

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



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**

DR. MIHÁLY EMESE DR. PRINZ GYULA DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ DR. TULASSAY ZSOLT	61	SZAKMAI KOLLÉGIUMI AJÁNLÁS A HASMENÉS (DIARRHOEA) KÓRISMÉJÉNEK ÉS KEZELÉSÉNEK IRÁNYVONALAI A GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZAKMAI KOLLÉGIUM ÁLLÁSFOGLALÁSA
DR. BAFFY GYÖRGY DR. DERDÁK ZOLTÁN	67	ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK AZ ELHÍZÁS ÉS AZ ELSŐDLEGES MÁJRÁK: EGY KAPCSOLAT ANATÓMIÁJA
DR. GECSE KRISZTINA BARBARA DR. LAKATOS PÉTER LÁSZLÓ	79	BIOHASONLÓK A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN: TÁGULÓ HORIZONT
DR. NAGY VIKTOR	84	FÉL ÉV ALATT HÁROM ÚJ HYPERTONIA VEZÉRFONAL – „EGY AJÁNLÁS MIND FELETT?”
DR. BAJOR JUDIT	93	GLUTÉNSZENZITIVITÁS, AZ ÚJ GLUTÉNASSZOCIÁLT KÓRKÉP
DR. KOCSIS DOROTTYA DR. TÓTH ZSUZSANNA DR. CSONTOS ÁGNES ANNA DR. MIHELLER PÁL DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ DR. TULASSAY ZSOLT DR. JUHÁSZ MÁRK	97	KAPCSOLÓDÁSI PONTOK A COELIAKIA, A MIKROSZKÓPOS COLITIS ÉS A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉG PATOGENEZISÉBEN ÉS KLINIKUMÁBAN
DR. ARATÓ ANDRÁS	102	A NORMÁLIS INTESTINALIS FLÓRA VÁLTOZÁSAI GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN

- DR. VINCZE ÁRON 108 A VÉKONYBÉL BAKTÉRIUM-
TÚLNÖVEKEDÉSE: OKOK ÉS TENNIVALÓK
- BESZÁMOLÓK, ELŐZETES PROGRAMOK**
- DR. LIPPAI DÓRA 113 XIV. GASZTROENTEROLÓGIAI
TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAM
- DR. LAKATOS LÁSZLÓ 114 A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI
TÁRSASÁG COLON SZEKCIÓJÁNAK
2014. MÁRCIUS 7-8-ÁN
BALATONALMÁDIBAN TARTOTT
VÁNDORGYŰLÉSE
- DR. MÜLLER KATALIN 116 FIGYEGAMU (FIATAL GYERMEK-
ESZTER GASZTROENTEROLÓGUSOK
DR. DEZSŐFI ANTAL MUNKACSOPORTJA) RENDEZVÉNY
DR. GÁRDOS LÁSZLÓ SZAKMAI ÖSSZEFOGLALÓJA
DR. VANNAY ÁDÁM
DR. VERES GÁBOR
- 118 A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG
FELHÍVÁSA
- 119 A MAGYAR THROMBOSIS ÉS HAEMOSTASIS
TÁRSASÁG XII. ORSZÁGOS KONGRESSZUSA
- 120 A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG
45. NAGYGYŰLÉSE

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Arató András

Egyetemi tanár, az MTA doktora, 1977-től dolgozik a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinikáján. Klinikai munkáját a gyermekgyógyászat és a gyermekgasztroenterológia területén végzi. Kutatásai elsősorban az immunmediált bélbetegségek patomechanizmusának felderítésére irányulnak. Témavezetése mellett heten szereztek PhD fokozatot. Az ESPGHAN Council tagja volt 2005 és 2009 között. A Magyar Gyermekgasztroenterológiai Társaság elnöke volt 2005 és 2013 között.

Dr. Bajor Judit

1993-ban végzett a Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán. Végzést követően a Baranya Megyei Kórház Gasztroenterológiai Osztályán dolgozott, belgyógyász szakvizsgát 1999-ben, gasztroenterológia szakvizsgát 2003-ban tett. 2010. januártól 2012. júniusig a Pécsi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika Általános Belgyógyászati Osztályát vezette, jelenleg a Gasztroenterológiai Osztály főorvosa. Fő érdeklődési területe a vékonybél betegségei és a coeliakia. A Fialat Gasztroenterológusok Munkacsoportjának alapítója, tiszteletbeli elnöke, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának vezetőségi tagja.

Dr. Baffy György

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

Dr. Gecse Krisztina

Orvosi diplomáját 2004-ben, angol-magyar orvosi szakfordítói diplomáját 2003-ban szerezte a Szegedi Tudományegyetemen. 2004 és 2013 között a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikájának, jelenleg a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa. 2009-ben belgyógyász, majd 2012-ben gasztroenterológia szakvizsgát tett. PhD fokozatát a szerin-proteázok és a bélpermeabilitás szerepének gyulladásoos bélbetegségekben és irritábilis bél szindrómában végzett vizsgálataiban elért eredményei alapján szerezte 2012-ben. 2008-ban Ray Clouse-díjat nyert az év legjobbának ítélte „Funkcionális Gasztroenterológia és Motilitás” témakörben megjelent cikkével. 2012-2013-ban a Robarts Research Institute és az Academic Medical Centre IBD ösztöndíjasa volt Amszterdamban.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bel1.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. De Chátel 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)

Jaroslav Regula (Vársó)

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 Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2014

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írás és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagoknak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

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

dr. Kocsis Dorottya

Orvosi diplomáját a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán szerezte 2013-ban, *summa cum laude* minősítéssel. 2013 szeptemberétől a Semmelweis Egyetem Doktori Iskola – Klinikai orvostudományok, Gasztroenterológia programjának ösztöndíjas doktorandusz hallgatója. Kutatási témája a Coeliakia, mint szisztémás kórkép vizsgálata felnőtt coeliakiás centrumban. Témavezetője dr. Juhász Márk PhD, akinek vezetésével az egyetem alatt három évig Tudományos Diákköri munkát végzett. 2012-ben a Semmelweis Egyetem Orvos-, Fogorvos- és Gyógyszerésztudományi Diákköri Konferencia Gasztroenterológia szekciójában I. helyezést ért el. Delegáltként részt vehetett a XXXI. Országos Tudományos Diákköri Konferencián. Előadóként vett részt a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Fiala Gasztroenterológusok Munkacsoportjának konferenciáin. Lisztérzékenység témában jelent meg közleménye az Orvosi Hetilapban, a Metabolizmus című folyóiratban és az *European Journal of Internal Medicine*-ben.

Dr. Mihály Emese

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

Dr. Nagy Viktor

Orvosi pályáját 1978-ban kezdte a Károlyi Kórház II. (Kardiológiai) Belgyógyászati Osztályán. Belgyógyász és kardiológiai szakvizsgát követően, 1996 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján. Tagja a Magyar Kardiológusok Társasága Tanácsadó Testületének, vezeti a Társaság Gyógyszerterápiás Munkacsoportját. Európai Kardiológus Diplomával rendelkezik. Az Orvosi Hetilap, a *Cardiologia Hungarica* és a *Granum* szerkesztője.

Dr. Vincze Áron

1988-ban szerzett orvosi diplomát a Pécsi Orvostudományi Egyetemen „cum laude” minősítéssel. A végzést követően Pécsen az I. Sz. Belgyógyászati Klinikán kezdett el dolgozni. 1993-ban belgyógyászati szakvizsgát, 1998-ban gasztroenterológiai szakvizsgát szerzett. 1998-ban védte meg „A gasztroduodenális mukóza károsodás és regeneráció vizsgálata állatkísérletes modellekben: A defenzív oldal jelentősége” című PhD disszertációját. 2009-ben habilitált a Pécsi Tudományegyetemen. 1994-től 2,5 évet töltött az Egyesült Államokban (Boston, MA és Long Beach, CA) kutatói ösztöndíjasként ahol az emésztőrendszer fekélyeinek gyógyulási mechanizmusait kutatta. 2003-tól 4,5 évig az Egyesült Arab Emírségek legnagyobb állami kórházában (Tawam Hospital) dolgozott gasztroenterológus konzultánsként. 2008-tól egyetemi docens, a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján a Gasztroenterológiai Osztály és Munkacsoport vezetője. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségének tagja, 2011-től az újjáalakult Szakmai Kollégium Gasztroenterológiai és Hepatológiai Tanácsának tagja. Főbb érdeklődési területei a gasztrointesztinális endoszkópia, epeúti endoszkópia (ERCP), gyulladásoos bélbetegségek, májbetegségek, fekélybetegség.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2014/3. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Szmola Richard és munkatársai: A hasnyálmirigy premalignus kórképei

Tornai István: Nem alkoholos zsírmáj és az osteoporosis kapcsolata

Müllner Katalin és munkatársai: Diéta és étrend-kiegészítők alkalmazása gyulladásoos bélbetegségekben

