meg a 0,5–1 mg/kg/percet az első 15–30 perc alatt, amely egy 70 kg súlyú beteg esetében 35–70 mg/perc mennyiségnek felel meg (0,7–1,4 ml/perc az 5%-os és 0,35–0,7 ml/perc 10%-os készítményből). Ha a beteg jól tűri az infúziót, a sebesség fokozatosan 1,5–2,5 mg/kg/percig emelhető (2,1–3,5 ml/perc az 5%-os és 1,05–1,75 ml/perc a 10%-os készítményből). A ké-

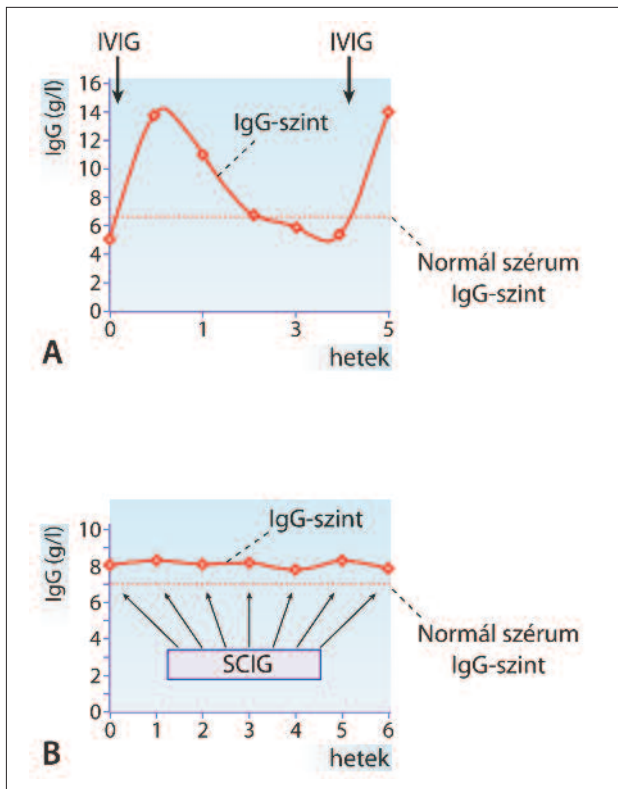
sőbbiekben, jó tolerancia mellett a 4 mg/kg/perc maximális sebesség is elérhető (5,6 ml/perc az 5%-os és 2,8 ml/perc a 10%-os készítményből) (1. ábra).<sup>17</sup>

Az IgG felezési ideje 18–23 nap (újabb készítmények esetében 35–37 nap) között változik. A beadás után észlelt magas szérum-IgG-szint a kezelés után két héttel jelentősen csökken, és ezzel párhuzamosan fokozódik a betegekben a fertőzeshajlam.<sup>6, 12</sup>

Az IVIG-kezelés vénabiztosításhoz kötött, és mellékhatások bármikor felléphetnek, ezért csak képzett személyzettel, kórházi körülmények között alkalmazható.

### SCIG-kezelés

A SCIG-kezelést Svédországban két évtizede sikeresen alkalmazzák, az Amerikai Egyesült Államokban, 2006-ban engedélyezte az Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Hivatal (Food and Drug Administration, FDA). Magyarországon néhány éves tapasztalattal rendelkezünk SCIG-kezelés terén, de a betegek visszajelzése rendkívül pozitív, és egyre több készítmény érhető el hazánkban is (2. táblázat).



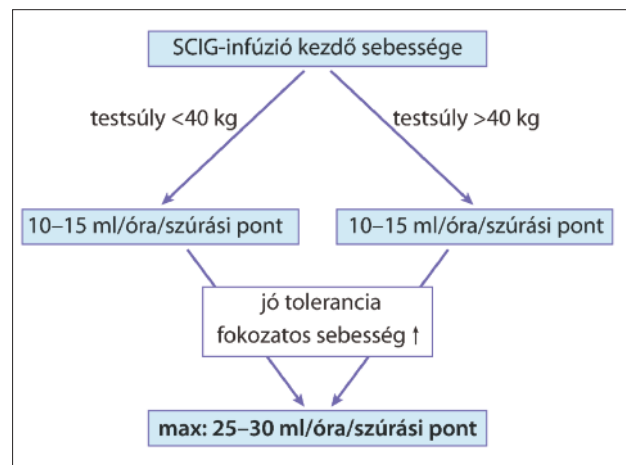
2. ábra. A szérumban lévő IgG-szint alakulása IVIG- (A) és SCIG- (B) kezelés mellett

A havi IVIG-dózis négy részre osztva, heti gyakorisággal adva, kiküszöböli a szérumban lévő IgG-szint IVIG-kezelésnél észlelhető ingadozását. Emellett az IVIG-dózissal ekvivalens havi immunglobulin dózis subcutan adva nagyobb és egyenletesebb szérumban lévő IgG-szintet eredményez, amelyet számos tanulmány is alátámaszt (2. ábra).<sup>4, 18, 11</sup> E tapasztalat ellenére a SCIG-készítmény gyártói az Amerikai Egyesült Államokban a korábban alkalmazott IVIG-dózis 1,37-szeresét, illetve 1,53-szorosát javasolják subcutan terápiára.<sup>12</sup> A megfelelő dózis az alapbetegség súlyosságától is függ, hiszen egy XLA-s beteg esetében, ahol saját immunglobulin-termelésre nem számíthatunk, csak nagyobb mennyiségű immunglobulin adásával biztosíthatjuk az infekciómentességet, mint például egy CVID beteg esetében, ahol saját immunglobulin-termelés is lehetséges. A stabil szérumban lévő IgG-szint hatékonyabban előzi meg a bakteriális fertőzéseket, valamint az immunglobulin-hiányos betegekben gyakran kialakuló bronchiectasiát és egyéb tüdőelváltozásokat.<sup>12</sup> Bár az immunglobulin optimális adagolásáról megoszlanak a vélemények, agammaglobulinaemiás betegekben a völgykonzentrációt minimálisan 5 g/l felett kell tartani, 8 g/l feletti szérumban lévő IgG-szint pedig igazoltan javítja a tüdőszövődményeket.<sup>9, 23</sup> Tanulmányok igazolták továbbá, hogy CVID és XLA betegek esetében a 10 g/l feletti völgykonzentrációt biztosító immunglobulin dózis mellett bakteriális fertőzés nem, vagy alig fordult elő a követési időszak alatt.<sup>12, 14</sup>

A SCIG beadását a beteg saját kezűleg végezheti („rapid push”), illetve igény szerint speciális, kisméretű, hordozható, könnyen kezelhető infúziós pumpák segítségével. Egy tanulmány alapján a betegek előnyben részesítették a „rapid push” technikát az infúziós pumpával történő beadással szemben.<sup>20</sup> A subcutan adagoláshoz szükséges speciális pumpa igényét az magyarázza, hogy az intravénás készítmények beadásához gyártott hagyományos infúziós pumpák általában nem elég erősek az oldatok subcutan térbe fecskendezéséhez. A betegek egy része azonban idegenkedik a pumpák használatától, ők szívesebben végzik saját kezűleg az infúzió beadását („rapid push”). E technika előnye az egyszerűség, a kisebb anyagköltség (nem igényel pumpát), valamint a rövidebb beadási idő.<sup>19</sup>

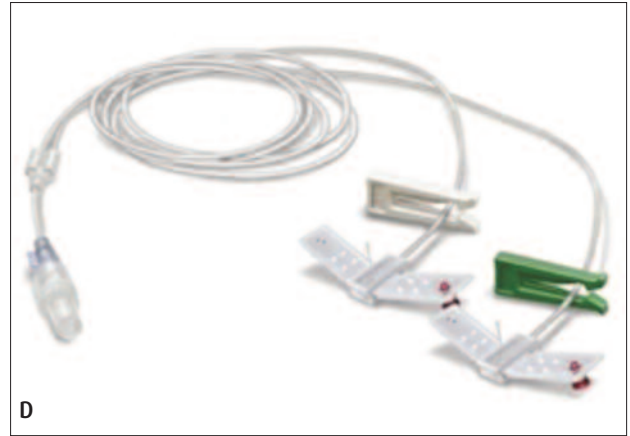
A subcutan technikával beadott immunglobulin az IVIG-hez képest lassabban, körülbelül 2–4 nap alatt jut a keringésbe.<sup>24</sup> SCIG-pótlás során az egy helyre beadott folyadék mennyisége általában 10–20 ml, 40 kg testsúly alatti beteg esetében maximum 20 ml, 40 kg felett maximum 30–35 ml adható be egy szűrési pontba. Az infúzió beadására alkalmas testtájak a has, comb és a kar. A beadás sebességét 10–15 ml/óra/szűrési pont (<40 kg), illetve 10–20 ml/óra/szűrési pont (>40 kg) kezdő sebességgel célszerű elkezdeni, majd a beteg toleranciája alapján ezek a sebességek növelhetők 25–30 ml/óra/szűrési pont maximális sebességig (3. ábra).<sup>3, 10, 21</sup> Az elágazó szerelések lehetővé teszik az egy időben akár több helyen, párhuzamosan történő infúziót, amely tovább csökkenti az egyebekben átlagosan 1–1,5 órás infúziós időtartamot. Az egyszerű szárnyas tű mellett lehetőség van rövidebb, vékonyabb, derékszögű subcutan tűk alkalmazására is, ezeknek a tűknek a mérete 24–27 gauge, hosszuk pedig 6, 9, 10, 12 és 14 mm (4. ábra). Gyermekek és vékony testalkatú betegek esetében rövidebb tűhossz alkalmazása szükséges.

Az infúzió bekötése előtt a bőrt dezinficiáljuk, a szerelékelt légtelenítjük, majd a tű(k) beszurását köve-



3. ábra. SCIG-kezelés a sebesség függvényében





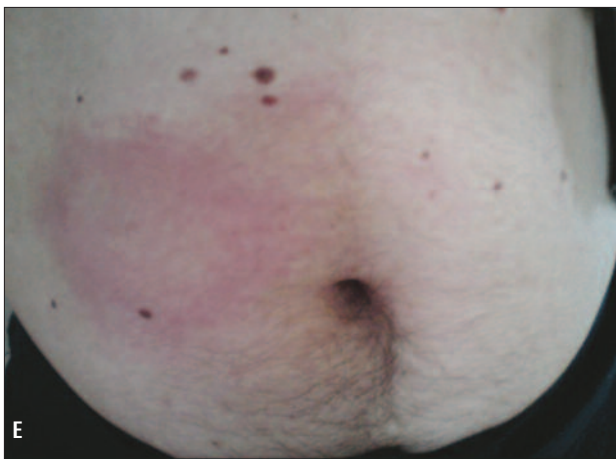
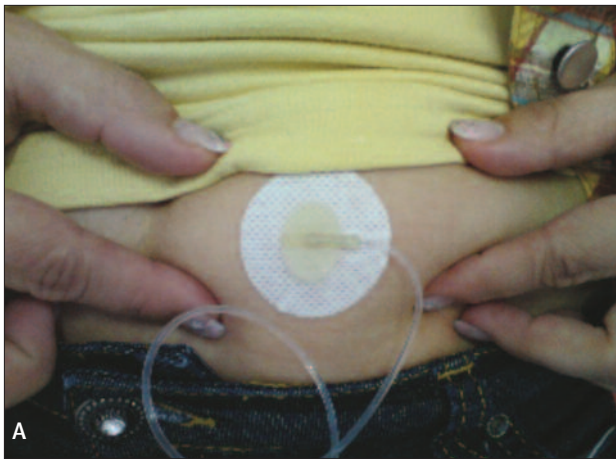
**4. ábra. SCIG-infúzió beadására alkalmas tűk.  
 (A) Hagyományos szárnyas tű.  
 (B és C) Speciális subcutan szerelések merőleges tűvel.  
 (D és E) Elágazó subcutan szerelések**

tően kissé visszaszívjuk a fecskendővel az oldatot annak ellenőrzésére, hogy a tű nem sértett-e eret. Amennyiben vér jelenik meg a szerelékben, a tűt ki kell húzni, és új szerelékkel kell megismételni az infúzió bekötését. Több szűrési pont párhuzamos használata esetén ügyeljünk arra, hogy az egyes pontok a köldöktől minimum 5 cm-re, illetve egymástól is legalább 10 cm távolságban legyenek. A heti immunglobulin-dózist egy napon, vagy több napra elosztva is be lehet adni. Tanulmányok adatai alapján stabil IgG-szintet lehet elérni kéthetente adott SCIG esetében is.<sup>8</sup>

A nagyobb mennyiségű folyadékok subcutan térben való áramlását a hialuronsav, az extracelluláris mátrixot alkotó, nagy molekulású multimer akadályozza.<sup>2</sup> A hialuronidáz enzim a hialuronsav elbontásá-

val növeli a subcutan tér permeabilitását, hatása azonban mindössze 24–48 óráig tart, ezt követően a hialuronsav gyorsan újraszintetizálódik.<sup>2</sup> A rekombináns hialuronidáz alkalmazása közvetlenül az immunglobulin beadása előtt, a jövőben lehetővé teheti 300–400 ml-nyi immunglobulin subcutan beadását, így a havi egyszeri subcutan adagolást is.<sup>22</sup>

SCIG-szubsztitúcióval összefüggésben súlyos, szisztémás reakciót egy-egy olyan, korábban IVIG-kezelt betegek esetében közöltek, akikben az IVIG-kezelés alatt is anafilaxia vagy egyéb súlyos mellékhatás jelentkezett, és az immunglobulin-pótlást a továbbiakban subcutan készítménnyel kívánták folytatni. Ezekben a kivételes esetekben is azonban más subcutan készítményre való váltással, vagy a dózis csök-



**5. ábra. Subcutan immunglobulin-kezelés a gyakorlatban. (A-B) Hasfal bőrébe, speciális subcutan tű és pumpa segítségével, elágazó szerelékkel, két szűrési pontban történik a gyógyszer beadása (C-E) Helyi reakciók. Az infúzió beadási helyén bőrpír, duzzanat jelentkezett az első kezelés során**

kentésével a súlyos mellékhatások elkerülhetőek voltak.<sup>7</sup> Több tanulmány igazolta, hogy az IVIG- és a SCIG-pótló kezelés enyhe és mérsékelt súlyos mellékhatásai között nincs különbség.<sup>7</sup> A korábban IVIG-kezelés alatt jelentkező súlyos, anafilaxiával járó reakciókat átélt betegek esetében a SCIG jól tolerálhatónak bizonyult. SCIG-kezelés alatt a szisztémás mellékhatások enyhék (hőemelkedés, hidegrázás, gyengeségérzés, fejfájás, ízületi fájdalom, bélrendszeri tünetek). A SCIG-pótlás mellékhatásai közül az infúzió beadási pontján észlelhető helyi reakciók a legjellemzőbbek (4.

táblázat, 5. ábra), de ezek a tünetek is megszűnnek általában 24 órán belül, nem igényelnek gyógyszeres kezelést. Ezek a helyi reakciók nem súlyosak, jól tűrhetőek, általában csak a kezelés első két hónapjában észlelhetőek, a kezelések számának növekedésével, a helyi szöveti tolerancia kialakulásával mérséklődnek, megfelelő beadási technika elsajátítása mellett minimálisra csökkenthetők. A tapasztalatok szerint a korábban IVIG-gel kezelt betegekben az ilyen szövődmények gyakrabban jelentkeznek.

IVIG-ről SCIG-re való áttérés elkezdése 1-2 héttel

4. táblázat. Az IVIG- és SCIG-kezelés előnyei és hátrányai

IVIG	SCIG
<b>Előnyök</b>	
3-4 heti gyakoriság	Vénabiztosítás nem szükséges
Az IgG-szint azonnali emelkedése	Jól tolerálható,
A beteg könnyebb monitorozhatósága	kevés mellékhatás
	Kiegyensúlyozottabb IgG-szint
	Beteg által végzett kezelés
	Nem kórházi körülményekhez kötött
	Jobb életminőség
<b>Hátrányok</b>	
Nagyobb volumenterhelés	1-2 hetenkénti adagolás
Vénabiztosítás, képzett személyzet szükséges	Nehézkesebb a beteg követése
Ingadozó IgG-szint	Ellenjavallt: kiterjedt ekzemában, súlyos thrombocytopeniában, vérzékenységben, antikoaguláltakban
Gyakoribb súlyos szisztémás mellékhatás	

az utolsó IVIG megadása után javasolt, a megfelelő szérumszint fenntartása érdekében. Újra diagnosztizált betegek subcutan immunglobulinra történő beállítására kétféle lehetőség kínálkozik: 1. a beteg egy alkalommal kapjon IVIG-kezelést, majd ezt követően heti gyakoriságú subcutan infúziókra beállítható; 2. öt napig, naponta adagolt SCIG-infúziókat követően térünk át heti egyszeri adagolásra.<sup>12</sup> Az első néhány infúziót kórházi körülmények között kell beadni a technika elsajátítása érdekében, illetve a lehetséges mellékhatások miatt. Négy-öt alkalom után a betegek megfelelő tréning mellett képesek elsajátítani az otthoni terápiához szükséges ismereteket, biztonsággal kötik be maguknak az infúziókat. Amint az egészségügyi személyzet meggyőződött arról, hogy a beteg vagy hozzátartozója kellőképpen felkészült az otthoni SCIG-terápiára, valamint a beteg szérumszintje is stabilizálódott, elkezdhető az orvosi felügyelet nélküli otthoni kezelés. Természetesen rendszeres időközönként, kezdetben 2-3 havonta, a későbbiekben legalább féléves gyakorisággal, kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni kell a kezelés hatékonyságát.

Az IVIG-kezeléshez képest az otthon alkalmazott SCIG-pótlás jelentősen javít a betegek életminőségén.<sup>1, 5</sup> Az otthon alkalmazott kezelés további előnye, hogy a beteg a napirendjéhez igazíthatja az infúzió beadását, így nem marad ki az iskolából/munkahelyéről a kezelése miatt. SCIG-kezelés egyaránt biztonsággal adható gyermekeknek, terheseknek és anti-IgA antitestet termelő IgA-hiányos betegnek is.<sup>4, 12</sup> Az IVIG-kezeléssel összehasonlítva a SCIG-kezelés olcsóbb, de ez az ellátórendszer finanszírozási módszereitől is függ.<sup>16</sup> Az IVIG- és SCIG-kezelés legfontosabb előnyeit és hátrányait a 4. táblázatban összegeztük.

## Összefoglaló megjegyzések

Az immunglobulin-hiányos betegek immunglobulinpótlással való kezelésének célja a bakteriális és vírusos fertőzések megelőzése, azok súlyosságának csökkentése és a szervkárosodás, mint pl. a krónikus tüdőbetegség kivédése.<sup>15</sup> Megfelelő immunglobulin-dózis alkalmazásával a betegek fertőzései csökkenthetőek, minden 100 mg/kg/hó dózisével a szérumszint növekedésével jár, amely hozzávetőlegesen 27%-kal csökkenti a tüdőgyulladás kockázatát.<sup>23</sup> Az intravénás és a subcutan immunglobulinpótló kezelés közös tulajdonsága a szérumszint hatékony növelése, azonban sok szempontból különböző kezelési stratégiáknak tekinthetők. IVIG-kezelés mellett hosszabb időt töltenek az immunhiányos betegek kórházban, és gyakrabban igényelnek antibiotikum-kezelést fertőzéseik miatt, mint a SCIG-kezelte betegek.<sup>23</sup> A SCIG-kezelés nagy előnye az otthoni alkalmazhatóság, amely tovább javítja a betegek életminőségét. A SCIG-kezelés jóval kevesebb szisztémás mellékhatással jár, mint az IVIG-kezelés, bár lokális mellékhatások gyakran észlelhetők, ezek mellett is a subcutan adott immunglobulin jobban tolerálható készítménynek számít, és a betegek szívesen alkalmazzák.<sup>6</sup> Mindezen előnyöket azok a betegek is érzik, akik IVIG-kezelésről SCIG-terápiára térnek át, és hosszú távon is inkább a subcutan kezelést választják.<sup>17</sup> Ugyanakkor az IVIG továbbra is nélkülözhetetlen, amikor csak a nagy dózisban alkalmazott immunglobulin-kezeléstől várhatjuk a beteg gyógyulását, pl. Kawasaki-betegségben és autoimmun thrombocytopeniában.<sup>1</sup> A SCIG-készítmények mellett az újabb, koncentráltabb IVIG-készítmények is egyre inkább elérhetővé válnak, csökkentve a kezelés alatti volumenterhelést és a beadáshoz szükséges időt.<sup>13</sup> A jövő útja a SCIG-kezelés a legtöbb, rendszeres immunglobulinpótlást igénylő, immunglobulin-hiányos beteg számára, hiszen a SCIG-pótlás olyan előnyökkel jár, amelyeket nem tapasztalhatnak meg IVIG-kezelés mellett.<sup>21</sup>

## Irodalom

1. **Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N:** Home-Based Subcutaneous Immunoglobulin Versus Hospital-based intravenous immunoglobulin treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol* 2012; **32**: 1180-92.
2. **Frost GI:** Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv* 2007; **4**: 427-440.
3. **Gammanorm** (humán normál immunglobulin, 16.5%) [alkalmazási előírat]. Octapharma (IP) Limited; 2006.
4. **Gardulf A, Andersson E, Lindqvist M, Hansen S, Gustafson R:** Rapid subcutaneous IgG replacement therapy at home for pregnant immunodeficient women. *J Clin Immunol* 2001; **21**: 150-54.
5. **Gardulf A, Nicolay U:** Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in pati-

- ents with primary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; **6**: 434-42.
6. **Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Carvalho BC, Granert C, Haag S, Hernández D, Kiessling P, Kus J, Pons J, Niehues T, Schmidt S, Schulze I, Borte M:** Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies – a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* 2006; **26**: 177-85.
  7. **Gulácsy V, Maródi L:** Szubkután immunoglobulin-pótlás és -terápia. *Orv Hetil* 2011; **152**: 64-67.
  8. **Gustafson R, Gardulf A, Hansen S, Leibl H, Engl W, Lindén M, Müller A, Hammarström L:** Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol* 2008; **152**: 274-79.
  9. **Haddad E, Berger M, Wang EC, Jones CA, Bexon M, Bagdish JS:** Higher doses of subcutaneous IgG reduce resource utilization in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2012; **32**: 281-89.
  10. Hizentra (humán normál immunoglobulin, 20%) [alkalmazási előírat]. CSL Behring LLC; 2011.
  11. **Hoffmann F, Grimbacher B, Thiel J, Peter HH, Belohradsky BH; Vivaglobin Study Group:** Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. *Eur J Med Res* 2010; **15**: 238-45.
  12. **Kobrynski L:** Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics* 2012; **6**: 277-87.
  13. **Kreuz W, Erdős M, Rossi P, Bernatowska E, Espanol T, Maródi L:** A multi-centre study of efficacy and safety of Intratect<sup>®</sup>, a novel intravenous immunoglobulin preparation. *Clin Exp Immunol* 2010; **161**: 512-17.
  14. **Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H:** Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **125**: 1354–1360.
  15. **Maródi L, Szabó I, Pálóczi K, Karmazsin L:** Subcutan gammaglobulin substitutio X-hez kötött agammaglobulinaemiában. *Orv Hetil* 1986; **127**: 1621-1623.
  16. **Martin A, Lavoie L, Goetghebeur M, Schellenberg R:** Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. *Transfus Med* 2012; doi: 10.1111/j.1365-3148.2012.01201.x.
  17. **Navarro RP, Ballow M, Fenrick B, Pezalla EJ:** Considerations for the optimal use of immunoglobulin. *Am J Manag Care* 2012; **18**: 67-78.
  18. **Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson RP Jr, Patel DD, Secord E, Sorensen RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C:** Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117**: S525-53.
  19. **Shapiro RS:** Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; **24**: 49-53.
  20. **Shapiro RS:** Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *J Clin Immunol* 2010; **30**: 301-307.
  21. **Shapiro RS:** Why I use subcutaneous immunoglobulin (SCIG). *J Clin Immunol* 2013; **33 (Suppl 2)**: 95-8. doi: 10.1007/s10875-012-9853-2
  22. **Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Gupta S, Puck J, Engl W, Leibl H, McCoy B, Empson VG, Belmont D, Schiff RI; IGSC, 10% with rHuPH20 Study Group:** Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**: 951-57.
  23. **Wasserman RL:** Progress in Gammaglobulin Therapy for Immunodeficiency: From subcutaneous to intravenous infusions and back again. *J Clin Immunol* 2012; **32**: 1153-64.
  24. **Waniewski J, Gardulf A, Hammarström L:** Bioavailability of gamma-globulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1994; **14**: 90-97.
  25. **Younger ME, Aro L, Blouin W, Duff C, Epland KB, Murphy E, Sedlak D; Nurse Advisory Committee Immune Deficiency Foundation:** Nursing guidelines for administration of immunoglobulin replacement therapy. *J Infus Nurs* 2013; **36**: 58-68.