Rosztóczy András és munkatársai: Barrett update – 2014

Hersényi László: Új kezelési próbálkozások gyulladásoos bélbetegségekben

Székely György: Gócos májbetegségek elkülönítő kórisméje, az ultrahangvizsgálat szerepe

Mihály Emese és munkatársai: A vakbél lipomája. Esetismertetés

Eggenhofer Judit: Linaklotid-guanilat-cikláz-C-antagonista. Az irritábilis bél szindróma új gyógyszere

A HASMENÉS (DIARRHOEA) KÓRISMÉJÉNEK ÉS KEZELÉSÉNEK IRÁNYVONALAI

A Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása

Dr. Mihály Emese⁽¹⁾, Dr. Prinz Gyula⁽²⁾, Dr. Herszényi László⁽¹⁾, Dr. Tulassay Zsolt^(1,3)

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

(2) Egyesített Szent István és Szent László Kórház – Rendelőintézet I. Sz. Belgyógyászati Osztály, Budapest

(3) MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: *A hasmenés kórisméje és kezelésének meghatározása összetett feladat. A szerzők a heveny és idült hasmenés kóreredetével és kezelésével kapcsolatos ismeretek vázlatát foglalják össze. A hasmenés három feltétel teljesülése esetén állapítható meg. Az osztályozás különböző szempontok alapján történhet, figyelembe kell venni a tünetek időtartamát, kialakulásának módját és keletkezésének okait. A heveny hasmenések 90%-át fertőzések okozzák, amelyek három fő klinikai tünetcsoportban nyilvánulnak meg. Idültté válik a hasmenés, ha a tünetek négy hétnél hosszabb ideig tartanak. A funkcionális és organikus eredetű hasmenés elkülönítésében a kórelőzményen kívül számos laboratóriumi és képalkotó eljárás nyújthat segítséget. Az elkülönítő kórismében számos folyamatábra alkalmazható, amelynek vázlatait a közlemény bemutatja. A részletes vizsgálati lehetőségek ellenére az idült hasmenés miatt vizsgált betegek 5%-ában a kórisme felderítetlen marad.*

Kulcsszavak: *a hasmenés osztályozása, kóreredet, heveny hasmenés, fertőzőes eredetű hasmenés, idült hasmenés, a hasmenés elkülönítő kórisméje*

Mihály E, Prinz Gy, Herszényi L, Tulassay Zs: GUIDELINE FOR EVALUATION AND TREATMENT OF DIARRHOEA

SUMMARY: *The determination of the etiology and treatment of diarrhea is a complex task. The authors summarize in outline the knowledge about etiology and treatment of the acute and chronic diarrhea. The diarrhea can be diagnosed if three conditions exist. The classification can be made on the basis of different criteria, considering the duration of symptoms, ways and reasons of formation. Ninety percent of acute diarrhea is caused by infections and are manifested in three major groups of clinical signs. If the symptoms last longer than four weeks, the diarrhea becomes chronic. In differentiation of functional diarrhea from organic origin a number of laboratory and imaging techniques may help, besides medical history. A number of working diagrams can be used in the differential diagnosis, drafts are shown in the publication. Despite extensive testing possibilities, in 5% of patients with chronic diarrhea the diagnosis remains obscure.*

Keywords: *diarrhea classification, etiology, acute diarrhea, infectious diarrhea, chronic diarrhea, differential diagnosis of diarrhea*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 61–66.

A hasmenés a normálistól eltérő székürítés, amelynek kórisméje három feltétel teljesülése esetén állapítható meg: a széklet állaga (I.) laza vagy folyékony, tömege (II.) naponta meghaladja a 300 g-ot, és (III.) naponta háromnál több alkalommal jelentkezik.

Az emésztőrendszer folyadékforgalma jelentős. Az elfogyasztott étel és folyadék, valamint az emésztőrendszerben megjelenő emésztőnedveknek a Treitzszalagot elérő napi mennyisége normálisan körülbelül 10 liter. A jejunumból 6, az ileumból 2,5 liter szívódik fel. A vastagbélbe naponta körülbelül 1,5 liter jut, ahonnan e mennyiség körülbelül 90%-a visszaszívó-

dik, és a széklettel csak mintegy 0,1 liter távozik. Ép körülmények esetén tehát az emésztőrendszer felső szakaszából a végbélbe jutva a folyadék mennyiségének 99%-a felszívódik. Ha a felszívódás akár csak 1%-kal is csökken, hasmenés alakul ki.

Osztályozás és a kialakulás módja

A hasmenést időtartama, kialakulásának módja és keletkezésének okai szerint osztályozhatjuk. A hasmenés kialakulásában különböző kóros folyamatok játszanak szerepet, amelyek gyakran egymással párhuz-

mosan is megnyilvánulhatnak. Ezek a következők lehetnek:

- a) A bélnyálkahártya cryptáiból fokozottá válik az elektrolit- és a **vízszekréció**, amelyet toxinok, gyulladáshoz vezető mediátorok, hormonok okoznak elsősorban, de műtét utáni állapotokban (béleltáplálás, sympathectomia, vagotomia) és anyagcsere-eltérések (diabetikus autonóm neuropathia) következtében is előfordulhatnak.
- b) A táplálékkal az emésztőrendszerbe kerülő **ozmotikus** anyagok hatására (nem felszívódó szénhidrátok, ozmotikus hashajtók stb.) nagy mennyiségű folyadék áramlik a bél lumenébe.
- c) A bélnyálkahártya **gyulladásos komponensű** folyamataiban [fertőzés, gyulladáshoz vezető bélbetegségek (IBD), ischaemiás colitis, diverticulitis, irradiációs colitis, carcinoma stb.] a fokozott szekréció, a károsodott felszívódás és a kóros motilitás egyaránt hasmenéshez vezethet.
- d) A **felszívódási zavar** különböző állapotokban a fokozott szekréció, az aktív ozmotikus hatás és a gyulladás eltérő mértékben ugyan, de együttesen hatva okozhat hasmenést.

Jellegzetes a különböző kórereditű hasmenés és az étkezés összefüggése. Az ozmotikus hasmenés étkezést követően alakul ki, az étel megvonása, az éhezés a tüneteket megszünteti. A szekretoros hasmenés független az étkezéstől és éhezéskor is jelentkezik.

A hasmenés kialakulásában különböző kórtani tényezők párhuzamosan is megjelenhetnek. Így például a vékonybél baktérium-túlnövekedése (sibo), szekréciós és ozmotikus módon, a Crohn-betegség pedig gyulladáshoz vezető és szekréciós mechanizmussal egyaránt okozhat hasmenést. A protonpumpagátló-szedéssel párhuzamosan kialakuló hasmenés sibo-val és mikrosporidiosisal is összefügg.

Epidemiológiai szempontból fontos az, hogy a hasmenés kockázata azonos környezetben lévőekben és azonos betegségben szenvedőkben is fokozódhat (*1. táblázat*). Az utazók hasmenése az idegen, szokatlan szociális és étkezési szokások és fertőzések következménye („travellers diarrhoea”). Kórházi környezetben nosocomialis hasmenések jelentkezésével kell számolni. A kórházban jelentkező hasmenés összefüggésben orvosi beavatkozásokkal, gyógyszeres kezeléssel. A társbetegségek következtében a betegek esendőbbé válnak, ezért a fertőzések gyakoribb előfordulásával kell számolnunk. Egyes körképekben különböző okok miatt, részben a kórház adottságai, részben a kezeléssel összefüggően (pl. kemoterápia, társuló betegségek, gyógyszer mellékhatás, csökkent védekezőképesség stb.) halmozottan fordulhat elő hasmenés.

1. táblázat. Azonos állapotú vagy kórelőzményű betegekben jelentkező hasmenés

Utazók hasmenése

- Baktériumfertőzések
- Protozoonfertőzések
- Trópusi sprue

Diabetesben szenvedők

- Megváltozott motilitás
- Társuló betegségek
 - Coeliakia
 - Pancreas exokrin funkciójának elégtelensége
 - Vékonybél baktérium-túlnövekedés (sibo)
- Gyógyszermellékhatás (acarbos, metformin)

AIDS betegek

- Opportunista fertőzések
 - Cryptosporidiosis
 - Cytomegalovirus-fertőzés
- Gyógyszermellékhatás
- Lymphoma

Hospitalizált betegek

- Gyógyszermellékhatás
- Clostridium difficile
- Ischaemiás colitis
- Tartós enterális táplálás

Akut hasmenés

A négy héten belül legtöbbször spontán, vagy tüneti kezeléssel megszűnő heveny hasmenést 90%-ban fertőzések okozzák. Az akut hasmenés fontosabb okait a