Levelezési cím: Dr. Gulácsy Vera  
 Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum,  
 Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék  
 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.  
 Tel/fax: 52/255-613, 52/430-323,  
 E-mail: wweroccs@gmail.com

# BIOHASONLÓ GYÓGYSZEREK: TÉNYEK ÉS KÉRDÉSEK

Dr. Szekanecz Zoltán

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék,  
Debrecen

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A célzott (biológiai) terápia az elmúlt század egyik legnagyobb áttörését jelentette a krónikus gyulladásos betegségek kezelésében. Az egyre növekvő betegszám és a költségek gazdasági kényszert teremtettek a referenciatermékekhez képest valamivel olcsóbb biohasonlók bevezetésére. Összehasonlító vizsgálatok szükségesek a referenciatermékkel szemben az azonos hatékonyság és biztonságossági profil meghatározására. Az összefoglalóban olyan kérdések kerülnek tárgyalásra, mint a felcserélhetőség, a helyettesíthetőség, a váltás, a javallat kiterjesztése és az immunogenitás. Amit lehet, azt klinikai vizsgálatokkal igazolni kell, bár ezek az egy-két éves tanulmányok kevés ismeretet adnak a hosszabb távú biztonságosságra vonatkozóan. Emiatt a posztmarketing követés a biohasonlók esetében kiemelt jelentőségű.

**Kulcsszavak:** célzott terápia, biológiai terápia, biohasonló, arthritis, költséghatékonyság

## Szekanecz Z: BIOSIMILAR DRUGS – FACTS AND QUESTIONS

**SUMMARY:** Targeted (biological) therapy has been a major breakthrough in the treatment of chronic inflammatory diseases. Increasing number of patients and costs induced a pressure to introduce biosimilar drugs that are somewhat cheaper than the reference compounds. However, comparative studies are needed in order to determine that biosimilars and their originators exert the same efficacy and safety profile. In this review, we discuss issues of interchangeability and substitutability, switching, indication extrapolation and immunogenicity. As much information as possible should be obtained from more clinical trials on long-term safety issues. Therefore postmarketing follow-up is extremely important during treatment with biosimilars.

**Keywords:** targeted therapy, biological therapy, biosimilar, arthritis, cost-effectiveness

Magy Belorv Arch 2014; 67: 27–33.

A célzott terápia döntően az onkológiában és a gyulladásos/immunopatogenezisű betegségek terápiájában terjedt el legjobban. Utóbbi kórképek prototípusa az igen gyakori (házánkban 40–50 ezer beteg), standard protokollok szerint kezelhető, ezáltal klinikai gyógyszervizsgálatok végzésére kiválóan alkalmas rheumatoid arthritis (RA). E kórkép kezelésére ma Magyarországon is nyolc biológiai terápiás készítmény, köztük öt tumornecrosis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ -) gátló (influximab, IFX; etanercept, ETN; adalimumab; golimumab; certolizumab pegol), egy B-sejt-gátló (rituximab), egy T-sejt-kostimuláció-gátló (abatacept) és egy IL-6 citokin-receptor gátló (tocilizumab) törzskönyveztetett (1. táblázat)<sup>21</sup>. Közülük több készítmény alkalmas a spondylarthropathiák, juvenilis arthritisek, psoriasis és gyulladásos bélbetegségek kezelésére is, a belimumabot pedig az SLE terápiájára törzskönyvezték (1. táblázat). Ennek eredményeként 2011-re csak RA indikációban 3000 beteg kapott biológiai terápiát. A legtöbb készítmény RA-ban használatos. Ebben az összefoglalóban ezért is az RA-t tárgyaljuk kiemelten. Valószínűleg ugyanezen tendenciák érvényesek egyéb arthritisekre

(spondyl-arthropathiák), gyulladásos bélbetegségekre és a psoriasisra vonatkozóan is. Ha az összes immunológiai in-dikációt (arthritisek, psoriasis, gyulladásos bélbetegségek) nézzük, akkor mintegy 6000 beteg számára rendeljük ezeket az igen hatékony, de meglehetősen drága készítményeket.<sup>16</sup>

A szerek viszonylag jó elérhetősége ellenére hazánkban a betegek jóval kisebb aránya kap még biológiai terápiát, mint a nálunk fejlettebb országokban. Amíg RA-ban az EU-átlag 12%, addig ez hazánkban 2011-ben is csak 5% volt.<sup>16, 19</sup> Ennek oka részben szakmai (a tapasztalat hiánya, a centrumok felkészültségének foka, bizonyos félelmek), részben gazdasági eredetű lehet (az ország gazdasági helyzete, restriktív előírások)<sup>16, 19</sup>

A reumatológiában bevezetésre került tételes finanszírozás sok tekintetben szabályozhatóvá tette a rendszert. Mindamelllett az egyre növekvő igény és az ennek következtében bővülő piac hosszabb távon nemcsak nálunk, de a fejlettebb országokban is elviselhetetlen terhet ró a gyógyszerkasszára<sup>16, 18, 30</sup> A gazdasági kényszer miatt a finanszírozónak és a szakmának is

1. táblázat. Magyarországon gyulladássos kórképekben regisztrált biologikumok<sup>21</sup>

Célpont	Molekula	Gyógyszernév	Indikáció
TNF- $\alpha$	infiximab	Remicade	RA, SPA, APs, CB, CU, Ps
TNF- $\alpha$	etanercept	Enbrel	RA, SPA, APs, pJIA, Ps
TNF- $\alpha$	adalimumab	Humira	RA, SPA, APs, pJIA, CB, CU, Ps
TNF- $\alpha$	golimumab	Simponi	RA, SPA, APs
TNF- $\alpha$	certolizumab pegol	Cimzia	RA
IL-6 receptor	tocilizumab	RoActemra	RA, sJIA, pJIA
B-sejtek (CD20)	rituximab	Mabthera	RA
B-sejtek (BLyS)	belimumab	Benlysta	SLE
T-sejtek (B7-kostimuláció)	abatacept	Orencia	RA

Rövidítések: APs: arthritis psoriatica; BLyS: B-lymphocyt-stimulátor; CB: Crohn-betegség; CU: colitis ulcerosa; IL: interleukin; pJIA: polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis; Ps: psoriasis; RA: rheumatoid arthritis; sJIA: szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis; SLE: szisztémás lupus erythematosus; SPA: spondylitis ankylopoetica; TNF: tumornecrosis faktor

lépnie kell. Olyan stratégiákat kell bevezetni, amelyek révén a kiadások növekedése lassul, és ez lehetőséget teremt további betegek kezelésének elindítására. A helyzet egyik megoldási lehetőségét nyújtják a biohasonló készítmények, amelyek ezen összefoglaló tárgyát képezik. Ezen kívül egyéb, az Európai Reumaliga (EULAR) ajánlásban<sup>26</sup> és a szakmai kollégiumi tagozat módszertani ajánlásában<sup>21</sup> is javasolt stratégiák (pl. tartós remisszió esetén a gyógyszeradag csökkentése, az időintervallumok nyújtása, esetleg a terápia átmeneti vagy végleges felfüggesztése) is alkalmazhatók.

### A biohasonló készítmények bevezetésének háttere

Az innovatív biológiai szerek olyan fehérjetermészetű, nagy molekulák, amelyeket élő sejtvonalon, szorosan ellenőrzött körülmények között gyártanak. A molekulák poszttranszlációs módosulásokon (pl. glikoziláció) mennek át. Ez a konformáció nagyon lényeges a molekula biológiai aktivitása szempontjából. A biohasonló (angolul biosimilar, de a „bioszimiler” elnevezést ne használjuk) olyan biológiailag gyártott gyógyszer, amely igen hasonló a neki megfelelő, korábban törzskönyvezett eredeti (originátor) molekulához, de azzal teljesen nem egyezik meg.<sup>2, 12, 30</sup> A gyógyszerhatóságok biztosítják, hogy ne legyen klinikai szemponttól jelentős eltérés a referenciaszer és annak biohasonló változata között. A biohasonló szerek nem generikumok! Utóbbiak kis molekulásúlyú, kémiai szintetikus előállított gyógyszerek amelyeknek kritériuma, hogy 100%-ban azonosak legyenek az eredeti készítménnyel. A biohasonló szerek, bonyolult fehérjeszerkezetük miatt, némileg eltérhetnek az originátortól tervezés, gyártás, összetétel és kiszérés tekintetében. A generikumokhoz hasonlóan, a biohasonló gyógyszereket is csak az eredeti termék szabadalmi védettségének lejártá után törzskönyvezik. Az is különbség a kétféle készítmény között,

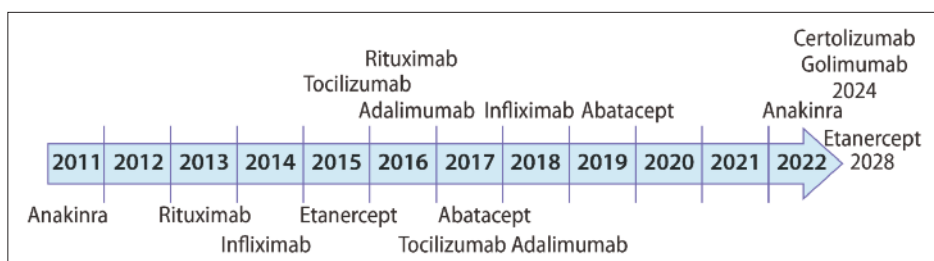
hogy a generikumokkal nem szükséges külön klinikai vizsgálatokat végezni: az azonosság feltételezi a hatáserőbeli egyenértékűséget is. Ezzel szemben a biohasonlót, mint látni fogjuk, meghatározott szabályok szerint, klinikai vizsgálatoknak kell alávetni.<sup>12, 30</sup>

A biohasonlók bevezetésének és használatának orvosszakmai és gazdasági okai lehetnek. Számos országban, így Magyarországon is a biologikumok növekvő aránya miatt gazdasági okból van szükség a biohasonlók bevezetésére, hogy a kezelést ugyanazért a pénzért több beteg kaphassa meg. Hazánkban például még ma is az RA-s betegeknek csupán 5–6%-a kap biológiai kezelést, szemben az EU 12%-os átlagával.<sup>16, 30</sup> Hazánkban az összes indikációba beletartozó 6000 biológiai terápiával kezelt beteg éves költsége 2011-ben meghaladta a 15 milliárd Ft-ot.<sup>16</sup> A két adatból látszik, hogy még több beteg kezelése várható, de a költségek olyan nagyok, hogy ez olcsóbb szerek bevezetése és egyéb, már említett stratégiák (dózismódosítás, szakaszos kezelés) nélkül sokáig nem tartható állapot.<sup>16, 30</sup>

Fontos azonban leszögezni, hogy a biohasonlók nem hatékonyabbak és nem is biztonságosabbak az originátoroknál, így az eredeti készítmény szándékosan (erőltetett) biohasonlóra történő leváltásának semmilyen orvosszakmai indoka nincs. A biohasonlót korábban biológiai szert még nem kapott betegben, elsőként választva lehet alkalmazni, valamint olyan esetekben, amikor egy másik biologikumról szakmai okokból váltani kényszerülünk, és ilyenkor az új szer biohasonlóját alkalmazhatjuk az eredeti készítmény helyett, valóban elsődlegesen gazdasági megfontolásból.<sup>2, 28, 30, 31</sup>

### A biohasonlók főbb jellemzői

Az elkövetkező években egyre több originális biológiai szer védettsége jár le (*1. ábra*), és ezzel együtt mind több biohasonló jelenik majd meg a piacon.



1. ábra. Gyulladásos betegségekben alkalmazott biológiai molekulák fejlesztése

Preklinikai és klinikai vizsgálatok szükségesek a biohasonló és a referenciatermék hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlító értékelésére. Mindezekelőtt, a két termék között az elsődleges (aminosav-sorrend) és a magasabb rendű szerkezet vonatkozásában nem lehet nagy különbség.<sup>3, 12</sup> A biohasonló termék megítélésekor korlátozott mértékben támaszkodhatunk az originátorral végzett korábbi vizsgálatok adataira, hogy ezzel a felesleges és emiatt etikátlan vizsgálatok nagy számát elkerüljük.<sup>3</sup> Mindamelllett a biohasonlók hatékonyságát és biztonságosságát külön is vizsgálni kell.<sup>11, 25</sup> E tekintetben ekvivalencia vagy „noninferioritás” vizsgálatokat végeznek a biohasonló és a referenciatermék összehasonlítására. Erre vonatkozóan csak általános elvek vannak, az adott ország helyileg szabályozza az ekvivalencia elfogadható mértékét.<sup>25</sup>

Meg kell fontolnunk, hogy a rövid összehasonlító vizsgálatokból mennyire lehet következtetni a hosszú távú mellékhatásokra. Még az ugyanazon támadáspontú eredeti szerek (pl. TNF- $\alpha$ -gátlók) között is lehetnek szerkezeti és indikációtól függően hatásbeli és biztonságossági eltérések (pl. gyulladásos bélbetegségekben az anti-TNF antitest hatékony, de a szolubilis receptor nem; infekciók tekintetében különbség van az egyes TNF- $\alpha$ -gátlók között stb.). A biohasonló hasonlít az eredeti szerkezethez, de azzal nem azonos. Szerkezetileg glikozilációs és konformációs különbségek vannak, amelyek potenciálisan befolyásolják a gyógyszer farmakokinetikáját, farmakodinámiáját és immunogenitását.<sup>2, 12</sup> Viszonylag kisfokú molekulaszervezeti különbségek klinikailag jelentős immunogenitást okozhatnak, bár kétségtelen, hogy az eredeti biológiai készítmények különböző gyártási szériái között is lehetnek bizonyos eltérések.<sup>24</sup> Mindezek alapján hosszabb távon valóban lehetnek hatékonysági és mellékhatásbeli különbségek az utóbbi molekulák között, amit a megkövetelt klinikai vizsgálat nem feltétlenül fed fel.<sup>2, 11, 25</sup>

### Indikációextrapoláció, helyettesíthetőség, kicserélhetőség, készítményváltás

A jelenlegi szabályozás szerint azután, hogy a biohasonló terméket a megfelelő klinikai vizsgálatok és egyéb követelmények teljesülését követően egy indikációban befogadták, az adott molekula originátorának megfelelő minden egyéb indikációban, különösebb kli-

nikai vizsgálatok nélkül is befogadható. Ezt nevezzük indikációextrapolációnak.<sup>2, 25</sup> Az európai hatóság (EMA) az első biohasonló TNF- $\alpha$ -gátlót az eredeti gyógyszer minden reumatológiai, gasztroenterológiai és bőrgyógyászati javallatában befogadta, miközben e szerrel klinikai vizsgálatok csak arthritisben történtek.<sup>8</sup> Az originátorokkal kapcsolatos tapasztalatok arra utalnak, hogy pl. egy adott TNF- $\alpha$ -gátló hatékonysága és mellékhatásprofilja eltérhet a különböző gyulladásos kórképekben, illetve a B-sejt-gátló rituximab immunogenitása eltérő fokú RA-ban, SLE-ben vagy éppen hematológiai alkalmazás esetében. Nagy-jából elmondható, hogy az immunogenitás (pl. terápiás antitest elleni neutralizáló és/vagy keresztreakáló ellenanyag képződés) a legnagyobb az amúgy is fokozott autoantitest-termeléssel járó betegségekben, közepes arthritisben és a legkisebb hematológiai malignitásokban. A rituximabot tekintve az antidrug antitest (ADA) képződés gyakorisága SLE-ben 65%, granulomatous vasculitisben (Wegener) 23%, RA-ban, psoriasisban 11–15%, míg lymphomákban 0–1%.<sup>10</sup> Hosszabb távon az automatikus indikációextrapoláció kérdéseket vethet fel. Ha a mai szabályozás nem is követeli meg azt, hogy egy adott biohasonló molekulával klinikai vizsgálatokat végezzenek, a terápia elindítása után az „extrapolált” indikációnak megfelelő betegcsoportban szoros követés, kontroll indokolt.<sup>2, 30</sup>

A *felcserélhetőség* („interchangeability”) és *helyettesíthetőség* („substitutability”) széles körben bevált a generikumok alkalmazása során, hiszen ezek az eredetivel teljesen megegyező termékek.<sup>12, 30</sup> A biohasonló és annak originátora között szerkezeti és ebből következő farmakológiai különbségek vannak, ezért Európában és hazánkban is a gyógyszerári automatikus helyettesítés, amely generikumok körében megengedett, a biohasonlók körében tiltott gyakorlat.<sup>12</sup> A felcserélés pedig tulajdonképpen egy másik készítményre történő váltásnak felel meg, annak minden következményével.<sup>31</sup> (Ismert például, hogy a referencia TNF- $\alpha$ -gátlók esetében az elsőként alkalmazott szer hatástalansága esetében egy váltás után a második szer még hatékony lehet, de a harmadik anti-TNF szer már csak csekély hatást mutat.) Ezért TNF- $\alpha$ -gátlók között maximum egy váltás javasolt, ha újabb váltás válik szükségessé, más támadáspontú szer alkalmazása indokolt.<sup>7, 27, 31, 33</sup> Hasonlóan tehát, egy originális TNF- $\alpha$ -gátló kicserélé-

se ugyanezen szer szerkezetileg nem teljesen azonos biohasonlójával, biológiai szer váltásnak fogható fel. Ezzel a szakmailag nem, legfeljebb gazdaságilag indokolható váltással tulajdonképpen elveszük a lehetőséget annak, hogy később egy másik TNF-gátlót alkalmazhassunk.<sup>7, 27, 31</sup> Az Egyesült Államokban ezért külön szabályozási rendet alkalmaznak a „jelentősen hasonló” és „kicserélhető” biohasonlók regisztrációja során. Az utóbbi pl. sokkal szigorúbb, és ezen szereknél megkövetelik az összes indikációban lefolytatott klinikai vizsgálatokat.<sup>18</sup> Amerikában ezt követően engedélyezik az automatikus kicserélést,<sup>2</sup> Európában azonban nem.<sup>12, 30</sup>

### Immunogenitás és egyéb klinikai következmények

Mint láttuk, a biohasonló és eredeti termék közti akár kisfokú szerkezeti különbségek (pl. glikoziláció foka, magasabb szintű konformációs változások) fokozhatják a szer immunogenitását.<sup>2, 12</sup> Minden biológiai szernek van valamilyen fokú immunogenitása, ami a szer ellen antitest képződését (anti-drug antibodies, ADA) és következményes fokozatos hatásvesztést, vagy immunológiai reakciókat okozhat.<sup>2, 34, 35</sup> Az ADA-termeléssel összefüggő hatásvesztést TNF- $\alpha$  elleni antitestek (infiximab, adalimumab),<sup>14, 35</sup> interferon- $\alpha$  és - $\beta$ ,<sup>13</sup> rituximab,<sup>17</sup> valamint más biológikumok esetében is megfigyeltek.<sup>34</sup> Immunológiai reakciókat okozhat a termék endotoxin- vagy denaturált fehérje szennyeződése is, amely T- és B-sejt-aktivációt válthat ki.<sup>13</sup> Hatásvesztés esetén elvileg dóziszemelést vagy az adagolás gyakoriságának növelését végezhetjük, de ez fokozza az allergiás reakciók esélyét. TNF- $\alpha$ -gátlók, pl. az adalimumab esetében adalimumab-anti-adalimumab immunkomplexek képződését, következményes thrombocytaktivációt észleltek,<sup>14</sup> amely esetleg növelheti a thromboemboliás szövődmények valószínűségét.<sup>2</sup>

Egyéb immunmediált mellékhatások közül megemlíthető a biohasonló eritropoetin és granulocytá kolóniasztimuláló faktor alkalmazása során észlelt fokozott anaemia-, illetve neutropeniakockázat.<sup>4</sup> Ennek a gyulladásos kórképek kezelésében alkalmazott biológikumok és azok biohasonlói esetében csekély a veszélye. Ezzel szemben figyelni kell az infúziós reakcióra, pl. infiximab esetén, amely arthritisekben, gyulladásos bélbetegségekben és psoriasisban is előfordulhat.<sup>2</sup>

A molekuláris szerkezet posztranszlációs módosulásának, a glikozilációs folyamatoknak az immunogenitáson túl egyéb figyelemre méltó következményei is lehetnek.<sup>2, 12</sup> Ilyen például az Fc-receptorokhoz kötődő módosulások jelentősége. Két nagyon hasonló szerkezetű anti-CD20 B-sejt-gátló, a rituximab és ofatumumab közt fukozilációs eltérések vannak, és a B-sejt-gátlás fokában észlelt különbségeket jórészt ennek tudják be.<sup>2</sup> A szerkezeti módosulások befolyásolják az antitest affinitását is. A kötőregióban bekövetkező változások következtében egy adott gyógyszerdózis a megszokottnál gyengébb (csökkent affinitás) vagy erő-

sebb hatékonyságot (fokozott affinitás) eredményezhet. A megváltozott affinitás a mellékhatások gyakoriságát is befolyásolhatja.<sup>2, 3</sup> Jó példa a szerkezeti változás és a hatékonyság összefüggésére a lenercept (55 kDa TNF-receptor fúziós protein). Ennél a molekulánál a variábilis glikozilációs mintázat miatt a farmakokinetika és a klinikai hatékonyság igen változó volt, emiatt ezt a fejlesztést le is állították.<sup>2, 6, 22</sup>

### A biohasonlók bevezetésének és elterjedésének szabályozása

Az európai (EMA) és amerikai (FDA) hatóságok szigorú folyamat révén szabályozzák, hogy csak a minőségi, az originátorhoz valóban közelítő biohasonlók kerülhessenek bevezetésre.<sup>2, 11, 15</sup> Épp a közelmúltban adott zöld utat az EMA az első, gyulladásos kórképekben alkalmazható infiximab biohasonló molekulának.<sup>9</sup> A szabályozást azért kell hangsúlyozni, mert bizonyos országokban, elsősorban Latin-Amerikában és Ázsiában, az EMA-t és FDA-t megkerülő, kevésbé szabályozott módon már kerültek forgalomba követő molekulák. Ezeket inkább „me too” vagy „intended copy” molekuláknak nevezik, mert nem ütik meg a biohasonlók szemből támasztott, fent részletezett követelményeket (2. táblázat).<sup>25, 30</sup>

Bizonyos különbségek észlelhetők az EMA, FDA és a WHO engedélyezési folyamatában. Általánosságban mindegyik megköveteli, hogy a fizikokémiai tulajdonságok, hatékonyság és biztonságosság tekintetében a követő molekula valóban nagyon hasonló legyen a referencia szerhez (3. táblázat).<sup>2, 5, 11, 25, 32, 36</sup> Ezen túl viszont az FDA bizonyos kiserelési eltéréseket megenged.<sup>1, 32</sup> Az EMA iránymutatása hangsúlyozza, hogy a biohasonló termék biztonságosságát pontosan ugyanolyan feltételekkel kell vizsgálni, mint azt korábban az originátorral lefolytatták. Legalább egy, elegendően nagyszámú betegen lefolytatott ekvivalenciavizsgálat mindenképpen szükséges a két termék biztonságosságának összehasonlítása végett.<sup>3, 5</sup> A WHO ajánlása pedig magába foglalja az EMA és FDA elveket is, miszerint a szerkezetre, gyártásra vonatkozó, valamint preklinikai és I-III. fázisú összehasonlító klinikai vizsgálatokat szükséges folytatni (3. táblázat).<sup>25, 36</sup> A kezdeti befogadás után a hatóságok a referenciatermékkel, illetve a biohasonlóval az elsődleges indikációban végzett vizsgálatok eredményeire alapozva, megengedik az indikációextrapolációt.<sup>2, 3</sup> Ez általában egy adott betegcsoporton belül (pl. krónikus gyulladásos kórképek) szokásos, különböző etiológiájú kórképekben (pl. gyulladásos vs. malignus betegségek) a sok bizonytalansági tényező miatt kétséges az extrapoláció alkalmazhatósága. Mindezekon túl pedig fontos az egyéni tényező is, vagyis az, hogy a kezelőorvosok mennyire érzik majd biztonságosnak a biohasonlót alkalmazni olyan indikációkban, ahol az adott követő molekulával nem történt meg a fázis III vizsgálat.<sup>10, 16, 19, 21</sup>



2. táblázat. Fejlesztés alatt álló, vagy már bevezetett biohasonló és „me too/intended copy” termékek<sup>2, 25, 30</sup>

Referenciamolekula	Gyógyszernév	Gyártó	Státusz (fázis)	Országok (bevezetve)
<i>Biohasonlók</i>				
Adalimumab	BI695501	Boehringer-Ingelheim	I	-
Etanercept	TNF-cept (LBEC0101)	LG Life Sciences	I	-
Etanercept	PRX-106	Protalix Biotherapeutics	preklinikai	-
Etanercept	HD203	Hanwha Chemical	III	-
Etanercept	TuNEX	Mycenax Biotech	III	-
Etanercept	Avent	Avesthagen	preklinikai	-
Infliximab	TNFMab (LBAL)	LG Life Sciences	preklinikai	-
Infliximab	CT-P13	Celltrion	III	-
(EMA-engedély megvan)				
Rituximab	TL011	TEVA	II	-
Rituximab	GP2013	Sandoz	II	-
Rituximab	CT-P10	Celltrion	I	-
Rituximab	PF-05280586	Pfizer	I	-
<i>Me too/intended copy molekulák*</i>				
Etanercept	Etanar	Sanghai CP Goujian Pharmaceutical Co.	Piacon	Kolumbia
Etanercept	Yisaipu	Sanghai CP Goujian Pharmaceutical Co.	Piacon	Kína
Rituximab	Reditux	Dr. Reddy's Laboratories	Piacon	Bolívia, Chile, India, Peru
Rituximab	Kikuzubam	Probiomed	Piacon	Bolívia, Chile, Mexikó, Peru
* Nem felelnek meg az EMA/FDA biohasonlókkal szemben támasztott feltételeinek				

## Utánkövetés és farmakovigilancia

Az EMA, FDA és WHO is hangsúlyozza, hogy a biohasonló szereknél különösen fontos a posztmarketing követés és mellékhatás-jelentés a hosszú távú biztonságosságra vonatkozó tapasztalatszerzés érdekében.<sup>2, 3, 5, 32, 36</sup> Ráadásul a követés során a követő és az eredeti molekula szerkezeti és klinikai hasonlóságára vonatkozóan is további megerősítő adatokat lehet nyerni. Különösen fontos összevetni a referenciatermék és a biohasonló ellen képződő ADA termelődésének kinetikáját, gyakoriságát és tartósságát, mivel e szempontokat a klinikai vizsgálatok általában nem szokták tartalmazni.<sup>29, 34</sup>

## Eddigi klinikai tapasztalatok

Mint láttuk, a kevésbé szabályozott körülmények között piacra kerülő „me too” követő molekulák vizsgálata kevésbé megbízható adatokat szolgáltatott (2. táblázat).<sup>25, 30</sup> Mindamelllett korlátozott értékű információt már ezen készítményekkel végzett vizsgálatokból is nyerhettünk. Így pl. az egyik etanercept követő molekula kolumbiai vizsgálata során, nem összehasonlító

vizsgálatokban, a szer betegségaktivitásra (DAS28) és funkcióra (HAQ) gyakorolt kedvező hatását igazolták, miközben csak 10%-ban észleltek mellékhatásokat.<sup>23</sup> A már említett, az EMA által elsőként befogadott infliximab biohasonlóval két, a kritériumoknak megfelelő vizsgálatot végeztek: egy fázis I kipróbálást SPA-ban és egy fázis III vizsgálatot RA-ban. Ezek a tanulmányok igazolták a biohasonló és a referenciatermék közti nagyfokú farmakológiai és klinikai hasonlóságot, beleértve az immunogenitást is.<sup>20, 37</sup> A már tárgyalt „váltás” kérdésben akkor fogunk tudni állást foglalni, ha várhatóan 2014–2015-ben befejeződik az a jelenleg folyó vizsgálat, amelyben az eredeti infliximabról biohasonlóra váltás hatékonysági és biztonságossági körülményeit elemzik.

## Összefoglaló megjegyzések

A biológiai terápia alapvető változást hozott az arthritises és más idült gyulladós kórképekben szenvedő betegek ellátásában. A kevésbé fejlett országokban, így hazánkban is, előtérbe kerültek azok a gazdasági megfontolások, amelyek a referenciaterméknel valamivel olcsóbb biohasonló szerek bevezetését sürgetik. Az

### 3. táblázat. A biohasonló fejlesztés és alkalmazás WHO szerinti ajánlása<sup>25, 36</sup>

#### Kötelező

- a gyártási folyamat dokumentációja, amely minden elérhető információt tartalmaz a referencia-gyógyszerre vonatkozóan is
- preklinikai fiziológiai és biológiai vizsgálatok, a referenciaszerrel való közvetlen összehasonlítással
- legalább egy ismételt dózissal végzett preklinikai toxicitási vizsgálat olyan állapotmodellben, amelyben a referenciatermék is aktív hatásúnak bizonyult
- egy dózisu, direkt összehasonlító klinikai farmakokinetikai vizsgálat
- fázis III klinikai hatékonysági vizsgálat a referenciatermékkel való közvetlen összehasonlításban (ekvivalencia vizsgálat-jellegű tervezés ajánlott)
- humán immunogenitási vizsgálat
- farmakovigilancia tervezés

#### Ajánlott

- klinikai farmakodinamias vizsgálat közvetlen összehasonlítással (ha releváns biomarker rendelkezésre áll)

#### Nem kötelező

- fázis I dóziskereső vizsgálat
- fázis II klinikai hatékonysági vizsgálat

#### Lehetséges extrapolációk

- a hatékonysági és biztonságossági adatok extrapolációja olyan indikációkra, amelyekre a referencia-gyógyszer is törzkönyvezett

egy hatóságok és a különböző országok némileg eltérő stratégiát alkalmaznak a biohasonlók kipróbálása és bevezetése során. Jelenleg egyetlen indikációban elvégzendő fázis I és fázis III vizsgálat a követelmény, miközben az indikációextrapolációval kapcsolatban számos kérdés vetődik fel. Az is le kell szögezni, hogy a biohasonló termék hatékonyságában és biztonságosságában legfeljebb összemérhető, de nem jobb az originátnál, így az eredeti termék erőltetett leváltása biohasonlóra orvosszakmai szempontból nem fogadható el. A rendszerint egy-két éves összehasonlító vizsgálatok sem alkalmasak a hosszú távú biztonságosság megítélésére, ezért a posztmarketing követés a biohasonlók esetében kiemelten fontos. Az egyes hatóságok és földrajzi régiók esetében megfigyelhető szabályozási eltéréseket mihamarabb egységesíteni kell. Azokban az országokban, ahol még nincs biohasonló szabályozás, a „me too/intended copy” molekulák elterjedésének megakadályozása érdekében sürgető a biohasonló fejlesztés szabályozott mederbe terelése.

#### Köszönetnyilvánítás

A munka a K105073 jelű OTKA pályázat; az Európai Unió által finanszírozott TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 számú pályázat és a DEOEC Bridging Fund támogatásával, valamint az Európai

Unió és Magyarország támogatásával a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretei között valósult meg.

#### Irodalom

1. **Calvo B, Zuniga L:** The US approach to biosimilars: the long-awaited FDA approval pathway. *BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 2012; **26:** 357-361.
2. **Dorner T, Strand V, Castaneda-Hernandez G, Ferraccioli G, Isaacs JD, Kvien TK, Martin-Mola E, Mittendorf T, Smolen JS, Burmester GR:** The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013; **72:** 322-328.
3. **Dranitsaris G, Amir E, Dorward K:** Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs* 2011; **71:** 1527-1536.
4. **Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H:** Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol* 2012; **30:** 1186-1190.
5. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/05/WC500142978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf) 2013.
6. **Furst DE, Weisman M, Paulus HE, Bulpitt K, Weinblatt M, Polisson R, Zaugg M, Kneer J, Van der Auwera P, Stevens RM:** Intravenous human recombinant tumor necrosis factor receptor p55-Fc IgG1 fusion protein, Ro 45-2081 (lenercept): results of a dose-finding study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; **30:** 2123-2126.
7. **Gomez-Reino JJ, Carmona L:** Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006; **8:** R29.
8. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/smops/Positive/human\\_smop\\_000532.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/smops/Positive/human_smop_000532.jsp&mid=WC0b01ac058001d127).
9. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001837.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001837.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
10. <http://www.primeoncology.com/biosimilar>
11. **Kay J:** Biosimilars: a regulatory perspective from America. *Arthritis Res Ther* 2011; **13:** 112.
12. **Kerpel-Fronius S:** Hasonlóságok és különbségek a kémiai és a biológiai követő gyógyszer fejlesztésében, alkalmazásában. *Orvostovábbképző Szle* 2012; **19:** 67-73.
13. **Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H:** Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21 (Suppl 5):** v9-12.
14. **Korswagen LA, Bartelds GM, Krieckaert CL, Turkstra F, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, Wijbrandts CA, Tak PP, Lems WF, Dijkmans BA:** Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadadimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum* 2011; **63:** 877-883.
15. **Kozłowski S, Woodcock J, Midthun K, Sherman RB:** De-

- veloping the nation's biosimilars program. *N Engl J Med* 2011; **365**: 385-388.
16. **Laki J, Székelyné Monók, G:** Biológiai terápia 2006-2010. Elemzés. Országos Egészségbiztosítási Pénztár. [http://www.ophu.pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OEPHUSZAK\\_EUSZOLG/TIBI%20EGY%C3%89B/SZAKMAI%20ELLEN%C5%9ORZ%C3%89S/BIOL\\_TH\\_2006\\_2010\\_PUBLIKUS4PDF](http://www.ophu.pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OEPHUSZAK_EUSZOLG/TIBI%20EGY%C3%89B/SZAKMAI%20ELLEN%C5%9ORZ%C3%89S/BIOL_TH_2006_2010_PUBLIKUS4PDF) 2012.
  17. **Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, Sloand JA, Rosenblatt J, Sanz I:** B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 2580-2589.
  18. **Lundqvist J, Kastang F, Kobelt G, Jonsson B:** The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: determinants of access. *Eur J Health Econ* 2008; **8 (Suppl 2)**: S87-93.
  19. **Orlewska E, Ancuta I, Anic B, Codreanu C, Damjanov N, Djukic P, Ionescu R, Marinchev L, Nasonov EL, Peets T:** Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Med Sci Monit*, 2011; **17**: SR1-13.
  20. **Park W, Hrycaj P, Kovalenko V, Miranda P, Gutierrez-Urena S, Lee Y, Lim M, Ahn C, Kim H, Yoo D, Braun J:** A randomized, double-blind, phase 1 study demonstrates equivalence in pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and infliximab in patients with ankylosing spondylitis (abstract). *Ann Rheum Dis* 2012; **71 (Suppl 3)**: 111.
  21. **Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium:** Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Immunol Szemle* 2011, **III**: 26-41.
  22. **Richter WF, Gallati H, Schiller CD:** Animal pharmacokinetics of the tumor necrosis factor receptor-immunoglobulin fusion protein lenercept and their extrapolation to humans. *Drug Metab Dispos* 1999; **27**: 21-25.
  23. **Rondon F, Bautista, A, Salazar, JC:** Etaner therapy in real-life patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; **62 (Suppl 10)**: 1811.
  24. **Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H, Grau R:** Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol* 2011; **29**: 310-312.
  25. **Scheinberg MA, Kay J:** The advent of biosimilar therapies in rheumatology--"O brave new world". *Nat Rev Rheumatol* 2012; **8**: 430-436.
  26. **Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M:** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 964-975.
  27. **Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM:** Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2006; **45**: 1121-1124.
  28. **Strober BE, Armour K, Romiti R, Smith C, Tebbey PW, Menter A, Leonardi C:** Biopharmaceuticals and biosimilars in psoriasis: what the dermatologist needs to know. *J Am Acad Dermatol* 2012; **66**: 317-322.
  29. **Subramanyam M:** Clinical development of biosimilars: an evolving landscape. *Bioanalysis* 2013; **5**: 575-586.
  30. **Szekanecz Z:** Biohasonló gyógyszerek a reumatológiában – a klinikus dilemmái. *Orvostovábbképző Szemle* 2013; **20**: 71-77.
  31. **Szekanecz Z, Vánca A, Soós B, Szabó Z, Szamosi Sz, Bodnár N, Gulyás K, Horváth Á, Németh Á, Gaál V, Pethő Zs, Szűcs G, Szántó S:** Biológiai terápia váltások rheumatoid arthritiben – a személyre szabott orvoslás útján. *Immunol Szle* 2012; **IV**: 29-39.
  32. **US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), et al:** Guidance for industry: scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128pdf> 2012.
  33. **van Vollenhoven RF:** Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 849-851.
  34. **Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA:** Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2009; **21**: 211-215.
  35. **Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, Stapel S, Tak PP, Aarden L, Dijkmans B:** Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 711-715.
  36. **World Health Organization:** Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010pdf) 2009.
  37. **Yoo D, Miranda P, Piotrowski M, Ramitterre E, Kovalenko V, Prodanovic N, Tee M, Gutierrez-Urena S, Jimenez R, Zamani O, Lee S, Kim H, Park W, Müller-Ladner U:** A randomized, double-blind, phase 3 study demonstrates clinical equivalence of CT-P13 to infliximab when co-administered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis (abstract). *Ann Rheum Dis* 2012; **71 (Suppl 3)**: 359.

Levelezési cím: Dr. Szekanecz Zoltán  
 Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,  
 Reumatológiai Tanszék  
 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.  
 E-mail: [szekanecz.zoltan@med.unideb.hu](mailto:szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)

# A PROBIOTIKUMOK ALKALMAZÁSA AKUT HASMENÉSES KÓRKÉPEKBEN

Dr. Müllner Katalin, Dr. Tulassay Zsolt

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

**ÖSSZEFOGLÁS:** *A probiotikumokat gyakran alkalmazzák a betegek akut hasmenés esetén, de orvosok is előszeretettel javasolják a kezelés kiegészítéseként. Az összefoglaló célja, hogy támpontokat adjon a probiotikumok eredményes alkalmazásához. A probiotikus készítmények száma, az eltérő vizsgálati protokollok a vizsgálati eredmények összevetését nehezítik.*

**Kulcsszavak:** *probiotikum, akut hasmenés, utazók betegsége, Clostridium difficile*

Müllner K, Tulassay Z: PROBIOTIC USE IN ACUTE DIARRHEA

**SUMMARY:** *Probiotics are frequently applied not just by the patients in acute diarrhea, but also physicians advice their use as supplementary therapy. The aim of the review is to provide efficient help for clinicians about the probiotic use in this indication. The comparison of literature data is limited by the large number of probiotic preparations, and different doses applied in the clinical studies.*

**Keywords:** *probiotic, acute diarrhea, travelers' diarrhea, Clostridium difficile*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 34–39.

A probiotikumok, ellentétben az antibiotikumokkal, olyan mikrobiális eredetű hatóanyagok, amelyek más organizmusok növekedését serkentik, ahogy a görög eredetű név „pro bios” (jelentés: életért) is sejteti.<sup>18</sup> A probiotikumok élő, speciálisan kiválasztott, a bél szempontjából fontos mikroorganizmusokat tartalmaznak megfelelő számban, amelyek kedvező élettani hatást fejtenek ki az emberi szervezetben.<sup>19</sup>

A fermentált tejtermékeket (pl. joghurt, kefir) az emberiség már évezredek óta fogyasztja, így közvetve a probiotikus hatású baktériumok alkalmazása is régóta elterjedtnek mondható.

1857-ben Louis Pasteur bizonyította a tej fermentációjában mikroorganizmusok szerepét, majd két évtized elteltével Lister azonosította e baktériumokat. A Nobel-díjas Elie Metchnikoff igazolta először, hogy egyes baktériumok képesek gátolni a *Vibrio cholerae* növekedését.<sup>34</sup>

1917-ben, egy salmonellosis járvány idején írták le az újabb probiotikus hatású törzset, az *Escherichia coli* Nissle 1917-et (E. coli Nissle), amely azóta is az egyik legtöbbet vizsgált probiotikus baktérium. Később leírt, az élő szervezet számára kedvező hatású probiotikus mikroorganizmus a *Lactobacillus casei* Shirota, amelyet egy japán tudós, Minoru Shirota fedezett fel, és egy Bifidobacterium (*Bacillus bifidus communis*), amelyet a Pasteur Intézetben dolgozó Henry Tissier írt le.<sup>34</sup>

A köznyelvben gyakran keveredő probiotikum, pre-

biotikum és szinbiotikum fogalmak meghatározása az 1. táblázatban szerepel részletesen.

A probiotikumokban található baktériumok nem patogének. Leggyakrabban a Lactobacillusokat és a Bifidobacteriumokat alkalmazzák, de az *Escherichia coli* Nissle 1917 (ECN), néhány Bacillus és Saccharomyces species is előfordul a probiotikumokban.