2. táblázat. A heveny hasmenés okai

Fertőzések

- Baktériumok
- Vírusok
- Férgek
- Protozoonok
- Gombák

Toxikus okok

- Baktériumtoxinek
- Mérgek, gyógyszerek

Táplálkozási okok

- Ételallergia, ételintolerancia
- Szorbital, mannitol

2. táblázat foglalja össze. A fertőzés okozta hasmenés három főbb klinikai tünetcsoportban nyilvánulhat meg: (1) heveny vízszerű, (2) véres-nyákos (dysentéria szindróma), ill. (3) perzisztáló hasmenés, amely felszívódási zavar tüneteivel is járhat. A heveny fertőzőes hasmenés legtöbbször 5–10 napon belül tüneti kezeléssel vagy spontán megszűnik. A perzisztáló hasmenés elhúzódó, 2-3 hétig is fennálló tünetekkel jár. A tünetcsoportok megjelenése a kórokok sokféleségét is mutatja, segít az empirikus kezelés módjának megválasztásában, amíg a mikrobiológiai kórisme megszületik. A három fő tünetcsoport azonban csak a főirányt

jelenti, a fertőzőes szindrómák között átfedések is megnyilvánulhatnak. A fertőzőes hasmenések jelentkezhetnek sporadikusan és halmozottan. A preformált toxint (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*) tartalmazó ételek elfogyasztását követően rövid lappangási idővel jelentkeznek heves hányás, vizes hasmenés. Az enteropathogének hosszabb lappangási idő (néhány óra–72 óra) után okoznak tüneteket. A salmonellosist láz, hányás, zöld színűvé váló széklet alapján, a campylobacteriosist véressé váló széklet és kifejezett hasi görcsök alapján lehet felismerni. A virális hasmenések halmozódása a téli hóna-

3. táblázat. A heveny fertőzőes hasmenés kórokl és jellege

Enteropathogének	Heveny vizes hasmenés	Dysentéria szindróma	Perszisztáló hasmenés
Vírusok			
Rotavirus	+	-	-
Enteralis adenovirus (40-es, 41-es típus)	+	-	-
Calicivirus	+	-	-
Astrovirus	+	-	-
Cytomegalovirus	+	+	+
Baktériumok			
<i>Vibrio cholerae</i> és egyéb vibriók	+	-	-
ETEC	+	-	-
EPEC	+	-	+
EAggEC	+	-	+
EIEC	+	+	-
EHEC	+	+	-
<i>Shigella</i> spp.	+	+	+
<i>Salmonella</i> spp.	+	+	+
<i>Campylobacter</i> spp.	+	+	+
<i>Yersinia enterocolitica</i>	+	+	+
<i>Clostridium difficile</i>	+	+	+
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	-	+	+
Protozoonok			
<i>Giardia intestinalis</i>	+	-	+
<i>Cryptosporidium parvum</i>	+	-	+
<i>Microsporidium</i>	+	-	+
<i>Isospora belli</i>	+	-	+
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	+	-	+
<i>Entamoeba histolytica</i>	+	+	+
<i>Balantidium coli</i>	+	+	+
Helminthek			
<i>Strongyloides stercoralis</i>	-	-	+
<i>Schistosoma</i> spp.	-	+	+

ETEC: enterotoxikus E. coli; EPEC: enteropathogen E. coli; EAggEC: enteroaggregatív E. coli; EIEC: enteroinvasív E. coli; EHEC: enterohaemorrhagiás E. coli

pokban jellegzetes. A gyakoribb enteropathogenek és a klinikai tünetcsoportok összefüggését a 3. táblázat foglalja össze.

Az emésztőrendszeri fertőzés okozta hasmenés a bél normális élettani folyamatainak döntően két jellegzetes változásával magyarázhatók: (1) elsősorban a vékonybélben a folyadék- és elektrolitszekréció megnövekedése, (2) felszívódásuk pedig csökken, amelyhez egyéb tápanyagok felszívódási zavara is társulhat.

A hasmenést okozó gyógyszereket és toxinokat a 4. táblázat szemlélteti.

4. táblázat. Hasmenést okozó gyógyszerek és toxinok

Savszekréció-gátlók (H2RA, PPI)
 Antacidák (Mg-tartalom)
 Antiarrhythmiaszerek (quinidin)
 Antibiotikumok
 Gyulladásgátló szerek (5-ASA, arany sók, NSAID)
 Antihypertenzív szerek (béta-adrenerg-receptor-blokkolók)
 Kemoterápiás szerek
 Antiretrovírus szerek
 Colchicin
 Nehézfémek
 Növényi anyagok
 Prostaglandinanalógok (misoprostol)
 Theophyllin
 Vitamin- és ásványi só pótló szerek

H2RA: hisztamin-2-receptor-blokkoló; PPI: protonpumpagátló;
 5-ASA: 5-amino-szalicilsav; NSAID: nem szteroid gyulladásgátló

A fertőzés okozta hasmenés jellegzetes tünetei a parancsoló székelési készlet (tenesmus), hasi görcs, láz, hányinger, hányás, esetleg nyálkás és véres széklet, fáradtság, exsiccosis, meteorismus, ízületi fájdalom. A heveny hasmenés kórereditének feltárásában a kórelőzmény, a vérkémiail és a székletvizsgálat, valamint az endoszkópia egyaránt alapvető jelentőségű.

A heveny hasmenés kezelésének főbb szempontjait az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat. A heveny hasmenés kezelése

A dehidráció megelőzése és kezelése
 Abszorbens → carbo activatus
 Nem bakteriális eredetű hasmenésben → loperamid
 Bakteriális eredet → bakteriológiai leletnek és antibiotikum-érzékenységgel megfelelően
 Clostridium difficile (súlyos esetben)
 - metronidazol 3 x 500 mg p. o. 14 napig
 - vancomycin 4 x 125 mg p. o. 7-14 napig
 - fidaxomicin 2 x 200 mg 10 napig

Idült hasmenés

Az idült hasmenés 4 hétnél hosszabb ideig tart. Az előzmények nélkül kialakuló hasmenés kezdetben hevenynek mutatkozik, és csak egy hónap után minősül krónikusnak. Az idült hasmenés leggyakoribb okait a 6. táblázat foglalja össze. Az idült hasmenés okának felderítése összetett feladat. A funkcionális és organikus eredetű hasmenés elkülönítésére a kórelőzmény lényeges adatokat nyújthat (7. táblázat).

6. táblázat. A krónikus hasmenés leggyakoribb okai

- Ozmotikus hasmenés
 - Ozmotikus laxatívumok
 - Szénhidrát-malabszorpció, laktázihiány
 - Sorbitol, mannitol
- Szekretoros hasmenés
 - Bakteriális toxinok
 - Ilealis epesav-malabszorpció: postcholecystectomiás szindróma
 - Vasculitis
- Motilitászavarok
 - Diabetikus neuropathia
 - Postvagotomiás állapotok
- Funkcionális bélbetegségek
 - Funkcionális hasmenés
 - IBS diarrhoea predomináns formája
- Endokrinopathiák
 - Hyperthyreosis
 - Addison-kór
 - VIP-oma, gastrinoma
 - Carcinoid tumor
- Gyomor-bél rendszer daganatai
 - coloncarcinoma
 - villosus adenoma
 - polyposis szindrómák
- Gyógyszerek és mérgek

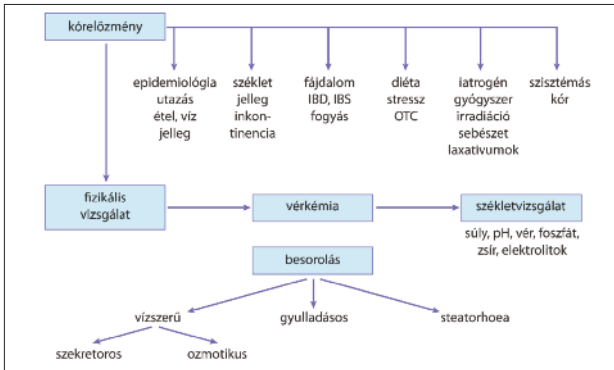
Számos szempontot és vizsgálati eredményt kell azonban figyelembe venni az idült hasmenés jellegének meghatározásában (1. ábra). Eltérő vizsgálati

7. táblázat. A kórelőzmény szerepe idült hasmenésben

Kórelőzmény	Funkcionális	Organikus
Időtartam	Éveken át, esetleg intermittáló	Néhány hét, hónap
Ritmus	Főképp reggel, illetve étkezés után	Éjjel, nappal
Testsúly	Állandó	Csökken
Széklet jellege	Pépes, folyékony, nyákos	Véres, gennyes, illetve zsírfény

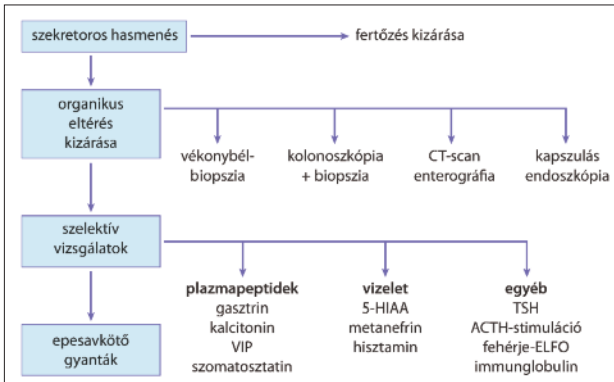
sorrendet kell követnünk a szekretoros (2. ábra), a ozmotikus (3. ábra), a gyulladással eredetű (4. ábra és 8. táblázat) és a zsírszéklet (5. ábra és 9. táblázat) okának tisztázásához. A hasmenés kórisméjének szempontjait vázlatosan a 10. táblázat mutatja be.

Az idült hasmenés befolyásolásában támogató, tüneti és a kiváltó okot megszüntető fajlagos kezelésre támaszkodhatunk. A támogató kezelés a következők: a hiányállapotok, a dehidráció, az elektrolitellé-



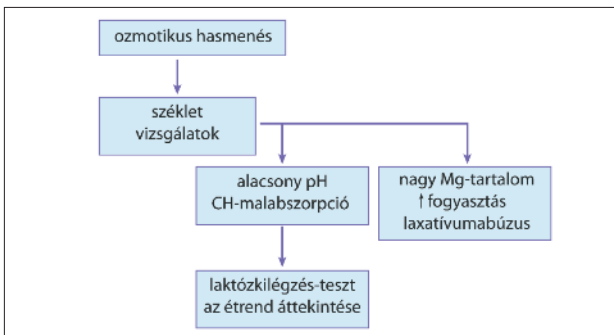
1. ábra. Az idült hasmenés kivizsgálása (Schiller nyomán⁴)

IBD: gyulladással bélbetegség; IBS: irritábilis bél szindróma;
OTC: over the counter: vény nélkül kapható gyógyszer



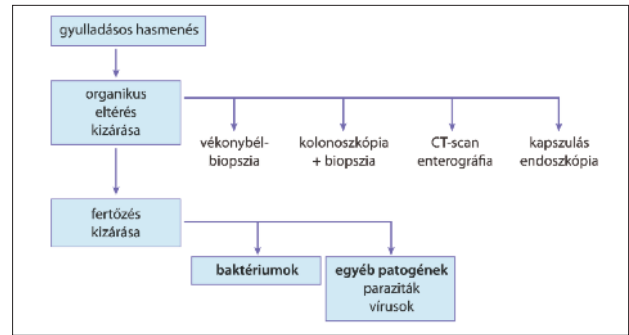
2. ábra. A szekretoros hasmenés kivizsgálása (Schiller nyomán⁴)

5-HIAA: 5-hidroxi-indolecetsav; VIP: vasoaktív intestinalis peptid



3. ábra. Az ozmotikus hasmenés kivizsgálása (Schiller nyomán⁴)

CH: szénhidrát; Mg: magnézium



4. ábra. A gyulladással hasmenés kivizsgálása (Schiller nyomán⁴)

8. táblázat. Gyulladással komponensű diarrhoea

Gyulladással bélbetegségek

- Colitis ulcerosa
- Crohn-betegség
- Ulceratív jejunoileitis

Diverticulitis

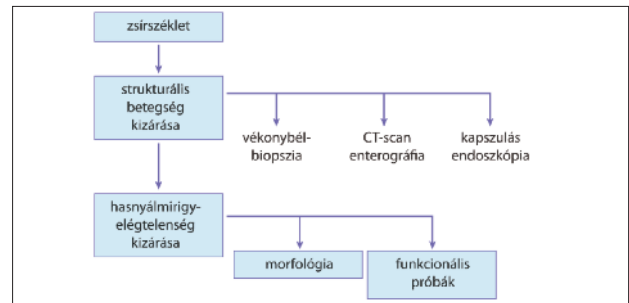
Fertőzések

Ischaemiás colitis

Radiációs colitis

Vastagbél-neoplasia

- Colocarcinoma
- Lymphoma



5. ábra. A zsírszéklet, steatorrhea kivizsgálása (Schiller nyomán⁴)

9. táblázat. Zsírszéklet, steatorrhea (fatty diarrhea)

Malabszorpció szindróma

- Coeliakia
- Whipple-kór
- Vékonybél baktérium-túlnövekedés (sibo)
- Rövidbél-szindróma

Maldigesziós szindróma

- Pancreas exokrin funkció elégtelenség
- Csökkent epesav-szekréció

rés megszüntetésére irányul. A tüneti kezelésben számos gyógyszer csoport jöhet szóba (11. táblázat). Az idült hasmenés fajlagos kezelése a kiváltó ok (6. táblázat) felderí-

10. táblázat. A hasmenés kóriszméjének vázlatos szempontjai

Kórelőzmény

- Családi előfordulás (pl. fertőzés)
- Utazás (pl. utazók hasmenése)
- Gyógyszerek (lásd 4. táblázat)
- Egyéb szervi tünetek (pl. IBD)
- Dyspepsiás tünetek (pl. funkcionális dyspepsia)
- Társbetegségek (pl. hyperthyreosis)
- Tenesmus (pl. colitis ulcerosa)
- Flush (carcinoid)
- Műtét (pl. rövidbél-szindróma)
- Orvosi kezelés (pl. irradiáció)
- Étrendi összefüggés (pl. coeliakia, laktózintolerancia)
- Testsúlycsökkenés (pl. coloncarcinoma)
- Zsírészéklet (pl. hasnyálmirigy-elégtelenség)
- Rectalis vérzés (pl. rectumcarcinoma)
- Alkoholizmus (folyadékfelszívódási zavar)
- Éjszakai széklek (organikus ok?)

Vérkémi vizsgálatok

- Vérzés és gyulladás (Hb, fvs) CRP, We
- Felszívódási zavarra utaló vérkémi eltérések
- Dehidráció (elektrolitok, veseműködés)
- Pajzsmirigy-túlműködés (TSH, T4, T3)
- Carcinoid, NET (chromogranin)
- Endomysium elleni antitest (coeliakia)
- Transzglutamináz elleni antitest (coeliakia)

Székletvizsgálat

- Széklettenyésztés
- C. difficile antigén és A + B toxin kimutatás
- Székletleukocytá (gyulladás jele)
- Székletlaktoferrin (gyulladás jele)
- Székletcalprotectin (gyulladás jele, IBD)
- Vérvizsgálás (Fecal occult blood test, FOBT)
- Székletzsír (hasnyálmirigy-elégtelenség gyanújakor)
- Parazitológiai vizsgálat

Képpalkotó vizsgálatok

Intraluminalis:

- Gasztroszkópia (+ vékonybél-biopszia)
- Ileo-kolonoszkópia
- kapszulás endoszkópia

Extraluminalis:

- Ultrahangvizsgálat
- Endoszkópos ultrahangvizsgálat (pancreastumor)
- CT
- CT-enterográfia

Szövettani vizsgálat:

- Endoszkópos biopszia (vékonybél, colon)

Funkcionális próbák:

- kilégzési teszt
- pancreasfunkció próbái

IBD: gyulladásos bélbetegség; Hb: hemoglobin; fvs: fehérvérsejtszám; CRP: C-reaktív fehérje; We: vörösvértest-süllyedés; TSH: thyreoidestimuláló hormon; NET: neuroendokrin tumor; CT: komputertomográfia, T4: tiroxin; T3: trijód-tironin

tésén és befolyásolásán alapul. A különlegesen felszerelt és emésztőrendszeri betegségekkel foglalkozó központokban is az idült hasmenés miatt vizsgált betegek 5%-ában a kórisme felderítetlen marad. Ilyen esetekben a beteg hosszú távú megfigyelése a kórok feltárásában hasznos segítséget nyújthat (12. táblázat).

11. táblázat. Az idült hasmenés nem specifikus kezelése

Gyógyszercsoport	Vegyület
Opiátok	Codein, diphenoxylat, loperamid, opium tinctum
Encephalináztatók (delta-opiát jellegű hatás)	Acetorphan
Alfa-2-adrenerg-agonista	Clonidin
Szomatosztatinanalóg	Octreotid
Epesavkötő gyanta	Cholestyramin, colessevelam
Rostpótlás	Calcium polycarbophil psyllium
Abszorbensek	Carbo activatus

12. táblázat. Az idült hasmenés gyakori nem felderített okai

Epésav okozta
Szénhidrát-felszívódási zavar
Idült idiopathiás szekréció
Funkcionális hasmenés
Iatrogén hatás (pl. gyógyszer, műtét)
Laxativum titkolt szedése
Irritábilis bél szindróma
Vékonybél baktérium-túlnövekedés
Neuroendokrin daganat (NET)
Hasnyálmirigy exokrin funkció elégtelenség
Mikroszkópos colitis
Székletinkontinencia

Irodalom

1. **Farthing MJG:** Infection Diarrhoea. In: Evidence-Based Gastroenterology (Ed: Irvine EJ, Hunt RH). BC Decker Inc, Hamilton, London 2001 p. 323-342.
2. **Mihály E.:** Hasmenés. In: A belgyógyászat alapjai fogorvosok számára. Medicina Könyvkiadó Zrt. 2014 p. 482-487
3. **Sandhu DK, Surawicz Ch:** Update on Chronic Diarrhoea: A Run-Through for the Clinician. Curr. Gastroenterol. Rep. 2012. **14:** 421-427.
4. **Schiller LR, Sellin JH:** Diarrhea. In: Gastrointestinal and liver disease. (Ed: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ.) Saunders, Elsevier 2010. p. 211-233,