A Lactobacillusokat fermentációs céllal már régóta használják élelmiszerek, tejtermékek előállítására. A *Saccharomyces boulardii* egy olyan előnyös tulajdon-

## 1. táblázat. A probiotikum, prebiotikum és szinbiotikum fogalmak meghatározása<sup>7</sup>

Probiotikum	Élő, speciálisan kiválasztott, olyan mikroorganizmusokat tartalmaz, amelyek fiziológiásan kedvező hatást fejtenek ki a humán szervezetben orális alkalmazásukat követően.
Prebiotikum	Nem emészthető oligoszacharidok (inulin, laktulóz, frukto-oligoszacharidok), amelyek segítik a probiotikumok kolonizációját, gátolják a patogéneket serkentik a rövid szénláncú zsírsavak termelését.
Szinbiotikum	Probiotikumot és prebiotikumot egyaránt tartalmaz. A modern (komplex) készítmények szinbiotikumok, de az egyszerűség kedvéért a köznyelvben a probiotikum kifejezés terjedt el.

ságokkal rendelkező probiotikus törzs, amely több antibiotikummal szemben ellenálló. Az irodalomban a probiotikumban lévő baktériumokat a genus (pl. *Lactobacillus*), a faj (*casei*) és az adott törzset alfanumerikus elnevezés alapján azonosítják (DN-114 001), amely egyezményes, elfogadott némenklaturaként szolgál (pl. *L. casei* DN-114 001).<sup>7</sup>

A probiotikus törzsek jellemzői, hogy a gyomor-savval és az epével szemben ellenállva eljutnak a vékony-, ill. vastagbélbe, megtapadnak a bél epitheliუმán. Rövid idő alatt is kolonizációra képesek a bélrendszerben, antimikrobiális anyagokat termelnek, módosítják az immunválaszt. Befolyásolják a metabolikus folyamatokat, különböző vitaminok termelését.

Mivel a probiotikumok nem kolonizálják tartósan a tápcsatornát, nem invazívak, alkalmazásuk felfüggesztésével eltűnnek a tápcsatornából (átlagos féleletidő 5–7 nap).<sup>30</sup>

A probiotikumok előnyös hatásai között az immunműködés és motilitás módosítása, a mucosalis barrier funkció serkentése, egyes patogénekkal szembeni gátló hatásai is szerepelnek (2. táblázat).

A klinikai vizsgálatok során, ill. az alap kutatásokban számos probiotikus baktériumot használnak, akár

önmagukban, akár más fajokkal kombináltan. A termékek általában liofilizált tablettás, kapszulás, oldható por vagy oldat formában érhetők el, de joghurtokban is előszeretettel alkalmazzák. Az egyes fajok egymásra gyakorolt hatásai igazából nem ismertek; elméletileg szinergizmus, ill. antagonizmus egyaránt elképzelhető.<sup>7</sup>

## Akut hasmenés

Akut hasmenés esetén a tünetek általában néhány napig, meghatározás szerint maximum 10–14 napig tartanak. Az akut hasmenés legfőbb okai: vírusinfekció (rotavirus, adenovírus stb.), bakteriális fertőzés (pl. *Salmonella* spp., patogén *Escherichia coli* törzsek, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*), vagy parazitás fertőzések (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*).<sup>17</sup>

Az ESPGAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) és ESPID (European Society for Paediatric Infectious Diseases) társaságok irányelvei szerint akut hasmenés esetén a probiotikumok hatásosak gyermekekben, pl. *Lactobacillus casei* ssp. *rhamnosus* (*Lactobacillus GG*) és *Saccharomyces boulardii*.<sup>17</sup>

A probiotikumok egyes törzsei (*L. reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus GG*, *L. casei* DN-114 001, *S. cerevisiae* *boulardii*) elsősorban a hasmenés súlyosságának és időtartamának csökkentésében hatékonyak. Kontrollált klinikai vizsgálatok metaanalízisei alapján a probiotikumok biztonságosak ebben az indikációban. A hatással kapcsolatban rendelkezésre álló evidenciák vírusos eredetű gastroenteritisek esetén meggyőzőbbek, mint bakteriális vagy parazitás infekciók esetén. A probiotikumszedés elkezdésének időzítése lényeges körülmény, elsősorban korán, már a tünetek kezdetekor elkezdve bizonyultak eredményesnek. A felnőttkori és gyermekkori hasmenés megelőzésében *Lactobacillus GG*, a *L. casei* DN-114 001 és a *S. boulardii* hatékonyak, akár 1 nappal is lerövidíthetik a fertőzés lefolyását.<sup>1, 16, 18</sup>

A Cochrane adatbázis összefoglalója alapján is hatásosak a probiotikumok az akut hasmenések lefolyásának lerövidítésében.<sup>1, 2</sup>

Floch és munkatársainak újabb összefoglalója (2011) a rendelkezésre álló adatokat az alábbiak szerint csoportosította: A = erősen pozitív eredménnyel járó vizsgálatok az irodalomban, B = pozitív eredményű, kontrollált vizsgálatok, de negatív eredményű vizsgálatok is ismertek, amelyek nem támogatták az elsődleges végpontot és C = néhány pozitív eredményű vizsgálat, de nem elegendő bizonyíték. Véleményük alapján gyermekkorban a fertőző hasmenések esetén elegendő A értékű evidencia áll rendelkezésre a probiotikumok használatához.<sup>13</sup>

2010-ben egy multicentrikus vizsgálat a tejptótlás probiotikummal (*S. boulardii*) történő kiegészítésének hatásait vizsgálta gyermekekben akut hasmenés ese-

### 2. táblázat. A probiotikumok gyomor-bél rendszeri hatásai<sup>7, 21</sup>

- Immunmoduláns hatások:
  - A proinflammatorikus citokinek termelése csökken
  - Az antiinflammatorikus citokinek termelése nő
  - A szekretoros IgA termelése fokozódik
- Az epithelialis sejtek homeosztázisának befolyásolása:
  - A barrierfunkció serkentése (tight junction fehérjék szintézisének felülszabályozása, a permeabilitás csökkentése, ezáltal a bakteriális transzlokáció gátlása)
  - A mucusermelés fokozása
  - A citoprotekció serkentése ( $\alpha$ -defenzin-termelés serkentése)
  - A szekréció gátlása, ill. a felszívódás serkentése a víz- és ioncsatornákra kifejtett hatások révén (esszenciális transzportmolekulák expressziójának elősegítése)
- Neuromoduláns hatások:
  - A  $\mu$ -opioid és cannabinoid receptorok indukciója hámsejteken
  - A visceralis hiperszenzitivitás csökkentése
  - A bélmotilitás befolyásolása
- A patogén baktériumokra gyakorolt hatások
  - A patogén baktériumok nyálkahártyához kötődésének gátlása
  - Versengenek a patogénnel az elérhető szubsztrátokért
  - A luminalis pH-t csökkentik
  - Bactericid és bacteriosztatikus hatású anyagokat termelnek
  - A bakteriális toxinok lebontásáért felelős proteázok termelése
- Metabolikus hatások
  - rövid szénláncú zsírsavakat termelnek, amelyek szabályozzák a sejtek növekedését és differenciálódását
  - trophicus hatást fejtenek ki a nyálkahártyára
  - egyes B-vitaminok, ill. K-vitamin előállítását

tén. A vizsgálat eredményei szerint a probiotikum alkalmazása a hasmenés időtartamát szignifikánsan csökkentette. A testsúly visszanyerése is gyorsabb volt a kezdeti testsúlyvesztés után a standard táplálással összehasonlítva.<sup>25</sup>

Rotavírus okozta hasmenés esetén egy kettős vak, randomizált, placebokontrollált vizsgálat alapján (n = 230) gyermekekben a kombinált probiotikus készítmény VSL#3 hatásait vizsgálták, amely nyolc baktérium kombinációját tartalmazza (4 *Lactobacillus* törzsből, 3 *Bifidobacterium* törzsből és 1 *Streptococcus thermophilus* törzsből áll). A VSL#3 szignifikánsan csökkentette a székletszámot, a tünetek megszűnéséig eltelt időt, ill. az orális rehidráció sók alkalmazásának szükségességét a placebo csoporttal összevetve.<sup>12</sup>

Egy másik vizsgálatban a *Lactobacillus rhamnosus* GG nem hasmenés miatt kórházba felvett gyermekekben csökkentette a nosocomialis hasmenés és a tünetet okozó rotavírus gastroenteritis előfordulását egyaránt.<sup>35</sup>

### Utazók hasmenése

A külföldre utazók mintegy 20–50%-ánál fordul elő a rendszerint vizes hasmenéssel, hányingerrel és hányással járó tünetcsoport. Az esetek nagy részében a célállomás Közép- és Dél-Amerika, Dél-Ázsia, Afrika, Közel-Kelet, Kína, Oroszország és Dél-Európa.<sup>14</sup> Az esetek 85%-ában fertőzőes eredet áll a háttérben, kisebb részben az utazás során fogyasztott ételek alapanyaga, elkészítési módja a kiváltó ok. A leggyakoribb kórokozó az enterotoxikus *E. coli* (ETEC), de emellett számos más kórokozó is előfordul (pl. *Campylobacter jejuni*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Salmonella*, *Giardia lamblia*, rotavírus, Norwalk-vírus). Fokozottan veszélyeztetettek a gyulladáshoz vezető bélbetegségekben szenvedők, és az immunszupprimált betegek. Az utazók hasmenésénél elsődleges a megelőzés, a higiénés szabályok betartása. A profilaktikus és terápiás antibiotikus kezelés csak a veszélyeztetett és a súlyos esetekben jön szóba. Mivel megelőzés céljából antibiotikumok nem javasoltak, a figyelem a probiotikumok alkalmazása felé fordult, a higiénés szabályok ismertetése mellett.<sup>11</sup>

McFarland és mtsainak probiotikumokkal kapcsolatos metanalízise a beválasztási és kizárási kritériumoknak megfelelő, összesen 20, randomizált, kontrollált, vak elrendezésű vizsgálat eredményét tekintette át az utazók hasmenésének megelőzésével kapcsolatban. Eredményeik alapján a probiotikumok hatásosnak bizonyultak az utazók hasmenésének megelőzésében (RR = 0,85, 95% CI 0,79–0,91, p < 0,001). A fenti indikációban több probiotikum alkalmazása is eredményes volt (*Saccharomyces boulardii*, ill. *Lactobacillus acidophilus* és *Bifidobacterium bifidum* tartalmú kombinált készítmény). Súlyos mellékhatást nem jelentettek e vizsgálatok során. A fenti metaanalízis szerzőinek következtetése alapján a probiotikumok alkalmazása biztonságos és hatásos módszer az utazók hasmenésének megelőzésében.<sup>28</sup>

### Antibiotikum-asszociált hasmenés

Az antibiotikum-asszociált hasmenés (AAD) az antibiotikummal kezelt betegek kb. 5–30%-ában alakul ki, különösen ampicillin, amoxicillin, cephalosporinok és clindamycin használata kapcsán gyakori. A fenti antibiotikumok a bél mikroflórájának összetételét megváltoztatják, ill. olyan baktériumtörzsek felszaporodásához vezetnek, amelyek a fenti antibiotikumokkal szemben rezisztensek (pl. *C. difficile*, *C. perfringens*, *S. aureus*, *K. oxytoca*, *Salmonella* spp.).<sup>36</sup>

Az elmúlt években az antibiotikum-asszociált hasmenés gyakorisága növekedett a széles spektrumú antibiotikumok használatának elterjedésével.<sup>3</sup> Az összes AAD eset kb. 10–20%-át *Clostridium difficile* okozza.<sup>3</sup> Klinikai lefolyását tekintve az antibiotikum-asszociált hasmenés általában enyhe, nem komplikált hasmenéssel jár, de néha súlyos, akár toxikus megacolonnal járó formája is előfordulhat, utóbbi *Clostridium difficile* okozta hasmenés esetén. Az AAD következménye hasi fájdalom és hasmenés mellett az alkalmazott antibiotikus kezelés keltetésénél korábbi megszűnése lehet, amely súlyosabb esetben hospitalizációval, esetleg az ápolási idő megnyúlásával vagy ismételt kórházi felvétellel is járhat.<sup>9</sup> A klinikai gyakorlatban ezért fontos minden olyan megelőző módszer feltérképezése, amely az AAD előfordulását csökkenteni képes.

Az AAD kezelésében és megelőzésében is hatásos lehet a rendelkezésre álló tanulmányok elemzése alapján a *Saccharomyces boulardii* és a *Lactobacillus rhamnosus* GG.<sup>10</sup>

Egy másik vizsgálat alapján a *L. casei* DN-114 001 is hatásos volt kórházban ápolat felnőtteknél az antibiotikum-asszociált hasmenés és a *C. difficile* okozta hasmenés megelőzésében.<sup>18</sup>

Kettős vak, randomizált, placebokontrollált vizsgálat (n = 89) során vizsgálták kórházi ápolás alatt álló betegekben a lactobacillustartalmú, fermentált tejtermékek naponkénti alkalmazásának hatását az antibiotikum-asszociált hasmenés megelőzésében. A hasmenés a lactobacillustartalmú tejterméket fogyasztó csoportban 15,9%-ban fordult elő, míg a placebo csoportban 35,6%-ban (p = 0,05). Az átlagos kórházi ápolási idő 8 nap volt a Lactobacillussal kezelt csoportban, 10 nap a placebo csoportban (p = 0,09). A kezelést a betegek jól tolerálták, biztonságos volt, és a fenti vizsgálat eredményei alapján a lactobacillustartalmú fermentált tejtermékek alkalmazása hatékonyan bizonyult az antibiotikum-asszociált hasmenés megelőzésében, kórházi kezelés alatt álló betegekben.<sup>4</sup>

Egy másik vizsgálat során joghurt hatását vizsgálták antibiotikus kezelés során az antibiotikum-asszociált hasmenés megelőzésében. Az előző vizsgálattól eltérően ez a vizsgálat az alapellátásban részesülő, 1 évnél idősebb gyermek, ill. felnőtt betegekben (n = 369) elemezte a probiotikumot tartalmazó biojoghurt (150 ml, 12 napon át) hatását randomizált, kontrollált

vizsgálatban a hagyományos joghurtot és a joghurtot nem fogyasztó csoporttal összevetve. A kettős vak elrendezés csak a kétféle joghurt vonatkozásában valósult meg.

A joghurtot nem fogyasztó csoportban a betegek 14%-ában fordult elő hasmenés, 11%-ban a hagyományos joghurtot kapó csoportban és 7%-ban a probiotikum-tartalmú joghurtot kapó csoportban. A vizsgálati eredmények alapján a kezelési karok között a hasmenés előfordulását tekintve nem volt szignifikáns különbség. A vizsgálok következtetése az előző vizsgálat eredményeitől eltérő, véleményük alapján a joghurt alkalmazása nem csökkentette az AAD előfordulását. Figyelembe kell azonban venni, hogy a vizsgálati csoportok eltérőek voltak (kórházban kezelt, illetve ambulánsban részesülő betegek).<sup>8</sup>

*Floch és mtsai* összefoglalója alapján (2011) eleget A értékű evidencia áll rendelkezésre a probiotikumok használatához antibiotikum-asszociált hasmenés esetén (AAD).<sup>13</sup>

McFarland és mtsai az antibiotikum-asszociált hasmenés (ill. részben *C. difficile* hasmenés) megelőzésében vizsgálták a probiotikumok szerepét. A metaanalízisükben szereplő vizsgálatokban összesen több mint 3000 beteg vett részt. Következtetésük alapján a probiotikumok szignifikánsan csökkentik az antibiotikum-asszociált hasmenés előfordulását, és hatásosak a *C. difficile* okozta hasmenés megelőzésében is.<sup>27</sup>

A hatásos törzsek közé tartoznak: *S. boulardii*, *Lactobacillus* GG, és egyes kombinált probiotikus készítmények.

### **Clostridium difficile okozta hasmenés (CDAD)**

A *Clostridium difficile* asszociált hasmenés a leggyakrabban előforduló nosocomialis hasmenés felnőttekben, amely antibiotikumok szedését követően, a bakteriális bélflóra megváltozása nyomán jelentkezik.<sup>21</sup>

A *Clostridium difficile* infekció súlyossága az enyhe hasmenéstől a súlyos, fulmináns colitistig, toxikus megacolonig terjedhet, utóbbi sok esetben halálos is lehet. A *Clostridium difficile* egészséges felnőttek bélrendszerében is megtalálható 0–5%-ban<sup>33</sup>, de kórházi ellátásban részesülőknél ez a gyakoriság akár 39%-ra is növekedhet az alkalmazott kezelésektől és a helyi körülményektől függően.<sup>21, 22</sup>

A *Clostridium difficile* Gram-pozitív, anaerob, spóraképző bacillus, amelyet először 1935-ben írtak le *Bacillus difficilis* néven egészséges újszülött székletéből történt izolációt követően.<sup>20</sup> A *Clostridium difficile* infekciók gyakorisága az 1990-es évektől kezdődően növekedett, de a 2000-es évektől riasztóan fokozódott az előfordulása.

1999–2007 között 25% incidencianövekedést észleltek évente az USA-ban, 750% halálozási arány növekedést Nagy-Britanniában,<sup>24</sup> amikor az új, súlyos kórforma kialakulásért felelős, fluorokinolonrezisztens törzs (PCR ribotípus 027) elterjedt.<sup>23</sup> A *Clostridium*

*difficile* fertőzés kialakulásában több rizikófaktor is szerepet játszhat: életkor, előzetes antibiotikum-használat, kórházi ápolás.<sup>22</sup>

A betegek kb. negyedében lép fel rekurrens *Clostridium difficile* fertőzés,<sup>22</sup> de akár 50%-os is lehet a visszaesés aránya.<sup>21</sup> Különösen a hipervirulens törzseknél (027, 078 és 106 ribotípus) nagy a relapsusok aránya, amelyek egyúttal súlyosabb kórformával, magasabb halálozási aránnyal járnak.<sup>6</sup> A súlyosabb lefolyással járó törzsek okozta *Clostridium difficile* fertőzés mortalitása akár a 6–12%-os arányt is elérheti.<sup>33</sup>

A rekurrens CDAD kezelése gyakran jelent problémát a klinikai gyakorlatban.

A *Clostridium difficile* fertőzés kezelésében a kiváltó antibiotikus kezelés elhagyása, a bélmotilitást lassító kezelések felfüggesztése mellett célzott kezelésként a metronidazolnak, az orálisan alkalmazott vancomycinnek és újabban a fidaxomicinnek van jelentősége.

A fidaxomicin *C. difficile* elleni hatása specifikus, kevésbé károsítja a bélflórát a CDI kezelésében használt egyéb antibiotikumokhoz képest, csökkenti a toxinreexpressziót, és a CDI-rekurrenciát,<sup>26</sup> de ez a kezelés igen költséges, sokszor korlátozottan elérhető. Újabb vizsgálatok a széklettranszplantációt kiemelve eredményesnek találták a CDI kezelésében.<sup>5, 32</sup>

A *Clostridium difficile* fertőzés kezelése, ill. megelőzése tehát napjaink egyik legnagyobb kihívása a nosocomialis fertőzések tekintetében, ezért fordult a figyelem a probiotikumok alkalmazása felé is.

A *S. boulardii*-t tartalmazó probiotikum egy 1994-ben végzett vizsgálatban (2 × 500 mg/nap dózisban, 4 héten át adva antibiotikum-kezelés után) csökkentette a rekurrens CDAD arányát. Ez az eredmény azonban csak azoknál a betegeknél volt megfigyelhető, akiknek körelőzményében rekurrens CDAD szerepelt.<sup>29</sup>

A más – például *Lactobacillus* – probiotikumokkal végzett vizsgálatok a CDAD rekurrencia megelőzésében ugyan biztató eredménnyel jártak, de a vizsgálatok jelentős módszertani problémákat vetnek fel.<sup>31</sup>

*Floch és munkatársainak* korábban már említett összefoglalója szerint a rendelkezésre álló adatok alapján csupán B/C értékű evidencia áll rendelkezésre a probiotikumok használatához a *Clostridium difficile* infekció megelőzésében. Metaanalízisükbe csak egy probiotikus készítményt vontak be, amely csupán egy törzset tartalmazott (*Lactobacillus rhamnosus* GG; ATCC 53103).<sup>13</sup> Felmerül a lehetősége annak, hogy több, kombinált probiotikus készítmény alkalmazása talán előnyösebb lehetne.<sup>21</sup>

A legújabb, 2013-ban közzétett Cochrane adatbázis összefoglaló 23 randomizált kontrollált vizsgálat eredményét elemezte összesen 4213 beteggel. A CDAD-incidencia 2,0%-nak mutatkozott a probiotikummal kezelt csoportban a placebo vagy kezelés nélküli csoportban észlelt 5,5%-os előfordulással szemben (RR 0,36; 95% CI 0,26–0,51). A vizsgálatokat befejező betegeknél ez a CDAD-kockázat jelentős, 64%-os csökkenését jelenti.

Következtetések szerint, mérsékelt erejű bizonyítékok alapján a probiotikumok biztonságosak és hatásosak a *Clostridium difficile* asszociált hasmenés megelőzésében.<sup>15</sup>

### Megbeszélés

A probiotikumok hatásai akut hasmenéses kórképekben mérsékelték, a hatás mértéke függ az alkalmazott törzsektől, ill. a kezelés elkezdésének időzítésétől. Elsősorban kiegészítő, rövid távú kezelésként jönnek szóba, alkalmazásuk biztonságosnak tekinthető (3. táblázat).

A probiotikumokkal folytatott vizsgálatok eredményeinek összehasonlításában sok nehézség merül fel: a probiotikus törzsek rendkívül nagy száma, az egyes készítmények eltérő összetétele és az egységes protokollok hiánya mind nehezítik az áttekintést.

A legfontosabb feladatnak az tartható a probiotikumokkal kapcsolatban, hogy egységes szempontok alapján, standard gyári probiotikus készítményekkel, megfelelő klinikai vizsgálatok történjenek az egyes probiotikus törzsek jellemzőinek, hatásainak alaposabb megismerésére.