Levelezési cím: Dr. Mihály Emese
Szemmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: emesemihaly@hotmail.com

AZ ELHÍZÁS ÉS AZ ELSŐDLEGES MÁJRÁK: EGY KAPCSOLAT ANATÓMIÁJA

Dr. Baffy György⁽¹⁾, Dr. Derdák Zoltán⁽²⁾

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

(2) Liver Research Center, Rhode Island Hospital and Alpert School of Medicine, Brown University, Providence, Rhode Island

ÖSSZEFOGLALÁS: Az obesitas világméretű elterjedése miatt egyre aggasztóbb tény, hogy az érintett népességben fokozott a kockázat a malignus daganatok kialakulására. Az elhízással kapcsolatos rizikónövekedés mértéke különösen nagy az elsődleges májrák, elsősorban a hepatocellularis carcinoma (HCC) esetében. Bár hagyományosan hepatotrop vírusfertőzésekhez és toxikus májártalomhoz társul a cirrhosis kései szövődményeként, a HCC egyre többször kerül felismerésre nem alkoholos zsírmáj betegségben (NAFLD), szoros összefüggésben az elhízással és annak társbetegségeivel. Számottevő prevalenciája révén a NAFLD gyakran jár együtt más eredetű krónikus májbetegségekkel, és siettetheti azok progresszióját, amelynek eredményeképpen a HCC korai cirrhosis során vagy akár azt megelőzően is kialakulhat. A tartós kalóriatúlsúllyal és ennek következményeivel társuló HCC patogenezisében számos molekuláris mechanizmus szerepe felvetődik. A szerzők áttekintik az obesitasra jellemző proinflammációs adipokinek, az ektópiás zsírfelhalmozódás, lipotoxicitás, inzulinrezisztencia és a kóros bélflóra májszövetre gyakorolt direkt és indirekt onkogén hatásait, valamint ezek szinergizmusát a cirrhosisal. Ezen folyamatok pontosabb megértése segítheti a személyre szabott és hatékony stratégiák kialakítását a HCC megelőzésében és korai kezelésében.

Kulcsszavak: nem alkoholos zsírmáj betegség, hepatocellularis carcinoma, zsírszövet-átépülés, inzulinrezisztencia, lipotoxicitás, inflammaszóma

Baffy Gy, Derdák Z: OBESITY AND PRIMARY LIVER CANCER: ANATOMY OF A RELATIONSHIP

SUMMARY: Obesity has become exceedingly prevalent in the industrialized world and it is rapidly gaining hold elsewhere, best defined as a global epidemic. Obesity has been linked to higher risk for a variety of cancers including hepatocellular carcinoma (HCC). While HCC mostly complicates cirrhosis due to hepatotropic viral infections or toxic injury, it is increasingly diagnosed among individuals with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) attributable to obesity and related disorders such as type 2 diabetes. These metabolic conditions often coexist with other risk factors of HCC and may hasten its development before or after the onset of cirrhosis. Several molecular mechanisms contributing to hepatocarcinogenesis have been identified as a result of sustained caloric excess such as adipose tissue remodeling with pro-inflammatory adipokine secretion, ectopic lipid accumulation, lipotoxicity, insulin resistance, and altered gut microbiota with activation of the innate immune system and induction of the senescence secretome. Better understanding of the complex interplay between oncogenic pathways associated with obesity and cirrhosis may provide new insights into the pathogenesis of HCC and help the development of personalized and efficient management strategies.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, hepatocellular carcinoma, adipose tissue remodeling, insulin resistance, lipotoxicity, inflammasome

Magy Belorv Arch 2014; 67: 67–78.

Az elmúlt évtizedek egyik meghatározó népegészségügyi eseménye az elhízás (obesitas) tömegessé válása. Immár könyvtárakat töltenek meg az obesitas okaival, kialakulásával, szövődményeivel és azok kezelésével kapcsolatos írások. Mindez nem véletlen, hiszen az obesitas térhódítása komoly kihívást jelent a megelőző

és gyógyító ellátás számára. Az Egészségügyi Világszervezet becslései szerint 2008-ban mintegy 500 millióra volt tehető azok száma, akiknél fennállt az obesitas, és ezzel együtt a kettes típusú diabetes és kardiovaszkuláris betegségek fokozott kockázata.^{1, 128, 134} Kevésbé ismert, hogy elhízásban szintén emelkedik a

rosszindulatú daganatok kialakulásának valószínűsége, amint ez igazolódott az emlő, endometrium, prosztata, vese, nyelőcső, gyomor, vastagbél, hasnyálmirigy, epehólyag és nem utolsósorban a máj daganatainak esetében.^{11, 24, 85, 101, 130} A rákbetegség kórlefolyása továbbá sokszor agresszívabb obesitasban, mint normál testsúly esetén.^{26, 88}

Mindezek alapján időszerű annak áttekintése, hogy mai tudásunk szerint milyen molekuláris mechanizmusok állhatnak az obesitással összefüggő elsődleges májrák és annak leggyakoribb formája, a hepatocellularis carcinoma (HCC) hátterében. Ennek érdekében összefoglaljuk a jelenleg rendelkezésünkre álló adatokat az elhízással társuló hepatocarcinogenesis epidemiológiai vonatkozásairól, majd megvizsgáljuk, hogy a nem alkoholos zsírmáj betegség (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) – a májnak az obesitással társuló elváltozása – milyen módon befolyásolja a HCC kifejlődését egyéb krónikus májbetegségek jelenlétében vagy azok nélkül. Végül sorra vesszük azokat az onkogén folyamatokat, amelyek felerősödhetnek a NAFLD különböző súlyossági stádiumaiban. A patogenezis megértése alapvetően fontos az új molekuláris célpontok azonosítása végett, hiszen ezek ismeretében remélhető, hogy személyre szabottan tudjuk majd megállapítani a HCC kialakulásának egyéni kockázatát, a szűrés indokoltságát és mikéntjét, valamint a célzott és hatékony kezelést.

A hepatocellularis carcinoma kockázata obesitasban és annak társbetegségeiben

A primer májrák globális gyakorisága férfiakban az ötödik helyen áll, míg a rákos megbetegedésekkel kapcsolatos halálzásnak a harmadik legfontosabb oka.^{16, 62} HCC adja a máj elsődleges rosszindulatú daganatainak mintegy 70–85%-át,⁴⁵ és az iparosodott országokban egyre gyakrabban kerül felismerésre.¹³⁶ Így például az Egyesült Államokban az elmúlt 20 év során a HCC incidenciája férfiakban megháromszorozódott.² A HCC leggyakrabban krónikus B- és C-hepatitisben, alkoholos májbetegségben és haemochromatosis okozta cirrhosisban fordul elő.⁴⁵ Az esetek jelentős részében azonban a HCC diagnózisa ezekkel az okokkal nem magyarázható, ugyanakkor elhízás és annak szövődényes állapotai jelen vannak.¹²⁴

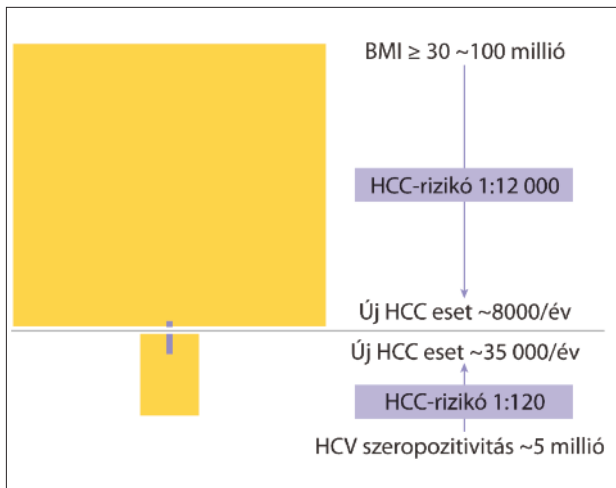
Az obesitas szerepét a HCC kialakulásában alátámasztja az a nagyszabású, mintegy 900 000 felnőtt részvételével lefolytatott, prospektív amerikai tanulmány (Cancer Prevention Study), amelyben az elsődleges májrakkal magyarázható halálzás kockázata 4,5-szeresére nőtt azokban a férfiakban, akiknek a testtömegindexe (body mass index, BMI) elérte vagy meghaladta a 35 kg/m² értéket, szemben a normális súlyú csoportban észlelt halálzással.²⁴ Hasonló eredményre jutottak egy svédországi felmérés során, ahol 362 552 férfi követése során az obesitas megléte (BMI ≥ 30 kg/m²) a HCC viszonylagos rizikóját 3,1-szeresre nö-

velte.¹⁰⁵ Más tanulmányok tovább erősítették ezeket a megfigyeléseket.^{15, 85, 108, 129, 130}

Az obesitas hatása a májban, mint NAFLD jut kifejeződésre, amelynek a spektruma az egyszerű zsírmájtól (isolated fatty liver, IFL) a steatohepatitisen (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) át a cirrhosisig terjed.⁴ Szöveti vizsgálatokkal megerősített epidemiológiai tanulmányok szerint a NAFLD az esetek 80%-ában IFL formájában van jelen, ami ritkán mutat progressziót, bár fontos jelzője az obesitással kapcsolatos komplex anyagcserezavaroknak és a társbetegségeknek.^{5, 84} A NAFLD 20%-a ugyanakkor mint NASH kerül felismerésre, amit hepatocellularis sérülés, gyulladás, valamint változó fokú fibrosis jellemez, és mindezek a változások fokozott kockázatot jelentenek a cirrhosis kialakulására.^{34, 43, 99} Képzelt eljárásokkal nyert adatok és boncolási feljegyzések szerint az elhízott egyének 70–80%-ában kórosan nagy a máj zsírtartalma, ami arra utal, hogy az Egyesült Államokban és más iparosodott országokban a felnőtt lakosság 30%-ában kell számolnunk az IFL, míg mintegy 4–5%-ában a NASH jelenlétével.^{3, 13, 21}

Egyre több bizonyítékunk van arra vonatkozóan, hogy a NAFLD során kialakuló cirrhosis egyéb tényező hiányában is fokozott HCC-kockázatot jelent.^{10, 53, 93, 113} Egy amerikai tanulmány szerint a HCC kumulatív incidenciája 3,2 éves átlagos követési idő alatt krónikus hepatitis C-vírus (HCV-) fertőzéshez társuló cirrhosisban 4,0% volt, míg NAFLD cirrhosisban ez az érték 2,6%-nak bizonyult.⁸ Japán szerzők hasonlóképpen azt találták, hogy a HCC kialakulásának 5 évre vetített valószínűsége HCV cirrhosisban 30,5%, NAFLD cirrhosisban pedig 11,3% volt.¹³² Ezek szerint a májrák kockázata kisebb azokban az esetekben, amikor annak megjelenése pusztán NAFLD okozta elváltozásokhoz fűződik, és nem krónikus HCV-fertőzés a májbetegség oka. Ha azonban figyelembe vesszük az elhízásnak, valamint a hozzá kapcsolódó betegségeknek a modern társadalmakban tapasztalt rendkívül magas prevalenciáját, ennek a kapcsolatnak az általános népegészségügyi jelentősége távolról sem elhanyagolható (1. ábra).

Az obesitas és vele kapcsolatos társbetegségek tömeges jelenléte miatt azzal is számolnunk kell, hogy a NAFLD számos esetben együtt fordul elő toxikus (pl. alkoholos) vagy vírusos eredetű krónikus májbetegségekkel, és ily módon hatással van a kórlefolyásra, beleértve a HCC kialakulásának fokozott kockázatát. Számos tanulmány alátámasztja ezt az aggodalmat. Egy amerikai kutatócsoport 19 271 explantált máj szövettani áttekintése során azt találta, hogy a HCC valószínűsége alkoholos cirrhosisban 3,2-szeresre növekedett, amennyiben a kórtörténetben az obesitas jelen volt.⁹⁰ Egy japán tanulmány 2058 nem cirrhoticus betegben elemezte a krónikus C-hepatitis kimenetelét interferonkezelést követően, és azt találta, hogy a diabetes kétszeresére emelte a HCC kialakulásának kockázatát, ami a vizsgált 12 éves periódus során rendkívül figye-



1. ábra. A hepatocelluláris carcinoma kockázata obesitasban és krónikus C hepatitisben

lemreméltó, 24,4% kumulatív incidenciát eredményezett ebben a betegcsoportban.⁶⁶ Egy tajvani kutatócsoport 23 820 egyént érintő szűrővizsgálatai szerint a diabetes megléte jelentősen megnövelte a HCC kialakulásának esélyét mind a HCV szeropozitív (relatív kockázat = 3,52), mind a HBV szeropozitív csoportban (relatív kockázat = 2,27).³⁰ Hasonló következtetésre jutott egy Franciaországban, 431 alkoholos és HCV cirrhotikus betegen végzett tanulmány, amely szerint az obesitas és diabetes kombinált jelenléte 6-szorosra emelte a HCC kockázatát.⁸⁹

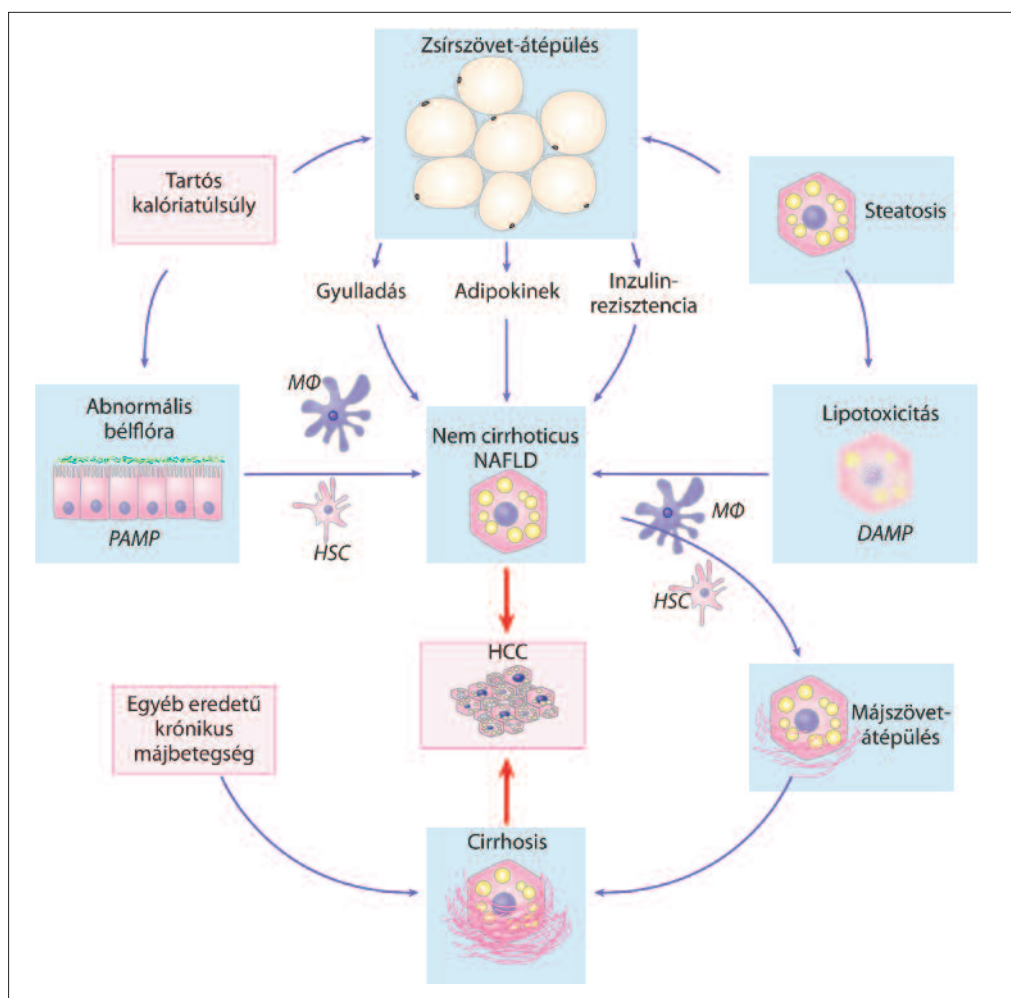
Bár a máj cirrhotikus átalakulása az esetek messze túlnyomó többségében megelőzi a HCC diagnózisát, egyre nagyobb számban látnak napvilágot azok a közlemények, amelyek szerint a cirrhosis nem okvetlenül előfeltétele az HCC kifejlődésének. Míg ez a tény jól ismert krónikus B-hepatitis, aflatoxinexpozíció vagy hepatocellularis adenoma esetén,^{67, 102, 116} egy friss összefoglaló tanulmány szerint a cirrhosis szintén hiányzik a krónikus C-hepatitisszel szövődő HCC esetek 6,7–50,1%-ában.⁸⁰ Elgondolkodtatók azok a jelentések, amelyek szerint a nem cirrhoticus HCC kialakulása hasonló vagy még nagyobb részarányt érhet el NAFLD esetében.^{29, 46, 52, 94} Egy nemrégiben készült, 18 millió ember egészségbiztosítási adatait vizsgáló amerikai tanulmány szerint a 4406 HCC esettel leggyakrabban társuló betegségek kódja a NAFLD volt (59%), megelőzve a diabetest (36%) és a krónikus HCV-fertőzést (22%).¹⁰⁶ Ami igazán meglepő volt ebben a közleményben, hogy a cirrhosis az összes NAFLD-vel társult HCC eset mindössze 46%-ában szerepelt a betegségek között, míg ez a szám krónikus C-hepatitis esetében 78% volt.¹⁰⁶ Az obesitasal társult nem cirrhoticus HCC jelentőségét tovább erősíti egy újabb, 31 112 esetet magába foglaló felmérés, amely szerint a NAFLD-vel társuló HCC esetek 36%-ában nem volt cirrhosis, míg ezen belül 18%-ban semmifajta fibrosist

nem találtak, és a szövettani vizsgálat pusztán IFL-t igazolt.¹⁰⁰ Bár ezek a megfigyelések megerősítésre várnak, egyre inkább nyilvánvaló, hogy az elhízással kapcsolatos HCC patogenezisének a cirrhosis kialakulása a legmarkánsabb, de nem okvetlenül nélkülözhetetlen eleme.