**3. táblázat. A probiotikumok hatásai akut hasmenéssel járó kórképekben**

Gasztróenterológiai javallat	Hatás
Akut fertőzések hasmenés	A hasmenés tüneteinek és időtartamának
Utazók hasmenése	csökkentése
Antibiotikum-asszociált hasmenés	A rekurrencia arányának csökkentése

### Irodalom

- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF: Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev, 2010(11), CD003048.
- Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF: Probiotics for treating infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev, 2004(2), CD003048.
- Bartlett, JG: Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; **346**: 334-9.
- Beausoleil M, Fortier N, Guenette S, L'Ecuyer A, Savoie M, Franco M, Lachaine J, Weiss K: Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* C11285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Can J Gastroenterol 2007; **21**: 732-6.
- Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, Stollman N, Rohlke F, Surawicz C: Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recur-

- rent *Clostridium difficile* infection. Am J Gastroenterol 2011; **107**: 1079-87.
- Cartman ST, Heap JT, Kuehne SA, Cockayne A, Minton NP: The emergence of 'hypervirulence' in *Clostridium difficile*. Int J Med Microbiol 2010; **300**: 387-95.
- Ciorba MA: A Gastroenterologist's Guide to Probiotics. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; **10**: 960-968.
- Conway S, Hart A, Clark A, Harvey I: Does eating yogurt prevent antibiotic-associated diarrhoea? A placebo-controlled randomised controlled trial in general practice. Br J Gen Pract 2007; **57**: 953-9.
- Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A: Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2002; **16**: 1461-7.
- D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ: Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. BMJ 2002; **324**: 1361.
- Demeter P: A probiotikumok alkalmazásának lehetőségei emésztőszervi betegségekben. LAM, 2006; **16**: 41-47.
- Dubey AP, Rajeshwari K, Chakravarty A, Famularo G: Use of VSL[sharp]3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results. J Clin Gastroenterol 2008; **42** (Suppl 3): S126-9.
- Floch MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ, Dieleman LA, Ringel Y, Guandalini S, Kelly CP, Brandt LJ: Recommendations for probiotic use-2011 update. J Clin Gastroenterol 2011; **45** (Suppl): S168-71.
- Gascon J: Epidemiology, etiology and pathophysiology of traveler's diarrhea. Digestion 2006; **73** (Suppl 1): 102-8.
- Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, Guyatt GH, Johnston BC: Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev, 2013; **5**: CD006095.
- Guandalini S: Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. J Clin Gastroenterol 2011; **45** (Suppl): S149-53.
- Guarino A, Albano F, Ashkenaz, S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; **46**: 619-21.
- Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T, Kaufmann P, de Paula J A, Fedorak R, Shanahan F, Sanders ME, Szajewska H, Ramakrishna BS, Karakan T, Kim N: World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics october 2011. J Clin Gastroenterol 2012; **46**: 468-81.
- Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Shanahan F, Sanders ME, Szajewska H, Ramakrishna BS, Karakan T, Kim N: World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics october 2011. J Clin Gastroenterol, 2011; **46**: 468-81.
- Hall IC, O'Toole E: Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficile*. American Journal of Diseases in Childhood 1935; **49**: 390-402.



21. **Hell M, Bernhofer C, Stalzer P, Kern JM, Claassen E:** Probiotics in Clostridium difficile infection: reviewing the need for a multistrain probiotic. *Benef Microbes* 2013; **4**: 39-51.
22. **Hickson M:** Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; **4**: 185-97.
23. **Islam J, Cohen J, Rajkumar C, Llewelyn MJ:** Probiotics for the prevention and treatment of Clostridium difficile in older patients. *Age Ageing* 2012; **41**: 706-11.
24. **Kelly CP:** A 76-year-old man with recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea: review of C. difficile infection. *JAMA* 2009; **301**: 954-62.
25. **Le Luyer B, Makhoul G, Duhamel JF:** [A multicentric study of a lactose free formula supplemented with Saccharomyces boulardii in children with acute diarrhea]. *Arch Pediatr* 2010; **17**: 459-65.
26. **Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, Krulicki W:** Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of Clostridium difficile infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis* 2012; **55 (Suppl 2)**: S132-42.
27. **McFarland LV:** Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 812-22.
28. **McFarland, LV:** Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007; **5**: 97-105.
29. **McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox J L, Noorani Z. et al.:** A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. *JAMA*, 1994; **271**: 1913-8.
30. **Mercenier A, Muller-Alouf H, Grangette C:** Lactic acid bacteria as live vaccines. *Curr Issues Mol Biol* 2000; **2**: 17-25.
31. **Na X, Kelly C:** Probiotics in clostridium difficile Infection. *J Clin Gastroenterol* 2011; **45 (Suppl)**: S154-8.
32. **Nieuwdorp M, van Nood E, Speelman P, van Heukelem HA, Jansen JM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Keller JJ:** [Treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea with a suspension of donor faeces]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2008; **152**: 1927-32.
33. **Parkes GC, Sanderson JD, Whelan K:** The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhoea. *Lancet Infect Dis* 2009; **9**: 237-44.
34. **Sarowska J, Choroszy-Krol I, Regulska-Ilow B, Frej-Madrzak M, Jama-Kmiecik A:** The Therapeutic Effect of Probiotic Bacteria on Gastrointestinal Diseases. *Adv Clin Exp Med* 2013; **22**: 759-766.
35. **Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W:** Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001; **138**: 361-5.
36. **Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A:** Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; **149**: 367-372.

Levelezési cím: Dr. Müllner Katalin  
 Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest  
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
 mullner.katalin@gmail.com

# DIAGNOSZTIKAI ÉS KEZELÉSI NEHÉZSÉGEK OVERLAP SZINDRÓMÁBAN

Dr. Szalay Adrienn<sup>(1)</sup>, Dr. Kósa Dezider<sup>(1, 2)</sup>, Dr. Gelencsér Éva<sup>(1)</sup>, Dr. Kovács Mónika<sup>(1)</sup>, Dr. Adel Rashed<sup>(4)</sup>,  
Dr. Fitos József<sup>(4)</sup>, Dr. Gasztonyi Beáta<sup>(1, 3)</sup>

(1) Zala Megyei Kórház, Belgyógyászat Osztály, Zalaegerszeg

(2) Diaverum Dialízis Központ, Zalaegerszeg

(3) Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Ápolás és Betegellátás Intézet

(4) Zala Megyei Kórház, Radiológia Osztály

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A Wegener-granulomatosis (WG), új nomenklátúra szerint granulomatosus polyangiitis, a leggyakoribb szisztémás vasculitis. Jellemzőes klinikopatológiai entitás, ismeretlen etiológiájú, nekrotizáló granulomatosus kísér-gyulladás, amely mind a felső, mind az alsó légutak érintettségével és glomerulonephritisszel járhat. A diagnózis felállítása a klinikai tünetek, mellkas-röntgenvizsgálat és a jellemzőes szövettani lelet alapján lehetséges. A rheumatoid arthritis (RA) szintén szisztémás gyulladással autoimmun megbetegedés, amely a perifériás ízületeket érinti, és extraarticularis tünetekkel is jár. Rendszerint a kéz és a láb kisízületeinek szimmetrikus, erozív, destruáló polyarthritisében nyilvánul meg. Lefolyása hullámzó, remissziók és relapsusok váltakoznak, kezelés nélkül súlyos ízületi deformációt, végül mozgáskorlátozottságot okoz. A két betegség együttes fennállása az irodalmi közlések szerint is ritka. A szerzők 2009-ben RA-ként diagnosztizált és kezelt 40 éves nőbeteg kórlefolását ismertetik, akinél fél éves kezelést követően macrohaematuria, haemoptoe kivizsgálása során WG is igazolódott. Utánkövetése RA és WG overlap szindrómaként történt. Az összefoglalóban a klinikai, illetve diagnosztikai sajátosságok elemzésén keresztül e két betegség ritka, együttes előfordulására és az ebből adódó elkülönítő diagnosztikai nehézségekre kívánják felhívni a figyelmet.

**Kulcsszavak:** Wegener-granulomatosis, rheumatoid arthritis, ANCA, anti-CCP

Szalay A, Kósa D, Gelencsér É, Kovács M, Adel R, Fitos J, Gasztonyi B: DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF OVERLAP SYNDROME

**SUMMARY:** The Wegener's granulomatosis (WG), also called as granulomatosis with polyangiitis, is the most common type of systemic vasculitis. It has well distinguished clinical characteristics with unknown origin and causes granulomatous inflammation of the small vessels, moreover the upper and lower respiratory tract and the kidney could be affected. The diagnosis is based on the clinical symptoms, on the chest x-ray and on the characteristic histological features. Rheumatoid arthritis is also a systemic, chronic, autoimmune disease which leads to inflammation of peripheral joints and involve extra-articular manifestations. It is a persistent, symmetric, destructive polyarthritis which involves mostly the small joints of the hands and feet. The clinical course is variable, relapses and remissions change over the time. Without treatment it finally leads to severe destruction and immobilization of the affected joints. The occurrence of these diseases together is extremely rare. In this article the authors demonstrate a case of a 40-year old patient, who was diagnosed with RA in 2009. Six months later macroscopic haematuria and haemoptoe occurred. Further evaluation was made and the diagnosis of WG was also established. She was followed with RA and WG overlap syndrome. In this article the authors summarize the clinical and diagnostic characteristics of these diseases and would like to call the attention to the rare occurrence, which could cause diagnostic difficulty.

**Keywords:** Wegener's granulomatosis, rheumatoid arthritis, ANCA, anti-CCP

Magy Belorv Arch 2014; 67: 40–44.

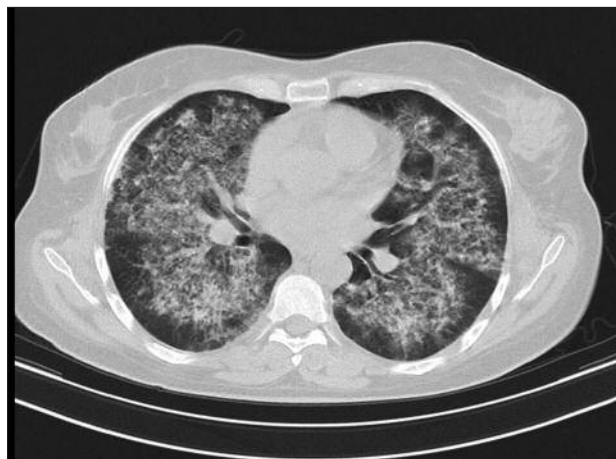
**Rövidítések jegyzéke:** ACR: American College of Rheumatology; ANCA: neutrophil granulocytá citoplazma elleni antitest; anti-CCP: ciklikus citrullinált peptid elleni antitest; anti-GBM: glomerularis basalmembrán elleni antitest; cANCA: citoplazma fluoreszcenciát mutató ANCA; CPH: cyclophosphamid; CRP: C-reaktív protein; CT: komputertomográfia; Fvs: fehérvérsejt; GFR: glomerulusfiltrációs ráta; GPA: granulomatosus polyangiitis; Hgb: hemoglobin; HRCT: nagy felbontású komputertomográfia; MPO: mieloperoxidáz; pANCA: perinuclearis fluoreszcenciát mutató ANCA; PR3: proteináz-3; RA: rheumatoid arthritis; RF: rheumatoid faktor

Nem újkeletű megfigyelés bizonyos szisztémás autoimmun betegségek társulása (pl. szisztémás lupus erythematosus és Sjögren-szindróma, rheumatoid arthritis (RA) és Sjögren-szindróma), RA és Wegener-granulomatosis (WG) együttes előfordulása azonban a nemzetközi szakirodalmi adatok szerint is ritka.<sup>4, 5, 8, 10, 11</sup> Az RA olyan szisztémás gyulladáso autoimmun megbetegedés, amely a perifériás ízületeket érinti, és extraarticularis tünetekkel is jár. Rendszerint a kéz és a láb ízületeinek szimmetrikus, erozív, destruáló polyarthritisében nyilvánul meg. Lefolyása hullámzó, remissziók és relapsusok váltakoznak, kezelés nélkül súlyos ízületi deformációt, végül mozgáskorlátozottságot okoz. A WG – módosított nomenklatura szerint granulomatosis polyangiitis – ismeretlen etiológiájú, neutrophil granulocytá citoplazma elleni antitesttel asszociált granulomatosis, szisztémás, nekrotizáló vasculitis. Klaszikus triász a felső és az alsó légutak, valamint a vese érintettsége. Kezelés nélkül 90%-ban halálos kimenetelű, a megfelelő terápia mellett is remissziókkal, illetve relapsusokkal tarkított lefolyású. A WG kétszer gyakoribb férfiakban, leggyakrabban 40–50 éves korban kezdődik, míg az RA minden életkorban, de leggyakrabban fiatal felnőttekben, illetve 40–50 év körüli nőkben jelentkezhet. Az RA és a WG overlap szindróma az irodalmi megfigyelések szerint kizárólag nőknél, az RA korábbi megjelenésével figyelhető meg.

Az alábbiakban egy, az RA, illetve WG diagnosztikai kritériumait teljesítő esetet ismertetve foglaljuk össze a két kórkép sajátosságait, valamint a differenciáldiagnosztikai nehézségeket.

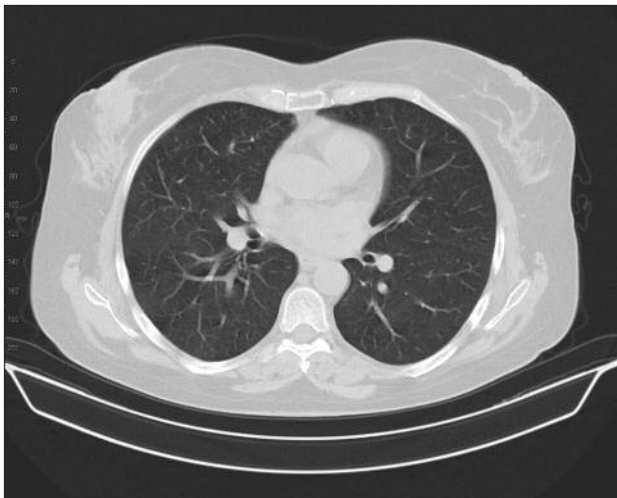
### Esetismertetés

A 45 éves nőt 2009 augusztusa óta reumatológus gondozta szeropozitív RA miatt. Methotrexat és leflunamid báziskezelés mellett a beteg kis dózisu metilprednizolon terápiaiban is részesült. A diagnózis felállítását követően fél évvel megtartott vesefunkció mellett microhaematuria jelentkezett. Urológus komputertomográfia (CT) urográfia javasolt, amit a beteg nem vállalt. 2010 szeptemberében már progrediáló anaemia, a vesefunkció beszűkülése [MDRD formulával számított glomerularis filtrációs ráta (GFR): 36 ml/min] látszott a továbbra is fennálló microhaematuria mellett. A nefrológus, tekintettel az azotaemiára, a methotrexat leállítását javasolta a vesefunkció szoros követésével. A beteg ekkor valamennyi gyógyszerét önkényesen elhagyta. Egy héttel később már mellkasi fájdalom és ingerköhögés jelentkezett. Házi orvos tüdőgyulladás gyanújával antibiotikum-terápiát indított. A panaszok átmeneti javulása után a beteg magas lázzal, masszív vérköppéssel került kórházunk nefrológiai részlegére az alábbi laborparaméterekkel: GFR: 18 ml/min, Hgb: 76,2 g/l, CRP: 126 mmol/l, Fvs: 10,3 G/l. A következő napokban vesefunkciója, vércépe tovább romlott, macrohaematuria és proteinuria (1,9–3,4 g/nap) jelentkezett. A mellkasröntgenlelet alapján kért mellkasi nagy felbontású CT (HRCT) felvétele mindkét tüdőfélben, elsősorban a jobb tüdőben és a középső, illetve az alsó tüdőmezőkben nagy kiterjedésű, diffúz inhomogén fedettséget, tejüvegszerű homályokat, kifejezett interstitialis és noduláris jellegű rajzolatot írt le (1. ábra). Ezen képalkotó vizsgálatokkal is



**1. ábra. A mellkas nagy felbontású CT-felvétele a Wegener-granulomatosis pulmonalis manifesztációja, a diffúz alveolaris vérzés idején. Mindkét tüdőfélben, elsősorban a jobb tüdőben és a középső, illetve az alsó tüdőmezőkben nagy kiterjedésű, diffúz inhomogén fedettség, tejüvegszerű homályok, kifejezett interstitialis, ill. noduláris jellegű rajzolatfokozódás látható**

alátámasztott klinikum alapján szisztémás vasculitis lehetősége merült fel. Ormelléküreg-CT krónikus sinusitist, polyposist véleményezett. Vizeletleoltás, hemokultúra negatív eredménye alapján az infekció lehetőségét elvetettük. A negatív glomerularis basalmembrán elleni antitest (anti-GBM) a Goodpasture-szindrómát kizárta. A további immunserológiai leletek (antinukleáris antitestek, kettős szálú dezoxiribonukleinsav elleni antitestek, hiszton elleni antitest, extrahálható nukleáris antigének elleni antitestek, neutrophil granulocytá citoplazma elleni antitest, c3, c4 komplement, antifoszfolipid antitestek, antikardiolipin antitestek, szérum-immunglobulinok, krioglobulin) közül egyedül a citoplazma fluoreszcenciát mutató neutrophil granulocytá citoplazma elleni antitest (cANCA) (20,9 U/ml, normális érték: <5 U/ml) mutatott pozitívítást. A klinikum (a krónikus sinusitis, az ornyálkahártya pörkösödése, a tüdőinfiltrátum jellege, a haemoptoe, a micro/macrohaematuria), valamint a cANCA-pozitivitás alapján WG mellett foglaltunk állást, melynek jellegzetes szövettani leletét a felső légúti laeioékból kimutatni nem tudtuk. Indukciós kezelésként parenteralisan (3 napig 1 g/nap), majd 1 mg/ttkg/nap orális metilprednizolon, valamint parenteralisan (6 hónapig 750 mg/m<sup>2</sup>/hónap) cyclophosphamid (CPH) terápiát indikáltunk, amelyre tüdővérzése szűnt, a kontroll mellkas-CT-vel is igazoltan az infiltrátum regrediált, a gyulladáso paraméterek fokozatosan javultak (2. ábra). A vesebiopszia elvégzését (dialízist igénylő veseelégtelensége miatt) egyetemi központban sem vállalták, javuló klinikai tünetek miatt plazmaferézist nem tartottak indokoltnak. Végül az immunszuppresszív kezelés mellett fokozatosan javuló vesefunkció, az uraemiás toxicosis tüneteinek hiánya és a diuresis megtartottsága miatt a beteg már hemodialízisre sem szorult. A remisszió fenntartására kis dózisu metilprednizolon mellett a 6. ciklus CPH után 2 mg/ttkg/nap dózissal azathioprinre tértünk át, amely mellett relapsust nem észleltünk. Az utolsó ciklus CPH utáni laborparaméterei javulást mutattak, GFR: 27–30 ml/min, vizelet-összfehérje: 1–1,2 g/nap, aktív vizeletüledék nélkül. Kontroll cANCA: 4 U/ml. Az ezt követő hónapokban, 2011 tava-



**2. ábra. Kontroll mellkas-CT-felvétel.  
Infiltrátum már nem látható**

szától a betegnek ismét visszatértek ízületi panaszai: reggeli kisízületi merevség, a kéz kisízületeinek szimmetrikus duzzanata, valamint nyomásérzékenysége jelentkezett. A ciklikus citrullinált peptid elleni antitest (anti-CCP) szintje 463 U/ml volt. A kéz és a láb összehasonlító röntgenfelvételen erózió, sávós mészszegénység igazolódott. A betegnél további gondozásunk során fokozatosan emelkedő titerű cANCA és anti-CCP volt észlelhető. A klinikai képet az ízületi panaszok jellemezték, amelyek azathioprin és metilprednizolon mellett uralhatók voltak. Vesefunkciója nem romlott, a GFR: 35–40 ml/min értéknél stabilizálódott, a microhaematuria és a proteinuria nem fokozódott.

### Megbeszélés

Az RA és a WG diagnózisa a jellegzetes tünetanon túl a radiológiai megjelenésen, a szerológia pozitivitáson és a szövettani sajátosságokon alapul (1. és 2. táblázat).

A WG a kis (arteriolák, kapillárisok, venulák) és közepes nagyságú erek vasculitise. Elsőként 1931-ben került leírásra, azóta incidenciája emelkedő tendenciát mutat, elsősorban a kaukázusi populációt érinti. Egyértelmű nemi dominancia nincs. Az esetek közel 90%-ában jellegzetes a felső légutak érintettsége, típusosan az antibiotikumra nem reagáló krónikus sinusitis, véres orrfolyás, az ornyálkahártya kifeléyesedése és vérzékenysége, illetve az otitis media. Nem kezelt esetekben a gyulladás a nasalis septum perforációjához, valamint az ornyereg jellegzetes deformálásához vezethet. A felső légúti laesiókból vett biopszia rendszerint nem specifikus necrosist, krónikus gyulladást mutat, a jellegzetes szövettani lelet általában hiányzik. A diagnózis felállításához többszöri mintavétel, esetenként más szervből vett biopszia is szükségessé válhat. Az alsó légutak érintettsége kb. 85%-ban van jelen. A betegség szisztémás formájára mindig jellemző glomerulonephritis (microhaematuria, vizeletüledékben cilinderek, nem nephroticus mértékű proteinuria) a

### 1. táblázat. A rheumatoid arthritis diagnosztikai kritériumai

(ACR 1987, módosítva 1998)

1. Reggeli ízületi merevség (>1 óra)
  2. Három vagy több ízületi régió gyulladása (a proximális interphalangealis és metacarpophalangealis ízületi sor egy régiónak számít)
  3. A kéz ízületeinek érintettsége
  4. Szimmetrikus megjelenés
  5. Rheumatoid csomók
  6. Rheumatoid faktor jelenléte a szérumban
  7. Radiológiai elváltozások (eróziók, sávós osteoporosis)
- A biztos diagnózishoz legalább 4 kritérium szükséges. Az 1-4 tüneteknek legalább 6 héten át fenn kell állniuk.