A cirrhosis szerepe az obesitasal kapcsolatos hepatocarcinogenesisben

Hasonlóan más rákok kialakulásához, jelenlegi ismereteink alapján a HCC kifejlődése idült májbetegségekben többlépcsős folyamat (dysplasia-carcinoma szekvencia) révén történik, és ez az átalakulás számos évet vesz igénybe.^{47, 121} A krónikus májbetegségek elegendő idő elteltével majdnem egyöntetűen cirrhosisba torkollanak, és ezt a folyamatot ciklusos hepatocellularis sejthalál és kompenzációs regeneráció jellemzi. A cirrhosisban tapasztalt sejsérülés, gyulladás és fibrosis következtében számos olyan molekuláris folyamat aktiválódik, amelyek fokozzák a sejtnevekedést és -proliferációt, termékeny talajt teremtve ezáltal a HCC kifejlődéséhez.^{47, 121} A cirrhosisal összefüggő hepatocarcinogenesis folyamatában szinte minden fontosabb onkogén mechanizmus szerepére van ma már adatunk, a genom súlyos strukturális defektusaitól kezdve epigenetikus szabályozási zavarokon keresztül a fiziológias vagy aberráns jelátviteli utak túlzott aktiválódásáig.^{71, 75, 121} Ezeket a mechanizmusokat számos kiváló, a közelmúltban megjelent összefoglalás taglalja.^{7, 18, 135} Általánosan elfogadott vélemény, hogy a HCC molekuláris és genetikai rendellenességeinek nagymértékű heterogenitása jelentősen akadályozza a terápiás törekvések sikerét, és ez az egyik fő oka a betegség kedvezőtlen prognózisának.⁷⁰

Mint már említettük, a cirrhosis nem okvetlenül előfeltétele a HCC kifejlődésének, és ez a lehetőség különösen igaz az elhízással társuló májbetegségek esetében.^{10, 123} Vajon mi magyarázza a hepatocarcinogenesis folyamatának NAFLD során észlelt látszólagos felgyorsulását számos más eredetű krónikus májbetegséggel szemben? Lehetséges, hogy az elhízással kapcsolatos onkogén folyamatok a cirrhosisra jellemző molekuláris mechanizmusokkal párhuzamosan és azokat erősítve fejtik ki hatásukat. Obesitasban és a vele társuló anyagcsere-rendellenességekben sok olyan mechanizmust ismerünk, amelyek egy ilyesfajta szinergizmusért felelősek lehetnek, így például a zsírszövet expanziója során kialakuló krónikus és szisztémás gyulladás, a zsírszövetből kiszabaduló zsírsavak és egyéb lipidanyagcsere-termékek szöveti toxicitása (ún. lipotoxicitás), valamint az elhízással majdnem általánosan kialakuló inzulinrezisztencia. Ezeknek és számos újonnan azonosított mechanizmusnak a hepatocarcinogenesisisssal való komplex kölcsönhatása és viszonylagos szerepe a NAFLD progressziójának különböző szakaszaiban azonban még felderítésre vár (2. ábra).



2. ábra. Az obesitással szövődő hepatocarcinogenesis molekuláris mechanizmusai

Az egyik legvitatottabb kérdés, hogy valóban kialakulhat-e HCC egyszerű steatosisban a további szövetségi eltérések hiányában, és milyen molekuláris mechanizmusok tehetők felelőssé ezért a (szerencsére szokatlan) betegségekimenetelért. Ezen a ponton érdemes felidézni, hogy az obesitással társult onkogenézis számos szövetben megfigyelhető, és legtöbbször a krónikus májbetegséghez hasonló szövetségi rendellenességek hiányában. A tartós energiátúlsúllyal és a zsírszövet expanziójával együtt járó szisztémás behatások eredményeképpen tehát malignus daganatok látszólag ép szövetekben is kifejlődnek, ami alól talán a máj sem kivétel. Fontos megjegyezni azonban, hogy bizonyos fokú, nem specifikus lobularis vagy portalis gyulladás a legtöbb esetben jelen van a NAFLD legártalmatlanabbnak tűnő eseteiben is,²³ ami arra utal, hogy az IFL sokkal összetettebb rendellenesség, mintsem a zsírok egyszerű lerakódása a májszövetben.²² Végül, bár jó néhány lipidanyagcsere, inzulin-jelátvitelt és oxidatív stresszt befolyásoló gén egyedi variációját (single nucleotide polymorphism, SNP) összefüggésbe hozták a

NAFLD progressziójára való egyéni hajlammal,² az obesitas és HCC kialakulása közötti genetikai kapcsolatra nézve a mai napig nincs meggyőző bizonyíték.⁴⁴

A zsírszövet-átépülés és kóros adipokinszekréció onkogén hatásai

Első közelítésben az obesitas nem más, mint a krónikusan megnövekedett tápanyagbevitel, valamint a csökkent fizikai aktivitás okán létrejövő pozitív energiamérleg és kóros mértékű zsírtárolás.⁵⁴ A tartós kalóriatúlkínálat hatására a zsírszövet egyre nagyobb mértékben kiterjed annak érdekében, hogy a többletenergiát lipidek formájában tárolja. Ez a folyamat a zsírszövet komplex átalakulásával jár (adipose tissue remodeling), ami preadipocyták, endothelsejt-prekurzorok és makrofágok toborzását, valamint számos sejt-sejt kölcsönhatást foglal magába, és segíti az adipocytadifferenciálódás, kötőszövet-építés és angiogenesis számára alkalmas mikrokozonyet kialakítását.^{117, 127} A zsír fokozott raktározására alkalmassá váló zsírszövet

egyre inkább kóros adipokinszekrécións profilt mutat, és mindez a zsírszövetbe áramló makrofágokkal együtt jelentősen hozzájárul az obesitasra jellemző alacsony intenzitású, de korán szisztémássá váló gyulladáshoz.^{58, 111}

Az elhízott szervezetben működő zsírszövetből származó bioaktív anyagok dinamikusan növekvő listáján van a leptin, adiponektin, rezisztin, interleukin (IL-) 1 β , IL-6, tumornekrózis faktor- (TNF-) α , plazminogénaktivátor-inhibitor- (PAI-) 1, makrofágmigrációt gátló faktor (MIF), a mátrix metalloproteinázok (pl. MMP2 és MMP9), a vaszkuláris endothelialis növekedési faktor (VEGF), hypoxiaindukálható faktor- (HIF-) α és a különböző CX C vagy CC kemokinek.^{55, 117} Ezen túlmenően a hipertrófiás adipocytá fontos forrása a szteroid nemi hormonok (ösztrogén, progeszteron és az androgének) elhízásban tapasztalt túlzott mértékű termelődésének.²⁴

Az obesitasban felszabaduló proinflammációs adipokinek számos onkogén útvonalat aktiválhatnak az emberi test különböző szöveteiben és szerveiben, beleértve a májat. Ennek megfelelően széles körben elfogadott az a nézet, miszerint az elhízással összefüggő, szisztémás gyulladással járó folyamatok kritikus szerepet játszanak a HCC kialakulásában.^{82, 115} Ezt a vélekedést alátámasztja egy nemrég megjelent tanulmány, amely szerint a zsírdús étrenddel indukált és a genetikai eredetű elhízás egyaránt fokozza a dietil-nitrozamin (DEN) által indukált májtumorok növekedését egerekben, és ez a hatás gyakorlatilag a zsírszövet-eredetű TNF- α és IL-6 onkogén jelátviteli mechanizmusainak függvénye.⁹⁵ Számos adat bizonyítja további adipokinek szerepét is a hepatocarcinogenesis előmozdításában. A proinflammációs és profibrotikus tulajdonságairól ismert leptin sejtnövekedést elősegítő hatását a Janus-kináz (JAK)/szignáltranszdukciós fehérje és transzkripciós aktivátor (STAT), foszfoinozítid-3-kináz (PI3K)/Akt és az extracelluláris szignálregulált kináz (ERK) által fémjelzett jelátviteli utak aktiválásával fejtí ki.¹⁰⁷ Egy másik alapvető molekuláris szintű változás az adiponektin csökkent termelése obesitas során, amely jelentősen korlátozza ennek a fontos zsírszöveti hormonnak a gyulladáscsökkentő, antiangiogén és a tumornövekedést korlátozó szerepét.³³ Adiponektin segíti az 5'-adenozin-monofoszfát-aktivált proteinkináz (AMPK) sejtapoptózis indukálása révén kifejtett tumorsuppresszor hatását, amely az mTOR és a c-Jun N-terminális kináz (JNK)/kaspáz-3 jelátviteli utak gátlásán keresztül valósul meg.⁷⁹ Adiponektin szintén ellensúlyozza a leptin hatását azáltal, hogy gátolja az Akt és STAT3 aktiválását, valamint növeli a citokin jelátvitelt gátló és tumorsuppresszorként funkcionáló SOCS3 expresszióját.⁶⁴ A leptin túlsúlya és az adiponektin relatív hiánya tehát kulcsfontosságú elemek a zsírszövet obesitasban észlelt transzformációjának, valamint a sejtnövekedést és sejthalált közvetítő jelátviteli utak szabályozásában fellépő zavaroknak.