### 2. táblázat. A Wegener-granulomatosis diagnosztikai kritériumai

(ACR, 1990)

1. Nasalis vagy orális gyulladás (fájdalmas vagy fájdalomtalan ulceráció, genny, véres orrváladék)
  2. Mellkas-rtg-eltérés (nodulák, fix infiltrátumok, cavitatio)
  3. Microhaematuria (látóterenként >5 erythrocyta vagy vörösvérsejt-cilinderek)
  4. Biopszia (granulomatosis gyulladás az artériák falán belül vagy a perivascularis régióban)
- A biztos diagnózishoz legalább 2 kritérium jelenléte szükséges.

betegség kezdetén csak 20%-ban, a betegség kórlefolása során már több mint 80%-ban van jelen, és jelentősen befolyásolja a prognózist. WG-ban a muskuloskeletális tünetek, mint a myalgia, arthralgia, (poly)arthritis az esetek kb. 50%-ában bevezető tünetként jelentkezhetnek, és mintegy 70%-ban vannak jelen a betegség lefolyása során. A kis és a nagy ízületeket is érinthetik, szimmetrikus megjelenést mutathatnak, de soha nem okoznak ízületi eróziót, destrukciót.<sup>3</sup>

Az RA-ra jellemző a reggeli ízületi merevség és duzzanat, elsősorban a kéz és láb kis ízületeinek érintettsége. Kezelés nélkül a betegeknek erózió, destráló arthritis alakul ki. RA-ban a vese érintettségével is számolnunk kell, amely haematuriával és nem nephroticus mértékű proteinuriával jár. Leggyakoribb oka a betegségben alkalmazott gyógyszerek vesét károsító hatása, másodlagos amyloidosis, rheumatoid vasculitis<sup>1</sup>, glomerulonephritis (általában mesangialis glomerulonephritis, ritkábban IgA-nephropathia), tubulointerstitialis nephritis, akcelerált atherosclerosis, de infekció sem zárható ki. A diagnózis felállításához vesebiopszia szükséges.

Mindkét kórképre jellemző a CRP emelkedése, a gyorsult süllýedés, esetleges leukocytosis, az anaemia, a thrombocytosis és a rheumatoid faktor (RF) pozitívítás. E két szisztémás betegség diagnózishoz, illetve

elkülönítéséhez specifikus markerre van szükség. Az ANCA pozitív lehet WG, mikroszkópos polyangiitis, idiopathiás crescent nekrotizáló glomerulonephritis, Churg–Strauss-szindróma, polyarteritis nodosa, Goodpasture-szindróma, RA esetén is.<sup>6, 7, 12, 13, 14, 15</sup> Két fő célantigénje a proteináz-3 (PR3), illetve a mieloperoxidáz enzim (MPO), amelyek a neutrophil granulocyták és a monocyták primer granulumaiban raktározódnak. A PR3-mal szembeni antitest indirekt immunfluoreszcenciával citoplazmatikus mintát (cANCA) ad, a mieloperoxidáz ellen termelt antitest indirekt immunfluoreszcenciával perinukleáris mintát (pANCA) mutat. Míg a pANCA gyakrabban fordul elő mikroszkópos polyangiitisben (50%, cANCA: 30–40%), Churg–Strauss-szindrómában (50%, cANCA: 20%), idiopathiás crescent glomerulonephritisben, addig a cANCA erősen kapcsolódik a WG-hez, mintegy 75–90%-ban pozitív. Az aktív, generalizált WG-ben szenvedő betegek mintegy 90–99%-ban cANCA-pozitívak, míg a limitált formában szenvedők csak 70–80%-ban mutatnak cANCA-pozitivitást. A pANCA szintén előfordulhat WG-ben kb. 5–20%-ban. A cANCA titere jól követi a betegség aktivitását, így kitüntetett szerepe van a terápia hatékonyságának lemerésében, valamint a relapsus előrejelzésében. Hatékony terápia mellett általában a titer csökken, de előfordulhat, hogy javuló klinikum mellett sem jelentkeznek titercsökkenés. Az esetek 1/3-ában nincs összefüggés a WG aktivitása és a cANCA pozitivitása között.<sup>9</sup> A WG patomechanizmusában betöltött szerepe jelenleg is vita tárgyát képezi, ezért a gyakorlatban nem specifikus aktivitási indikátornak bizonyul, és továbbra sem arany standardja a pontos diagnózisnak.

Az RA-ra specifikus autoantitest a ciklikus citrullinált peptid elleni antitest (anti-CCP), amely az esetek 85–95%-ában pozitív. A citrullinált fehérjék számos gyulladásos betegségben megjelennek, de az anti-CCP antitest leginkább csak rheumatoid arthritisben mutatható ki.<sup>2</sup> Akár évekkel megelőzheti az RA klinikai tüneteinek kialakulását, magas titere az erozív ízületi elváltozás mutatója.

## Következtetés

Saját esetünkben a WG szisztémás formáját észleltük, amely a betegség facilitált akut fellángolására jellemző, potenciálisan életet veszélyeztető diffúz alveolaris haemorrhagiával, macrohaematuriával jelentkezett. WG mellett szólt a típusos krónikus sinusitis, gyakori véres orrfolyás, az orrnyálkahártya sérülékenysége, amelynek korábban jelentőséget nem tulajdonítottak, illetve a cANCA-pozitivitás. Az ismételt sinus maxillaris biopszia nem specifikus gyulladást igazolt. Az esetleges endobronchialis vagy transbronchialis tüdőbiopszia, valamint a sebészi tüdőbiopszia betegünk súlyos állapota miatt nem jött szóba. Vesebiopsziát a jelentősen beszűkült vesefunkció, illetve a vese sérülésének nagy kockázata miatt a klinikus nem vállalta.

Betegünknel a kis ízületek érintettsége miatt két alkalommal is készült a kéz- és lábízületekről összehasonlító röntgenfelvétel, amely eróziót és sávos meszesegénységet igazolt. Ezen radiológiai sajátosságok mellett emelkedő titeret mutató anti-CCP antitest aktív RA mellett szólt.

A WG megfelelő kezelése mellett betegünk remiszióba került. Orrnyálkahártya-pörkösödése továbbra is fennmaradt, de pulmonalis tünetei megszűntek, proteinuriája 0,5–1 g/nap között mérhető, microhaematuria időnként észlelhető. A vesefunkció a hároméves követés alatt – a súlyos rapidan progrediáló glomerulonephritis ellenére – fokozatosan javult, GFR: 35–40 ml/min értéknél stabilizálódott. A rendszeresen követett cANCA átmenetileg negatívvá vált, majd újra növekvő tendenciát mutat, bár klinikai relapsusra utaló jelet nem észleltünk. A magas titerben pozitív anti-CCP antitest az újra megjelenő kis ízületi panaszokkal az RA progressziójára utal, amely metilprednizolon mellett uralható.

Alapvető fontosságú tehát a mindkét szisztémás kórképre ható gyógyszeres terápia megválasztása<sup>14</sup>, a beteg szoros követése.

Közleményünkben a klinikai, illetve diagnosztikai sajátosságok elemzésén keresztül az RA és WG ritka szinkrón előfordulására és ebből adódó differenciáldiagnosztikai nehézségekre kívántuk felhívni a figyelmet.

## Irodalom

1. **Amano K, Nakabayashi K, Tsuzaka K, Takeuchi T, Koide J, Abe T, Matsumura O:** A case with rheumatoid arthritis complicated with ANCA-associated vasculitis. *Ryumachi* 1998; **38**: 741-746.
2. **Aridogan BC, Cetin ES, Yildirim M, Kaya S, Ceyhan AM, Demirci M, Savas S, Ural O, Akkus S:** Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis, brucellar arthritis and Behçet's disease. *African Journal of Microbiology Research* 2011; **5**: 2975-2979.
3. **Borg EJT, Disch FJM, Kallenberg CGM:** Erosive polyarthritis as presenting manifestation of Wegener's granulomatosis. *Clinical Rheumatology* 1995; **14**: 551-553.
4. **Broshtilova V, Iliev E, Gantcheva M:** Etanercept-induced Wegener granulomatosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Dermatologic Therapy* 2013; **26**: 73-76.
5. **Douglas G, Bird K, Flume P, Silver R, Bolster M:** Wegener granulomatosis in Patients with Rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2003; **30**: 2064-2069.
6. **Goto A, Mukai M, Notoya A, Kohno M:** Rheumatoid arthritis complicated with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis: a case report. *Modern Rheumatology* 2005; **15**: 118-122.
7. **Kurita N, Mise N, Fujii A, Mori M, Sai K, Nishi T, Suzuki T, Tagawa H, Sugimoto T:** Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis with rheumatoid arthritis: a comparison of patients without rheumatoid arthritis. *Clin Exp Nephrol.* 2010; **14**: 325-332.
8. **McKenna F, Chinoy H:** Wegener's granulomatosis and rheu-

- matoid arthritis overlap. British Society for Rheumatology 2002; **41**: 588-589.
9. **Mubashir E, Ahmed M, Hayat S, Latif S, Heldmann M, Berney SM**: Wegener granulomatosis. A case report and update. Southern Medical Journal 2006; **99**: 977-988.
  10. **Ohashi H, Itoh M, Ogawa N, Sudo Y, Endo S, Okugawa T, Ito H, Mineta H, Nozue M**: Wegener's Granulomatosis in a Patient with a Rheumatoid Arthritis. Internal Medicine 1992; **31**: 1128-1131.
  11. **Pai S, Panda M**: Limited Wegener's granulomatosis presenting as lung nodules in a patient with rheumatoid arthritis: a case report. Cases Journal 2008; **1**: 417.
  12. **Savige JA, Gallicchio MC, Stockman A, Cunningham TJ, Rowley MJ, Georgiou T, Davies D**: Anti-neutrophil cytoplasm antibodies in rheumatoid arthritis. Clin. exp. Immunology 1991; **86**: 92-98.
  13. **Spoerl D, Pers YM, Jorgensen C**: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis: two case reports and review of literature. Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2012; **8**: 19.
  14. **Szilasi M, Mátyus J, File I, Szücs G, Rákóczi E, Pfliegler G, Szabó Z, Végh E, Szekanecz Z**: Association of ANCA-associated vasculitis-rheumatoid arthritis overlap syndrome in four patients: rituximab may be the right choice? Autoimmunity 2012; **45**: 304-309.
  15. **Yoshihara R, Tanaka Y, Shiozawa K, Hayakawa M, Nagao M, Imura S**: Rapidly progressive glomerulonephritis associated with myeloperoxidase specific-antineutrophil cytoplasmic antibody in patients with rheumatoid arthritis: report of three cases. Ryumachi 1996; **36**: 762-768.

Levelező szerző: Dr. Szalay Adrienn  
Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály  
8900 Zalaegerszeg, Zrínyi Miklós utca 1.  
E-mail: szaladed@freemail.hu

# A FELNŐTTKORI IDÜLT, ISMERETLEN EREDETŰ GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK BIOLÓGIAI KEZELÉSE

## Klinikai ajánlás:

### a Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása

*Dr. Molnár Tamás<sup>(1)</sup>, Dr. Novák János<sup>(2)</sup>, Dr. Wittmann Tibor<sup>(1)</sup>, Dr. Tulassay Zsolt<sup>(3)</sup>*

*(1) Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged*

*(2) BMKT Pándy Kálmán Kórház, III. Belosztály/Gasztroenterológia, Gyula*

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

---

**Kulcsszavak:** *gyulladásos bélbetegségek, colitis ulcerosa, Crohn betegség, biológiai kezelés*

**Molnár T, Novák J, Wittmann T, Tulassay Z: BIOLOGICAL THERAPY FOR THE ADULTHOOD CHRONIC, UNKNOWN ORIGIN INNFLAMMATORY BOWEL DISEASES. CLINICAL REFERENCE: GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY PROFESSIONAL COLLEGES CONSENSUS**

**Keywords:** *inflammatory bowel diseases, ulcerosa colitis, Crohn's disease, biological therapy*

*Magy Belorv Arch 2014; 67: 45–49.*

---

Az ismeretlen eredetű gyulladásos bélbetegségek [IBD: Crohn-betegség, (CD), colitis ulcerosa (UC)] krónikus, relapsusokkal és remissziókkal tarkított, megfelelő kezelés nélkül a betegek többségében jelentős fokú életminőség-romlást és csökkent munkaképességet eredményező, élethosszig tartó megbetegedések. A pontos etiológia ismeretének hiányában valamennyi kezelés tüneti csupán, ezek közül a leghatékonyabb a tumornekrózis faktor (TNF-) alfa blokkolása, mely a betegek jelentős részében komplett tünetmentességet és a bél nyálkahártyájának teljes gyógyulását eredményezi. Vannak arra utaló adatok, hogy a korábban megkezdett kezelés nagyobb hatékonyságú. A biológiai kezelés során súlyos mellékhatások is előfordulhatnak, emellett a kezelés költsége is jelentős terhet ró az egészségügyi finanszírozóra valamennyi országban. Ezek azok a tényezők, amelyek a szakmai irányelvek megszületését indokolják, hozzáteve, hogy a szakmai útmutató nem hagyhatja figyelmen kívül az aktuálisan érvényes finanszírozási protokollt sem, noha annak néhány pontja szakmailag megkérdőjelezhető.

Az IBD kezelésében jelenleg két anti-TNF-molekula engedélyezett az Európai Unió országaiban: az infliximab és az adalimumab. Az infliximab egy kimerő vegyület, míg az adalimumab teljesen humán természetű. Mindkét szert törzskönyvezték hazánkban középsúlyos- súlyos fokú, kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszív kezelésre nem reagáló vagy arra intoleranciát mutató aktív luminalis és/vagy sipolyképződéssel járó felnőtt, valamint gyermekkori CD-ben, és a konzervatív kezelésre rezisztens vagy intoleranciát mutató közép- súlyos- súlyos UC-ben.

Az infliximab törzskönyv szerinti adagolása 5 mg/testsúlykilogramm intravénás infúzióban az indukció során a 0., a 2. és a 6. héten. Az indukciós kezelésre adott kedvező terápiás válasz vagy teljes tünetmentesség esetén fenntartó kezelés indokolt, mely 8 hetente ismételt infúziót jelent. Az adalimumab bőr alá adandó injekció, két emelt dóziszú indukciós injekció után (súlyos esetben 160/80 mg, középsúlyos esetben 80/40 mg) kéthetente 40 mg a fenntartó kezelés dózisa. Az indukció sikerességét a kezelés megkezdését követő 12–14. héten kell lemérni mindkét kezelés esetén: akinél nem sikerült remissziót vagy legalább jelentős klinikai javulást (válaszolók csoportja, legalább 70–100 pontos CDAI-csökkenés) elérni, nincs értelme a további kezelésnek. A fenntartó kezelés optimális időtartama jelenleg ismeretlen. A fenntartó kezelés során jelentkező hatásvesztés esetén az infliximab dózisa emelhető 10 mg/testsúly-kg-ra, míg az adalimumab esetén az adagolás sűrítendő hetente 40 mg-ra.

Magyarországon az alkalmazási előiratnak megfelelően a TNF- $\alpha$ -blokkolók a klinikai gyakorlatban a lépcsőzetesen felépített (step-up) kezelés utolsó lépésfokaként alkalmazható terápiás eljárások. Az anti-TNF- $\alpha$ -kezelés megkezdése előtt kizárandó az aktív tuberculosis mellkas-röntgenvizsgálattal, a hepatitis B- és C-infekció, valamint egyéb lappangó autoimmun betegség. A kezelés ellenjavallatát daganatos vagy praecancerosus állapot, aktív fertőzés, tályog, III./IV. stádiumú szívelégtelenség, sztenotizáló CD, valamint a szerrel összefüggésbe hozható allergiás reakció képezi.<sup>8,9</sup> A TNF- $\alpha$ -blokkoló kezeléseket mellékhatásai közül

az akut és késői infúziós reakciók és az infekciók kialakulása gyakrabban előforduló problémát jelentenek, neurológiai elváltozások, szoliter daganatos és haemopoeticus betegségek ritka szövődmények.

### Luminalis Crohn-betegség

A forgalomban lévő anti-TNF szerek hatékonysága, mellékhatásprofilja nem különbözik lényegesen luminalis CD-ben, így a választás az orvos szakmai tapasztalatán, illetve a beteg preferenciáján alapul. Amennyiben egy korábban felfüggesztett kezelés 6 hónapon túli újraindítása szükséges, az allergiás reakció fokozott kockázata miatt érdemes mérlegelni adalimumab adását még a korábban infliximabbal sikeresen kezelt beteg esetén is. Ha nem történik gyógyszerváltás, különösen az újakezdés utáni második infliximab kezelés fokozott obszervációt, szteroid előkezelést igényel. A biológiai kezelés indikációja luminalis CD-ben:

1. Lokalizált ileocecalis közepsúlyos CD-ben, aktivitási tünetek jelenlétében (magas CRP, ileokolonoszkópia során gyulladásaktivitási jelek), szteroid és/vagy immunszuppresszív kezelésre refrakter vagy intoleráns betegekben szignifikáns szűkület kizárását követően a biológiai kezelés mielőbbi megkezdése indokolt. Szűkületes esetben, amennyiben a tünetek ellenére normális CRP-szint inkább fibrosist sugall, a műtét a választandó, melyet lehetőség szerint laparoskoposus kellene elvégezni. Szteroiddependencia esetén is az előbbi algoritmus a követendő.
2. Súlyos ileocecalis CD-ben szisztémás szteroid kezelést követően elindított adekvát dózisú immunszuppresszív kezelés ellenére bekövetkező ismételt relapsus esetén anti-TNF-terápia indítandó. Ilyen esetben érdemes gondolkodni a sebészeti megoldás lehetőségén is, és a beteggel megkonzultálni a kétféle gyógymód előnyeit/hátrányait. Ez az a CD-lokalizáció, ahol a műtét reális hosszú távú alternatívája a gyógyszeres kezelésnek.
3. A vékonybél kiterjedt, közepsúlyos, súlyos aktivitást mutató Crohn-betegségében orális vagy szisztémás szteroidkezeléssel együtt elindított, adekvát dózisú immunszuppresszív kezelés hatástalansága esetén biológiai kezelés szükséges. A szteroidkezelés 3 hónapon belüli leépítésére kell törekedni, ha ez sikertelen, szteroid ismételt adása helyett TNF-blokkoló bevezetése indokolt. 6 hónap után a korábban hatástalan immunszuppresszív kezelés leállítására mérlegelhető.
4. Vastagbél-CD enyhébb eseteiben sulphasalazin, súlyosabb esetekben szteroidterápia és immunszuppresszió a választás. Amennyiben ezen kezelési stratégiák ellenére ismételt relapsus következik be, anti-TNF-kezelés indítása szükséges. Ezt megelőzően az endoszkópos aktivitást meg kell határozni és a szűkületet ki kell zárni, vagy endoszkóposan adekvát módon kezelni.

5. Kiterjedt, vékony- és vastagbél-érintettséggel járó CD-ben a diagnózis felállításakor, a súlyosságtól függő dózisban és módon adagolt szteroidkezeléssel együtt adekvát dózisú immunszuppresszív kezelés indítása szükséges. Amennyiben ennek ellenére a betegség tünetei nem szűnnek meg vagy recidiválnak, anti-TNF-kezelés elindítása indokolt.
6. Súlyos felső tápcsatornai CD-ben PPI-, szteroid- és immunszuppresszív kezelés ellenére jelentkező aktivitás, szövődmények esetén anti-TNF-kezelés bevezetése szükséges. Gyomorkimeneti obstrukció jelenléte esetén a biológiai kezelés mellett ismételt endoszkópos ballon dilatációk szükségesek. Törekedni kell a hatékony kezelés mielőbbi megkezdésével a sebészeti beavatkozás elkerülésére, mivel ebben a lokalizációban a műtét leggyakrabban csak palliatív jellegű és átmeneti sikerű.
7. Anti-TNF-kezeléssel elért remisszió fenntartása bármely lokalizáció esetén anti-TNF-kezeléssel biztosítandó. A reguláris kezelés hatékonyabb, és kevésbé immunogén, mint az epizodikus terápia. Bármelyik kezelés felfüggesztését követően újraindított kezelés hatékonysága csökkenhet, az immunogenitás fokozódhat. A kezelés optimális hossza nem ismert, nincs olyan helyzet, mikor a fellángolás kockázata nélkül le lehetne állítani a korábban hatékony kezelést, de erre a legnagyobb esély „mély remisszió” esetén van, vagyis akkor, amikor a tünetmentességhez komplett endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás társul. Komplett remisszióban lévő, infliximabbal kezelt luminalis CD esetén a STORI tanulmány adatai alapján az egy éven belüli kiújulás gyakorisága 45% volt; a férfi nem, korábbi szteroidkezelés, a leállításkor észlelt anémia, magas fvs-szám és CRP, magas széklethalprotectin-szint és endoszkóposan észlelt nyálkahártya-laesio voltak a prediktív tényezők.
8. Nem egyértelmű, hogy az anti-TNF-kezelés mellett elvégzett sebészeti beavatkozás esetén a biológiai kezelés fokozza-e a rövid távú posztoperatív szövődmények esélyét, de ha lehetséges, javasolható a kezelés felfüggesztése a tervezett műtéti beavatkozás előtt legalább 3 hónappal. Feltétlenül ajánlott a szteroid dózisának csökkentése a műtét idejére napi 20 mg (prednisolon), illetve 16 mg (metilprednisolon) alá.
9. Ileocecalis reszekció után a kiújulásra magas rizikójú betegek esetében (rizikófaktorok: dohányzás, többszöri reszekció, kiterjedt vékonybélbetegség, penetráló betegségfolyás, perianalis érintettség) a műtét után két héttel immunszuppresszív kezelés elindítása szükséges. Amennyiben az adekvát dózisú kezelés ellenére az ellenőrző endoszkópia (első ellenőrzés optimális időpontja műtét után 6–12 hónapon belül) súlyos endoszkópos recidivát (varratvonal-szűkület és/vagy többszörös, hosszabb szakaszt érintő fekélyek jelenléte) igazol, anti-TNF-kezelés elindítása indokolt ismételt reszekciós



műtét, ezáltal rövid bél szindróma megelőzésére, bár az ezt támogató irodalmi adatok száma limitált.

## Fisztulázó Crohn-betegség

1. A perianalis fisztulák kezelésében alapvető fontosságú eldönteni, hogy szimplex vagy komplex sipolyról van szó, mert mind a gyógyszeres, mind a sebészeti kezelés különböző. Perianalis tályog vagy többszörös sipolyját jelenléte komplex sipolyra utal. A sipoly típusának meghatározását MRI, rectalis UH és narkózisban, lehetőleg proktológus által elvégzett rectalis és perianalis vizsgálat segíti elő a legjobban.
2. Komplex sipoly, illetve tályog fennállása esetén a tályog kiürülését biztosító sebészeti beavatkozás és szeton drenázs az elsődleges terápia. Az antibiotikumok és az adekvát dóziszú immunszuppresszív kezelés az első vonalbeli gyógyszeres terápia, míg ezek sikertelensége esetén a biológiai kezelés indokolt, mint másodvonalbeli terápia. Az infliximab hatékonyságát randomizált, kontrollált tanulmány bizonyítja, míg az adalimumab esetén két tanulmány másodlagos végpontja volt a komplett fisztulazáródás gyakorisága. A klinikai gyakorlatban mindkét szer bizonyította hatékonyságát ebben az indikációban is, összehasonlító tanulmány ebben az indikációban sem történt, a klinikai gyakorlatban fisztula esetén infliximab a gyakrabban választott első biológia szer a fentiek alapján.
3. A terápiás választ legalább évente ellenőrizni kell megfelelő képpalkotó eljárásokkal és javasolt a napi rutinban a Perianalis Crohn's Disease Activity Index használata. A biológiai szerrel elért remissziót biológiai szerrel kell fenntartani. A monoterápia, illetve az immunszuppresszív szerrel történő kombinált kezelés egyaránt alkalmazható, a kombinációs kezelés elviekben kedvezőbb hatékonyságát a magasabb szövődmenyráta árnyalja. A fenntartó kezelés minimális időtartama legalább egy év, de a fisztulázó betegség kiújulási hajlama még magasabb, mint a luminalis CD-é. A kezelés optimális időtartama itt sem ismert.
4. TNF-alfa-blokkoló kezelésre refrakter CD-ben ismételt perianalis sebészeti beavatkozás vagy antibiotikum és azathioprin vagy methotrexat alkalmazása segíthet az esetek egy kis részében, de a széklet elterelésével átmeneti diverzió, sztómaképződés ennél jóval magasabb arányban segít. Minden terápiára refrakter esetben végleges proctectomy, illetve luminalis aktivitás esetén totál proctocolectomia segíthet végleges sztómaképzéssel.

## Colitis ulcerosa

Az infliximabot 2006-ban, az adalimumabot 2012-ben törzskönyvezték Európában az UC kezelésére, ennek megfelelően a két szerrel ebben az indikációban nem összemérhetők a tapasztalatok. Ráadásul a nagy, place-

bokontrollált tanulmányok eredményében jelentős különbség mutatkozik az infliximab javára. Itt meg kell azonban jegyezni, hogy az adalimumab tanulmányban nem csak bionatív betegek vettek részt és a protokollok sem voltak szinkronizáltak, továbbá a klinikai gyakorlatból származó „real life” adatok alapján a két szer hatékonysága jóval közelebb lehet egymáshoz. Bár az ajánlások mindkét szerre vonatkoznak, és a finanszírozási protokoll sem tesz különbséget a két szer között, meg kell jegyezni, hogy súlyos, vénás szteroidra refrakter UC-ben az adalimumab hatékonyságáról egyáltalán nincsenek adatok. A biológiai kezelés indikációi UC-ben a következők:

1. Súlyos, hospitalizációt igénylő, 3–7 napos adekvát dóziszú (1 mg/tskg) vénás metilprednisonon kezelésre nem kellően reagáló betegség. Ebben az esetben a colectomia alternatívájaként bélmentő kezelés kezdetű infliximabmal (vagy vénás ciclosporinnal).
2. Középsúlyos fellángolást mutató, orális szteroiddal kezelt, arra nem reagáló, refrakter állapotban a TNF-alfa-blokkoló kezelés elindítása lehetséges alternatívája a vénás szteroidnak és az azathioprin elindításának. A SUCCESS tanulmány alapján immunszuppresszív naiv betegekben az azathioprin és az infliximab kombinációja hatékonyabb, mint a monoterápia, ezért ebben a betegcsoportban a kombinált kezelés javasolt.
3. Az adekvát dóziszú azathioprin kezelés ellenére krónikus aktivitást mutató UC-ban a TNF-alfa-blokkoló kezelés elindítása szükséges kiterjedéstől függetlenül is. Ebben az esetben, amennyiben a biológiai szer az indukció során hatékonyságot mutat, a korábban már hatástalannak bizonyult immunszuppresszív kezelés leállítását a kockázat/haszon egyéni mérlegelését követően ajánlható.
4. Szteroiddependens UC-ban, kiterjedéstől függetlenül azathioprin indítandó. Amennyiben ezt a beteg már szedi, vagy a bevezetést követő 3 hónap múlva a szteroid nem volt elhagyható, biológiai kezelés megkezdése indokolt.
5. Terápiarefrakter proctitis esetén a lokális kezelés forszírozása az elsődleges, illetve a beteg adherenciájának tisztázása. Amennyiben folyamatos kombinált kezelés és immunszuppresszió ellenére aktivitási tünetek vannak, a TNF-alfa-blokkoló kezelés ebben a lokalizációban is megkísérelhető.
6. A hagyományos terápiára (antibiotikumok, lokális mesalazin és/vagy szteroid, szisztémás extraintestinalis tünetek esetén immunszuppresszió) refrakter pouchitisben az anti-TNF kedvező hatékonyságú a klinikai tanulmányok alapján. Az eddigi adatok az infliximab hatékonyságát támogatják, ebben az indikációban az adalimumab hatékonysága még nem kellően tisztázott.
7. Az anti-TNF kezelés által elért remisszió fenntartásában a biológiai szer folytatása a leghatékonyabb mono- vagy kombinációs terápiaként. A fenntartó keze-

lés optimális hossza, a kiújulás prediktorai nem tisztázottak. Nincs olyan adat, amely támogatná, hogy egy év elteltével a fenntartó anti-TNF kezelést fel kellene függeszteni. A forszirozott leállítást követően a betegség kiújulása legalább olyan gyakori, mint CD esetén, ráadásul az újrakezdett kezelés immunogén rizikója fokozott, és hatékonysága csökkent.

### Speciális szituációk

- 1. Extraintestinalis manifesztációk.** A reaktív, a bélgyulladás fellángolásával együtt kialakuló erythema nodosum, pyoderma gangraenosum, uveitis, iridocyclitis, perifériás oligoarthritis kezelésében a bélgyulladás kontrollja a legfontosabb. Amennyiben ez más szerrel nem sikerül, anti-TNF alkalmazása hatékony lehet. Az IBD-vel együtt járó spondylitis ankylopoetica esetén a bélgyulladás miatt elkezdett biológiai kezelés az ízületi tünetekre is jótékony hatású.
- 2. Hatásvesztés.** Az IBD mindkét formájának kezelése során fellép hatásvesztés akár infliximabot, akár adalimumabot alkalmazunk, gyakorisága évente 15–30%. Minden ilyen esetben társuló infekció, sebészeti komplikáció kizárása az elsődleges. Amennyiben nem találunk ilyen komplikációt infliximab esetén a dóziszemelés (10 mg/testsúlykg), adalimumab esetén a dózissűrítés (40 mg hetente sc.) választandó. Amennyiben a dóziszemelés/sűrítés nem segít, terápiaváltás (switch) ajánlható.
- 3. Terhesség és szoptatás.** Az infliximab és az adalimumab is IgG1 típusú ellenanyag, mindkettő átjut a placentán, főként a második és harmadik trimeszter alatt. Az újszülött vérében elvileg magas keringő gyógyszer szint mérhető még több hónapos korban is, bár dokumentált eset csak infliximab kapcsán került publikálásra. Mérhető anti-TNF-alfa ellenanyag szint mellett élő kórokozóval történő vakcináció végzetes lehet. Mindkét gyógyszer egyébként biztonságosnak tűnik terhesség alatt, azonban adásukat a terhesség első trimeszterét követően fel kell függeszteni. A TNF-alfa-blokkolók kis koncentrációban megjelennek az anyatejben. Ezzel kapcsolatos negatív eseményt nem közöltek, azonban a kis esetszám és a kellő tapasztalat hiánya miatt a TNF-alfa-blokkoló adását a szoptatás alatt lehetőleg kerülni kell.
- 4. Készítményválasztás.** A két szer hatékonyságát vizsgáló összehasonlító tanulmány egyetlen indikációban sem történt. Az indikációk többségében bármelyik szer választható, az eltérő beadási mód, az allergiás anamnézis, megelőző infúziós reakció, a beteg és az orvos preferenciája dönthet ilyen esetben. A jelentősen eltérő klinikai tapasztalat és primer végpontú tanulmány hiányában fisztulázó CD-ben, vénás szteroidra refrakter UC-ben bélmentő kezelésként és pouchitisben infliximab az ajánlott elsőként választandó szer. Amennyiben az infliximab kezelést több mint hat hónapra megszakították, az infúziós reakció gyakorisága jelentősen fokozó-

dik, ezt mérlegelve adalimumab indítása alaposan megfontolandó. 2014-ben várhatóan hazánkban is elérhető lesz az infliximab biohasonló szer. IBD-ben a törzskönyvezés a reumatológiai indikációjú (RA, SPA) ekvivalenciatanulmányok diagnózisextrapolációjával történt. Bár a reumatológiai adatok nem csak hatékonyság, hanem immunogenitás és farmakokinetikai tekintetben is nagyfokú hasonlóságot mutatnak, az IBD kezelésével kapcsolatban egyáltalán nincsenek még adatok. Emiatt a biohasonló infliximab terápiával kezelt betegek egységes elvek szerinti dokumentációja, követése, külön regiszterben rögzítése feltétlenül indokoltnak tűnik. Nincs egységes álláspont, hogy kiket is kezeljünk biohasonló TNF-alfa-blokkolóval, de az originális szerrel már megkezdett kezelések esetén a finanszírozó által forszirozott váltás biohasonlóra szakmailag elfogadhatatlan és nem magyarázható. Új betegek kezelésének megkezdésekor a pénzügyi háttér ismeretében, amennyiben a klinikai tapasztalatok egyenértékűséget igazolnak IBD esetén is, az orvosnak mérlegelnie kell a kezelés típusának megválasztásakor a kedvezőbb árú készítmény elindítását.

### Az útmutató a következő szakmai ajánlásokra támaszkodott

- 1. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO):** The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; **4**: 28-62.
- 2. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO):** The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; **4**: 63-101.
- 3. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G:** Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; **6**: 991-1030.
- 4. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, Beaugerie L, Gomollón F, Häuser W, Herrlinger K, Oldenburg B, Panes J, Portela F, Rogler G, Stein J, Tilg H, Travis S, Lindsay JO; European Crohn's and Colitis Organisation.** Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013; **7**: 1-33.

5. **van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, Mahadevan U, Mackillop L, Dignass A; European Crohn's Colitis Organisation (ECCO):** European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; **4**: 493-510.
6. **D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quary A, Sands B, Sood A, Watermeyer G,**

**Lashner B, Lémann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S:** The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Bio-logical Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 199-212.

Levelező szerző: Dr. Molnár Tamás  
Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika  
6720 Szeged, Korányi fasor 8–10.  
E-mail: molnar.tamas@med.u-szeged.hu

# ÚJ LEHETŐSÉGEK A CYSTÁS FIBROSIS KEZELÉSÉBEN

Dr. Eggenhofer Judit

GYEMSZI-OGYI

**ÖSSZEFOGLALÁS:** *A cystás fibrosis a ritka betegségek egyik leggyakoribb kórképe. Az új terápiás lehetőségek elsősorban tüneti kezelést jelentenek. Ezek a légzőszervi elváltozások gyógyszerei. Újdonságot jelentenek az ún. membrane target compounds elnevezésű molekulák. Ezek a molekulák a kórkép kialakulását okozó génmutációt korrigálják.*

**Kulcsszavak:** *cystás fibrosis, ritka betegségek, CFTR fehérje,  $\Delta F508$  CFTR mutáció, G551D CFTR mutáció*

**Eggenhofer J: NEW POSSIBILITIES IN THE THERAPY OF CYSTIC FIBROSIS.**

**SUMMARY:** *The cystic fibrosis is one of the most frequent orphan diseases The new possibilities of the therapy are mainly symptomatic treatments. These are the drugs are acting on the respiratory system. The novelty molecules are the so-called „membrane target compounds”. These compounds correcting the CFTR mutations in CF.*

**Keywords:** *cystic fibrosis, orphan diseases, CFTR protein,  $\Delta F508$  CFTR mutation, G551D CFTR mutation*

*Magy Belorv Arch 2014; 67: 50–53.*

A cystás fibrosis az ún. ritka betegség közül az egyik leggyakoribb. A ritka betegségek<sup>2</sup> eredeti angol elnevezése az orphan betegségek. Bár a szó szerinti fordításban ezek lehetnének árvák is, de a magyar némenklátúra ezt a nevet nem használja. Az angol kifejezés magyar megfelelője a *ritka betegségek*, az idesorolt gyógyszerek az ún. orphan gyógyszerek, magyar elnevezéssel a *ritka betegségek gyógyszerei*.

## **Miért volt szükség egy ilyen gyógyszercsoport felállítására?**

A szakemberek és a szakmától távolabb állók előtt is jól ismert, hogy a gyógyszerkifejlesztés hosszú, szellemi és anyagi befektetést igénylő folyamat, amelyben a befektető gyógyszergyár joggal igényli, hogy befektetésének orvosi, tudományos sikere üzleti sikert is hordozzon. Ebben azonban csak akkor reménykedhet, ha a megcélzott kórkép vagy nagyszámú beteget érint, vagy krónikus, egy életen át tartó gyógyszeres kezelést igényel. Ennek ismeretében reálisnak tekinthető az a kérdés, hogy mi lesz azokkal a betegekkel, akiknek betegsége ritka, nem érint sokakat, és így a betegségre kifejlesztendő gyógyszer biztosan nem lesz sikeres „üzleti” vállalkozás, és éppen ezért nem is lesz olyan „vállalkozó”, aki ilyen betegségek kezelésére gyógyszert fejlesztene ki.

Annak érdekében, hogy a ritka betegségben szenvedő betegeknek is biztosított lehessen tudományos alapokra helyezett gyógyszeres terápia, 2000-ben, a

Londonban működő Európai Gyógyszerügynökségben (European Medicines Agency, EMA) megalakult a Committee for Orphan Medicinal Products, rövidítve a COMP, amely feladatául kapta a ritka betegségek kezelésére szánt gyógyszerek szakmai értékelését, illetve annak elbírálását, hogy a rendelkezésre álló dokumentáció alapján a szigorú előírások figyelembevételével javasolható-e az ún. orphan besorolás. A cystás fibrosis a szigorú előírásoknak megfelelően kapta meg az orphan besorolást.

## **Cystás fibrosis (CF)**

A cystás fibrosis az International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems szerint az endokrin, táplálkozási és metabolikus rendellenességek közé sorolt kórkép.<sup>7</sup> Andersen 1938-ban új kifejezést alkotva használta először a „pancreas cystás fibrosisa” elnevezést egy pancreaskárosodással járó esetre. Röviddel ezt követően váltak elfogadottá cystás fibrosiban a gyakran jelentkező, a tüdőt károsító súlyos folyamatok.<sup>1</sup>

A CF az életet veszélyeztető krónikus betegség. Genetikusan meghatározott kórkép. Kiváltója a Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) gén specifikus mutációja. CF-ben leggyakoribb a  $\Delta F508$  CFTR mutációja. Ez a CF-ben szenvedő betegek mintegy 66–70%-ában megjelenik. Ugyancsak említésre méltó a G551D CFTR mutációja is.<sup>4,5</sup>

*Elfogadott ritka betegség.* Az EMA előírásának megfelelően a ritka betegség besorolás egyik feltétele, hogy a kórkép gyakorisága, hivatalos megfogalmazás szerint prevalenciája nem haladja meg az 5/10 000 arányt, ami annyit jelent, hogy 10 000 EU-ban élő emberre vonatkoztatva maximálisan ötben fordulhat elő. A cystás fibrosis prevalenciája 0,7/10 000.

A kórkép számos szervet érinthet, a leggyakoribb tünet az érintett betegek mintegy 90%-ában jelentkező tüdőfolyamat. Ezek ismeretében természetes, hogy a CF gyógyszeres kezelésében a már forgalomban lévő vagy még kifejlesztés alatt álló készítmények elsősorban ezekre a tünetekre hatnak. A jövő gyógyszerei között azonban már található olyan fejlesztések is, amelyek a CF-et kiváltó génmutációt képesek befolyásolni.

### **Krónikus légzőszervi gyulladásos folyamatok**

CF-ben a leggyakoribb és legsúlyosabb tünetek a tüdőben kialakuló krónikussá váló bakteriális fertőzések. A CF-ben szenvedő újszülött csecsemőknél – annak ellenére, hogy születésükkor tüdőfunkciójuk még ép – a gyulladásos folyamat már a fertőzés kimutatása előtt megjelenik. A CFTR mutációja következtében a tüdőben a kloridion szekréciója és a nyák víztartalma csökken, aminek következtében a nyák szárazsá és sűrűvé válik. Az ilyen összetételű nyák a légutak átjárhatóságát rontja, és gyengíti a mucociliaris clearance-t. A tüdőben kialakult rendellenések révén a nyákban élő kórokozók a szomszédos epithelsejtekre folyamatos fertőzési lehetőséget jelentenek, neutrophilia alakul ki, a károsodott kloridszekréció az immunsejtekben hibás választ vált ki.

A tüdőben a krónikus gyulladásos folyamatok leggyakoribb kórokozói a *Pseudomonas aeruginosa*, a *Burkholderia cepacia* és az *Aspergillus*. Számos olyan antibakteriális hatású gyógyszer elfogadott a CF kezelésében, amelyeket önmagukban vagy kombinálva alkalmaznak. A CF kezelésére kifejlesztett gyógyszerek többsége a tüdőben zajló, az életet veszélyeztető gyulladásos folyamatokra hat.<sup>6</sup>

A továbbiakban leírt hatóanyagok – egy gyógyszer kivételével – kifejlesztés alatt állnak, tehát nem már elfogadott, forgalomban lévő gyógyszerek hatóanyagai.

### **A közelmúlt „újdonosságai”**

#### *Antibiotikum-kombináció*

CF-ben a tüdőben kialakuló krónikus gyulladásokra ható gyógyszerek többségükben antibiotikumok.

#### *Tobramicin + klaritromicin kombináció*

Két antibiotikum fix dóziszú kombinációja, amelynek alkalmazása a CF kezelésében újnak tekinthető. A kombináció egyik összetevője a tobramicin, az egyik leggyakoribb antibiotikum a CF kezelésére kialakított

orphan gyógyszerek között. Leggyakrabban inhalációs gyógyszerformában alkalmazzák. A kombináció másik antibiotikuma a makrolid klaritromicin. Speciális szerepet játszik a kombinációban. Antibakteriális aktivitása gyenge, de biofilmgátló hatása jelentős. A baktériumok egyik „védekező”-mechanizmusa a biofilmképzés. A biofilm a mikroorganizmusok felületén kialakuló összefüggő bevonatot képző sejtekből áll, amellyel magukat körülvéve kivédik az antibiotikumokkal való érintkezést. Ez tulajdonképpen a rezisztencia egyik formájának tekinthető. A két antibiotikum egyidejű alkalmazása valójában egy *speciális szinergizmus*, mivel itt nem a hatóanyagok farmakológiai hatása adódik össze vagy fokozódik, hanem a klaritromicinnek a biofilmre kifejtett hatása által a tobramicin érintkezhet a kórokozóval, és így a kombináció hatásos kezelést jelenthet a CF-ben szenvedő betegekben.

A tervek szerint a kombináció inhalációs gyógyszerformában kerül kifejlesztésre. Ez az alkalmazási mód a CF kezelésében – különösen antibiotikum-terápia esetén – igen gyakori. Az inhalációs gyógyszerforma számos terápiás előnnyel rendelkezik, de hátrányai is ismertek. Összességében az ún. benefit/risk vagy magyar kifejezéssel az előny/kockázat arány kedvező. Ennek az adagolási módnak az előnye, hogy a hatóanyag a gyomor-bél rendszert elkerülve közvetlenül éri el a terápiás hatás helyét, a tüdőt, ahol viszonylag magas koncentrációt ér el. Előnye még, hogy a bronchusokból igen kevés hatóanyag lép át a szisztémás keringésbe, és így kisebb lesz a szisztémás mellékhatások megjelenésének valószínűsége. Hátránya lehet viszont az, hogy számos hatóanyag a nyálkahártyákon lokális irritáló hatással rendelkezik. Ez a károsító hatás nemcsak orális alkalmazáskor a gyomor-bél rendszer nyálkahártyáján alakulhat ki, hanem ismert inhalációs alkalmazásnál a tüdő nyálkahártyáján is.

A makrolid antibiotikumoknál – elsősorban az eritromicin esetében – jól ismert ez a károsító hatás. A tervezett kombinációban a klaritromicin makrolid antibiotikum, így joggal feltételezhető, hogy a klaritromicin is rendelkezhet ezzel a hatással, különösen az ilyen jellegű hatásokra érzékenyebb bronchusnyálkahártyán. Mivel ez lenne az első klaritromicin hatóanyagot tartalmazó inhalációs gyógyszer, a jövő feladata lesz ennek a hatásnak a tisztázása emberen végzett klinikai vizsgálatokban.

#### *DHMTTP*

A DHMTTP makrolid antibiotikum. Az ugyancsak makrolid azitromicin közeli kémiai analógja. A molekulák 15 tagból álló laktongyűrűje szinte azonos szerkezetű, a gyűrűkhöz kapcsolódó cukormolekulák számában eltérés van. Bár kémiai szerkezetükben tehát csak csekély, de farmakológiai hatásukban jelentős különbség van. Érdekes módon az azitromicintól eltérően a DHMTTP antibakteriális hatással nem rendelkezik, de az azitromicinhez hasonlóan immunmodulátor és gyul-

ladásgátló hatása jelentős. Kedvezően befolyásolja a krónikus gyulladással járó folyamatokra jellemző neutrophiliát, a magas elasztázszintet. Gyulladásgátló, immunmodulátor hatásának köszönhetően csökkenti a citokintermelést és a neutrophil granulocytás infiltrációt.

### *Nitrogén monoxid (NO)*

A NO antibakteriális és értágító hatással rendelkező gáz. Gyógyszerként történő alkalmazása nem számít újdonságnak, ugyanis a pulmonalis arteriális hipertónia kezelésében már régóta elfogadott. Újdonságnak tekinthető az elképzelés, hogy hatásos lehet CF-ben is. Nem klinikai vizsgálatokban igazolt gyulladásgátló hatása új hatásmechanizmust jelent. Átjutva a kórokozók sejt falán, sejtthálát okoz. A CF kezelésében kifejtett kedvező hatását elősegítheti, hogy a biofilmbe zárt *Pseudomonas aeruginosa* érzékeny a NO-ra. Alkalmazhatóságát nehezíti – de remélhetően nem akadályozza meg –, hogy tárolásához és alkalmazásához speciális felszerelés szükséges. Képzett szakemberek segítségével a kezelt betegek – elsősorban gyógyszerbiztonsági szempontból – szoros és folyamatos ellenőrzést igényelnek. A NO gáz a szervezetben rövid idő alatt nitrogén-dioxiddá oxidálódik. A leggyakoribb mellékhatás pedig a methaemoglobinaemia. A gyógyszerbiztonsági vizsgálatok feladata ennek követése.

### *Alfa-1-proteázgátló*

Az alfa-1-proteináz-inhibitor elnevezésű potenciális hatóanyag proteáz/antiproteáz egyensúlyra ható vegyület. CF-ben a fiziológiás proteáz/antiproteáz egyensúly felborul. A proteázok kerülnek túlsúlyba. A tüdőben kialakuló magas neutrophil elasztáz koncentráció is ezt támasztja alá. Logikusnak tekinthető az elképzelés, hogy egy proteázgátló alkalmas lehet a felborult egyensúly helyreállítására, de legalább javítására. Az alfa-1-proteázgátló jelentős fiziológiás szerinproteáz inhibitor. Vizsgálatok igazolják, hogy képes a károsodott proteázegyensúlyt korrigálni. Hatását fokozza, hogy csökkenti a *Pseudomonas aeruginosa* szintet.

### *Membrane target compounds*

Amint már említésre került, a CF genetikailag kódolt kórkép. Kiváltója a Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) gén specifikus mutációja. A CFTR több ezer mutációja ismert. Ezek öt osztályba sorolhatók. A mutációk pontos száma a szakirodalomban eltérő. Találkozhatunk 1500-zal, de 9000 fölötti számot is közöltek. A CFTR gén szabályozza a verejték, az emésztőnedvek és a nyák összetételét, a klorid- és a nátriumionoknak az epithelsejtek membránján át történő mozgását. CF-ben a leggyakoribb a  $\Delta F508$  CFTR mutációja. Ez a CF-ben szenvedő betegek mintegy 66–70, egyes adatok szerint 90%-ában megjelenik. A CF szempontjából ugyancsak említésre

mélto a G551D CFTR mutációja is. A sejten belül az endoplazmás retikulumból a  $\Delta F508$  CFTR fokozatosan éri el a sejtmembránt, ahol kedvezően befolyásolja annak stabilitását és az ionkapuk működését. Mutáció esetén a  $\Delta F508$  CFTR a sejten belül az endoplazmás retikulumból kilépve nem éri el a sejtmembránt, a G551D CFTR pedig ugyan eljut a sejtmembránig, de ott nem befolyásolja a kloridion mozgását.

Az összes mutáció a kloridion szekrécióját befolyásolja, ami a légúti folyadékból fokozott nátriumion- és vízabszorpciót vált ki. Ennek következménye a sűrű, száraz nyák képződése, ami kiváló táptalaj lehet a kórokozók számára és a gyulladással járó folyamatok megjelenését támogatja. Az ilyen állományú nyáktól az érintett betegek igen nehezen szabadulnak meg. A kórkép kezelésében ezért foglalnak el fontos helyet a mukolitikumok is.

Az elfogadott terápia, a forgalomban lévő gyógyszerek – egy kivételével – tüneti kezelést biztosítanak a CF-ben szenvedő betegek számára. Ez mondható el a kifejlesztés alatt álló termékek nagy részéről is, azonban, mint minden kórképre vonatkozóan, itt is nagy az igény célzott, oki terápiát biztosító gyógyszerekre.

Örömmel fogadhatóak azok a „próbálkozások”, amelyek a CF-et okozó génmutációkat megcélzó vegyületek kifejlesztését jelentik. Ezek természetesen nem szüntetik meg a genetikailag kódolt mutációkat, hanem csak megkísérik az azok által kiváltott negatív hatások csökkentését. Ezek neve a szakirodalomban a *membrane target compounds*. Az idesorolható vegyületek a két leggyakoribb, a  $\Delta F508$  CFTR és a G551D CFTR – mutációt célozzák meg. Ezek lehetnek vagy korrektorok vagy potenciátorok.

### *VX-809*

A VX-809 szelektív és hatásos  $\Delta F508$  CFTR *korrektor*. Szelektivitását igazolja, hogy a vizsgálatokban 38 egyéb fehérjét nem befolyásolt. A VX-809 hatásmechanizmusából kiemelendő az az igen fontos és meghatározó hatás, hogy a sejten belül fokozza  $\Delta F508$  CFTR endoplazmás retikulumból történő sejten belüli mozgását, megcélzva a sejt felületet, ép kloridionkapu működést kiváltva. CF-ben szenvedő donortól nyert, tehát a mutációt hordozó  $\Delta F508$  CFTR gént tartalmazó epithelsejtenyészetben a VX-809 növelte a kloridion szekrécióját. Ezzel feltehetően normalizálódhat a légúti szekréció, illetve megelőzhető a további tüdőkárosodás, tehát a rendellenes nyák képződése, a fertőzés, a gyulladás.

### *VX-770*

A VX-770 *potenciátor*. Pontos és részletes hatásmechanizmusa még nem teljesen ismert. Elsősorban a G551D CFTR mutációt korrigálja. A mutáció fennállása esetén, a sejten belül a G551D CFTR az endoplazmás retikulumból kilépve ugyan eléri a sejt felületet, de ott a kloridion mozgását nem tudja befolyásolni. A VX-770 a CF-

ben fennálló G551D CFTR mutációban elsősorban a kloridion-csatorna aktivitását fokozza. Kiemelendő, hogy ez az egyetlen a *membrane target compounds* vegyületek közül, amely centrális eljárással törzskönyvezett, forgalomban lévő orphan készítmény.

A forgalomban lévő készítmény neve: *Kalydeco (ivacaftor) 150 mg filmtabletta*. Elfogadott, hivatalos terápiás javallata: a Kalydeco a cystás fibrosis kezelésére javallt olyan 6 éves és idősebb betegeknél, akik a CFTR génen G551D mutációval rendelkeznek.<sup>3</sup>

Hatásmechanizmusát kutató további, széles körű vizsgálatai folyamatban vannak.

### *2'-O-metil-RNS-analóg*

A kifejlesztés korai szakaszában lévő RNS-analóg, oligonukleotid. Elsősorban a  $\Delta F508$  CFTR mutációban lehet hatásos. A vizsgálati eredmények szerint molekuláris szinten állítja helyre a CFTR-t, egészséges funkciójú CFTR-t hoz létre.

### **Összegzés**

Az egyes „új lehetőségek” értékelésekor magától értetődő az a kérdés, hogy ezek valójában hordoznak-e

újdonosságokat? Szigorúbban fogalmazva forradalmasítják-e a CF gyógyszeres kezelését? A válasz az, hogy még nem. De a jövő biztató, mivel a tüneti kezelésben már tapasztalható előrehaladás. De a legfontosabb siker az, hogy CFTR mutációt korrigáló hatás ma már a kutatások fontos és kiemelt céljává vált.

### **Irodalom**

1. **Andersen D:** Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathologic study. *Am J Dis Child* 1938; **56:** 344–399.
2. **Eggenhofer J:** Orphanok, de mégsem árvák. Ritka betegségek gyógyszerei. 2010. *Magy Belorv Arch* 2010; **63:** 261-266.
3. Kalydeco 150 mg filmtabletta: Alkalmazási előírat.
4. **Quinton PM:** Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev* 1999; **79 (1 Suppl):** S3-S22.
5. **Riordan JR, Rommens JM:** Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; **245:** 1066-1073.
6. **Rogers GB, Carroll MP:** Bacterial activity in cystic fibrosis lung infections. *Respir Res* 2005; **6:** 49.
7. WHO/CF/HGN/OO.2/

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit  
GYEMSZI-OGYI  
1054 Budapest, Zrínyi utca 3.  
E-mail: eggenhofer.judit@gyemszi.hu

# XIV. GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ KONFERENCIA

Az Orvostudományi Egyetemek, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság  
és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium támogatásával

Budapest, 2014. február 14-15.

Konferencia helyszíne: **Marriott Hotel, Budapest**  
1052 Budapest, Apáczai Csere János u. 4.

A Konferencia elnöke: **Dr. Tulassay Zsolt**  
akadémikus, egyetemi tanár

**Tudományos információ:**  
**Dr. Herszényi László**  
egyetemi docens  
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar  
II. Sz. Belgyógyászati Klinika  
H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
266-0120, fax: 266-4616  
e-mail: [herszenyi.laszlo@gmail.com](mailto:herszenyi.laszlo@gmail.com)

A továbbképzés tudományos bizottsága:  
**Dr. Altorjay István**  
**Dr. Herszényi László**  
**Dr. Hunyady Béla**  
**Dr. Tulassay Zsolt**  
**Dr. Vincze Áron**  
**Dr. Wittmann Tibor**

**Szervezési információ:**  
**Bagdi Károly** ügyvezető igazgató  
Convention Budapest Kft.  
H-1461 Budapest, Pf.: 11.  
Tel: 299-0184, -85, -86  
[kbagdi@convention.hu](mailto:kbagdi@convention.hu)

## PROGRAM

2014. február 14. péntek

08.00–08.45 Regisztráció

08.45–09.00 Megnyitó

09.00–11.00 **I. SZIMPÓZIUM**  
Üléselnök: **Banai János, Juhász Márk**

1. D-vitamin és az emésztőrendszer  
Előadó: Székely Hajnal

2. Coeliakia: klinikai és patológiai áttekintés  
Előadó: Banai János

3. Coeliakia, a mikroszkópos colitis és az IBD összefüggése  
Előadó: Juhász Márk

4. A vékonybél baktérium-túlnövekedése: okok és tennivalók  
Előadó: Vincze Áron



5. Probiotikumok az emésztőrendszer betegségeiben

Előadó: Müllner Katalin

6. Cysticus fibrosis: a kezelés új lehetőségei

Előadó: Eggenhofer Judit

**11.00–11.30 Kávészünet**

**11.30–13.00 II. SZIMPÓZIUM**  
**Üléselnök: Molnár Tamás**

1. Az IBD biológiai kezelése során kialakult oppurtunista fertőzések

Előadó: Lakatos P. László

2. Biológiai kezelés terhességben és gyermekágyban

Előadó: Molnár Tamás

3. A biológiai kezelés bőrgyógyászati szövődményei

Előadó: Mihály Emese

4. A székletinkontinencia kezelése

Előadó: Csatár Éva

**13.00–14.00 Ebédészünet**

**14.00–15.45 III. SZIMPÓZIUM**  
**Üléselnök: Altorjay István, Wittmann Tibor**

1. A savas zseb: a GERD kezelésének újabb célpontja

Előadó: Herszényi László

2. Vastagbélrák és a biológiai kezelés

Előadó: Dank Magdolna

3. Statinkezelés és az emésztőrendszer daganatai

Előadó: Gasztonyi Beáta

4. A vastagbélrák vitatott kockázati tényezői

Előadó: Altorjay István

5. Octreotid és az emésztőrendszer: 25 év tapasztalatai

Előadó: Tulassay Zsolt

**15.45–16.00 Kávészünet**

**16.00–18.00 IV. SZIMPÓZIUM**  
**Emésztőrendszeri endoszkópia – 2014**  
**Üléselnök: Gyökeres Tibor, Rácz István**

1. Az emésztőrendszeri endoszkópia jelene és jövője

Előadó: Szepes Attila

2. A minőségi képzés szükségessége

Előadó: Madácsy László

3. A NICE osztályozás

Előadó: Herszényi László

4. NBI alkalmazása az emésztőrendszeri endoszkópiában: esetbemutatók

Előadó: Mihály Emese, Rácz István

2014. február 15. szombat

09.00–11.15

**V. SZIMPÓZIUM**

**Üléselnök: Szalay Ferenc, Tornai István**

1. Szemléletváltozás a hepatológiában

Előadó: Baffy György

2. A gócos májbetegségek kórisméje

Előadó: Székely György

3. NAFLD és az osteoporosis

Előadó: Tornai István

4. Primer sclerotizáló cholangitis: kórisme, kórjóslat, kezelés

Előadó: Takács Tamás

5. A hepatitis C kezelésének újabb szempontjai

Előadó: Szalay Ferenc

6. Az idült pancreatitis kezelésének kihívásai

Előadó: Czákó László

7. Hasnyálmirigy rákelőző állapotai

Előadó: Szmola Richárd

11.15–11.45

**Kávészünet**

11.45–12.45

**VI. SZIMPÓZIUM**

**Üléselnök: Takács Tamás, Nagy Ferenc**

1. A szükséges és a felesleges kolonoszkópia IBD-ben

Előadó: Bene László

2. Gyakori hibák az IBD kezelésében

Előadó: Nagy Ferenc

3. A gyulladásos bélbetegségek és az étrend: tényeken alapuló megközelítés

Előadó: Miheller Pál

12.45–13.45

**VII. SZIMPÓZIUM**

**Üléselnök: Herszényi László, Tulassay Zsolt**

1. Peptikus fekély: a maradék 25%

Előadó: Rác István

2. PPI mellékhatásai: tények és fikciók

Előadó: Bajor Judit

3. A GERD kezelése a mindennapi gyakorlatban

Előadó: Kalabay László

4. Barrett-nyelőcső – 2014

Előadó: Rosztóczy András

13.45

**Tesztírás**

14.00

**A konferencia zárása, ebéd**

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ újdon­sága

Az internetről áradó legfrissebb tudományos információk birtokában jogos lehet a kérdés, hogy szükség van-e még magyar nyelvű, magyar szerzők által írt összefoglaló munkákra. A biztos választ nem tudom. De szerkesztőként vállalkoztunk arra, hogy kötetbe rendezzük mindazt, amit a hazai, pancreasszal foglalkozó szakemberek tudnak erről a témáról. „Magyar táj, magyar ecsettel”. A hasnyálmirigy ugyan nem ismer határokat, és az egyes kórképek mindenütt ugyanazt a problémát jelentik – mégis, abban bízunk, hogy a magyar nyelven olvasható, személyesen ismert kollégák tollából származó fejezeteket talán szívesebben olvassák a fiatal klinikusok és szakorvosjelöltek. Nagyon sok szakember több hónapos munkáját tartalmazza ez a kötet. Őszintén reméljük, hogy fáradozásuk nem volt hiábavaló...

Oláh Attila és Pap Ákos

Ára: 7800 Ft

Terjedelem: 468 oldal

Méret: 202 x 285 mm

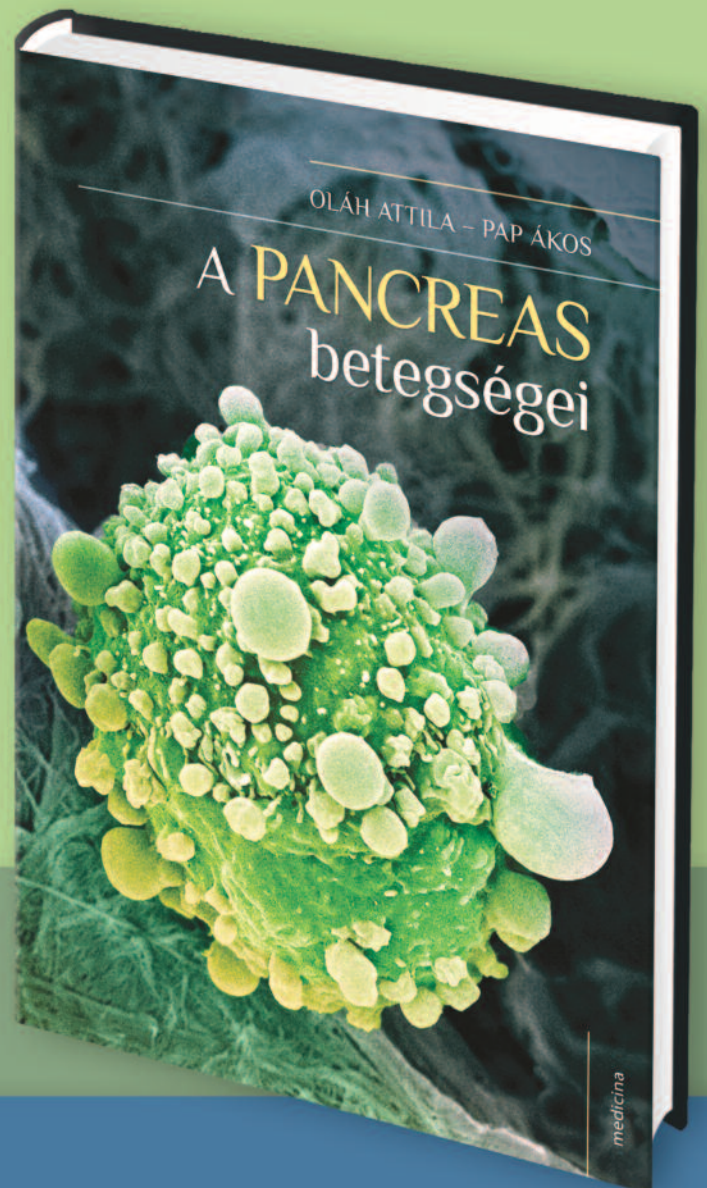


medicina

**Medicina Könyvkiadó Zrt.**

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

tel.: 36(1)312-2650



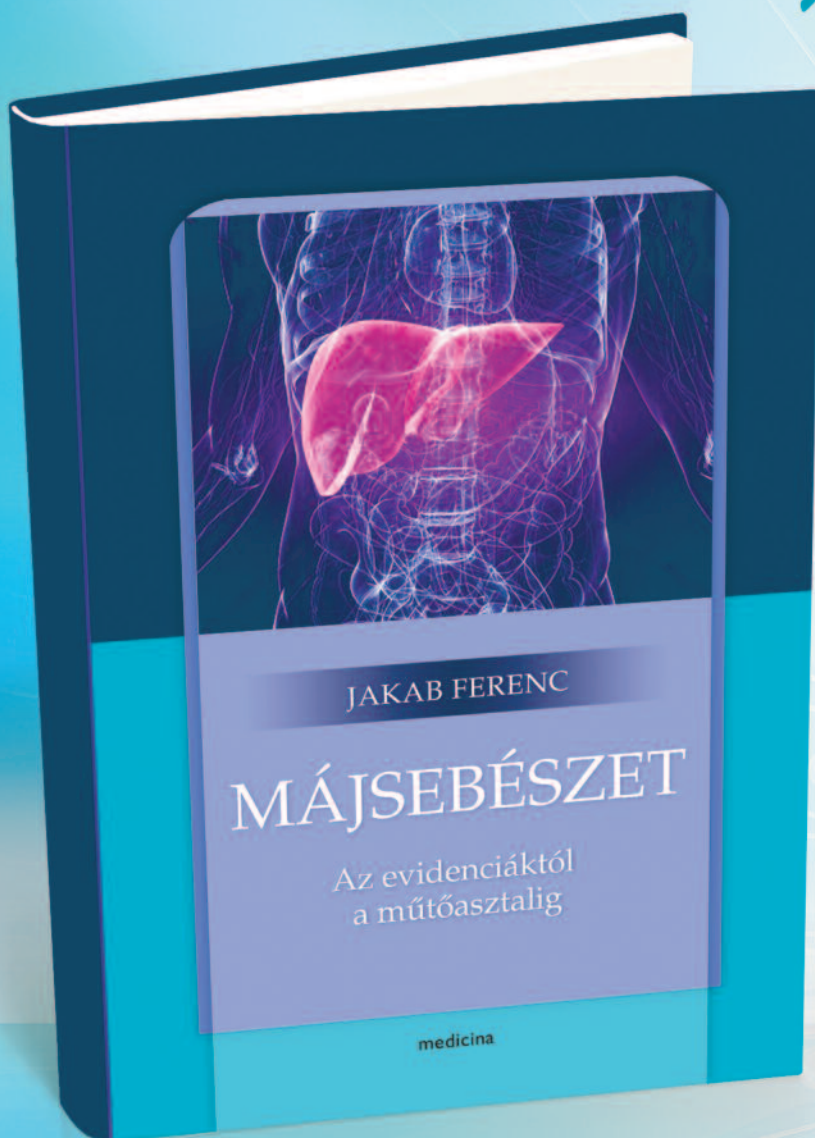
Keresse könyveinket a honlapunkon • [www.medicina-kiado.hu](http://www.medicina-kiado.hu)  
valamint márkaboltjainkban

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618 • 1091 **Budapest**, Üllői út 89/C. tel.: 36(1)216 0596

1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931 • 4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855

7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720 • 6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



## Tartalmából

1. A májsebészet története
2. Májsebészeti anatómia és patofiziológia
3. A sebészi szempontból szükséges kivizsgálás
4. A májbetegségek sebészi aspektusból, előfordulás, természetes lefolyás
5. A máj műtéttana
6. A laparoszko-pos májsebészet
7. A májáltétek sebészete
8. Májreszekció az epeutak és az epehólyag rosszindulatú daganatai miatt
9. Májtranszplantáció
10. Kemoembolizáció
11. Szövődmények a májsebészetben és kezelésük
12. A bizonyítékokon alapuló sebészet

Ára: 5400 Ft

Terjedelem: 204 oldal

Méret: 202 x 285 mm



Keresse könyveinket a honlapunkon [www.medicina-kiado.hu](http://www.medicina-kiado.hu)  
valamint **márkaboltojainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618

1091 **Budapest**, Üllői út 89/C. tel.: 36(1)216 0596

1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931

4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855

7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720

6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418