A hepaticus lipidfelhalmozódás és lipotoxicitás szerepe a hepatocarcinogenesisben

A máj talán a legfontosabb célpontja az obesitas során kialakuló, zsírszöveten kívül bekövetkező, ún. ektópiás zsírfelhalmozódásnak és az ebből fakadó közvetlen kóros hatásoknak. A steatosis egyik fő oka a zsírszövet tároló kapacitásának meghaladását követően kiáramló zsírmolekulák (perifériás lipolízis) bejutása a máj vérkeringésébe, míg további forrásul szolgál a portális vénán keresztüli zsírfelszívódás, a zsírsavak oxidációjának és exportjának visszaszorulása, valamint a zsíroknak a májszövetben történő szintézise (*de novo* lipogenezis).^{20, 97} A májban újonnan szintetizálódó lipidek részaránya elhízás során elérheti a teljes zsirtartalom 26%-át, míg ez a szám egészséges egyénekben nem több, mint 5%.^{39, 41} A *de novo* lipogenezis ilyen mértékű fokozódásának fő oka, hogy a májszövetben ezt a folyamatot szabályozó szteroid reszponzív elemkötő fehérje- (SREBP-) 1c izoformájának inzulinérzékenysége megmarad, és így fokozottan reagál az obesitas során jelentősen emelkedett inzulinszintekre.^{49, 110} Ráadásul obesitasban a SREBP-1c aktivitását gátló adiponektin hatása kevésbé érvényesül.³³ Újabb kutatások szerint a szénhidrát-reszponzív elemkötő fehérje (ChREBP) β -izoformájának obesitas során a májban megfigyelt fokozott expressziója szintén elősegíti a *de novo* lipogenezist.^{42, 56} Egy sor lipogén hatású transzaktivátor protein, mint pl. a peroxisomális proliferátoraktivált receptor- (PPAR-) γ , az adipociták lipidkötő fehérjéje (AP2), valamint a liver X receptor- (LXR-) α stimulálása tovább gerjesztik a *de novo* lipogenezist, és hozzájárulnak a máj kóros elzsírosodásához.⁷⁴

A steatosis súlyosbodása fontos esemény az elhízáshoz társuló májbetegségek patogenezisében, mivel ennek a folyamatnak lipotoxicitás a következménye. A lipotoxicitás az ektópiásan felhalmozott zsírok által okozott krónikus celluláris működészavart jelenti, és ebben a folyamatban számos kóros molekuláris mechanizmus érhető tetten.¹²⁵ A NAFLD során megfigyelhető lipotoxicitásért elsősorban a telített szabad zsírsavak, diacil-glicerol és a ceramidok felelősek. Ezek a lipidmolekulák megzavarhatják az endoplazmás retikulumban (ER) zajló fehérjeszintézis és -érés folyamatát (unfolding protein response, UPR), és ezáltal ER-stresszt okoznak.^{98, 131} Ennek a folyamatnak további következménye a JNK és a CCAAT enhancer binding homológ fehérje (CHOP) aktiválása, és az ezek közreműködésével történő lipoapoptózis, amely egyik mechanizmusa a lipotoxicitásban tapasztalt sejthalálnak.²⁷ A JNK tartós aktiválása szintén károsítja az inzulinreceptor jelátviteli folyamatait az inzulinreceptor-szubsztrát- (IRS-) 1 inaktiválása révén.⁹²

A telített zsírsavak (pl. palmitinsav), valamint egyeszeresen telítetlen zsírsavak (pl. olajsav és palmitoleinsav) megzavarhatják továbbá számos, onkogenesisben szerepet játszó gén transzkripcióját.^{63, 126} A lipotoxicitás egy másik összetevője az oxidatív stressz, amely-

nek elsőrendű forrása a mitokondriális elektrontranszport rendszer elárasztása a zsírsavanyagcseréből származó redukáló ekvivalensekkel (pl. NADH), amely a reaktív oxigén-speciék (reactive oxygen species, ROS) fokozott termeléséhez vezet.¹²⁵ Ez a folyamat elősegíti a lipidperoxid-molekulák képződését, és hozzájárul a genomikus DNS és más makromolekulák oxidatív károsodásához, ami a carcinogenesis egyik alapvető mechanizmusa.⁶⁰ A májban felhalmozódott zsírok mennyi molekuláris mechanizmus révén tehát jelentősen hozzájárulnak a májszövetben zajló gyulladási folyamatok erősítéséhez, amelynek alapvető szerepe a NAFLD progressziójában és a HCC iránti fokozott hajlamban egyre inkább nyilvánvaló.⁴⁸

A sérült és elpusztuló májsejtek tumorképződést serkentő hatását igazolja az a kísérlet sorozat, amelyben kémiai indukált májtumorok növekedését megállítja a NF- κ B fehérjekomplexet szabályozó IKK β génjének kiütése Kupffer-sejtekben.⁸¹ A károsodott májsejtekben származó molekuláris jelek (damage-associated molecular patterns, DAMP) serkentik tehát a Kupffer-sejteket és egyéb makrofágokat, amelyek proinflammációs aktivitásuk révén a túlélő májsejtekben erősítik az onkogén hatásokat.⁶⁵ A máj gyulladási válaszában az utóbbi években sokat kutatott, kulcsfontosságú eleme az NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich family, pyrin-containing 3) inflammaszóma, amely a makrofágok kritikus fontosságú fehérjekomplexe a veleszületett és szerzett immunválaszok szabályozásában.⁷³ Az inflammaszóma számos belső (DAMP) vagy külső behatásra (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) válaszolva segíti a kaspáz-1 felszabadulását, és ezáltal számos proinflammációs citokin, mint pl. az IL-1 β , IL-18 és IL-33 proteolitikus aktiválódását.³⁶ Úgy is mondhatjuk tehát, hogy az inflammaszóma egyfajta barométer, amely észleli a molekuláris szintű rendellenességeket, és mozgósítja az immunrendszer sejtjeit a gyulladási válasz aktiválására. Az inflammaszóma pontos szerepe az elhízással társult hepatocarcinogenesisben azonban még további tisztázásra vár.

A szervezet azon képessége, amellyel a feleslegesen felhalmozódott lipideket kevésbé káros anyagcserébe irányítja, „lipoexpediency” néven ismeretes.⁷⁷ Ennek a védekezőmechanizmusnak egy fontos példája a szabad zsírsavak felhalmozása trigliceridek formájában, hiszen a kutatási adatok szerint a zsírsavak toxikus hatásaival szemben a trigliceridek alig vagy egyáltalán nem indukálnak lipotoxicitást.³² A legújabb vizsgálatok tárgyát képező autofágia, vagyis a sejtek éhezése és toxikus termékek felszaporodása révén aktiválódó lizoszomális degradáció, amellyel számos molekuláris és organelláris komponens lebontásra és újrahasznosításra kerül, egy másik mechanizmus a lipidakkumuláció következményeinek elkerülésére.⁴⁰ Autofágia képes enyhíteni a májsejtekben az ER-stresszt a citoplazmában felhalmozódó lipidcseppek bontása és a hibásan tekeredő fehérjék eltávolítása

révén, azonban ezt a funkciót a magasabb koncentrációban jelen lévő telített zsírsavak jelentősen károsíthatják.¹¹² Ezeknek a molekuláris védekezőmechanizmusoknak a megőrzése vagy helyreállítása ígéretes stratégia a zsírmájjal kapcsolatos daganatképződés megelőzésében.

Az inzulin és inzulinszerű növekedési faktorok szerepe a hepatocarcinogenesisben

A kóros elhízás meghatározó következménye a perifériás szövetekben (zsírszövet és vázizom), valamint a májban kialakuló rezisztencia az inzulin szénhidrátanyagcserét szabályozó hatásaival szemben.^{25, 104} Az inzulin anabolikus hatásait egy rendkívül hatékony celluláris jelátviteli hálózat segíti, amely magába foglalja a sejt felszíni tirozinkináz aktivitású inzulinreceptort, az inzulinreceptor-szubsztrát (IRS) különböző típusait és az ezek által aktivált foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K)/Akt útvonalat, amely felelős a glukóz sejtbe jutásáért, és szabályozza a glikogén- és lipidszintézis számos kulcsenzimének aktivitását.¹⁰⁴ Az elhízással összefüggő lipotoxicitás, krónikus gyulladás, ER-stressz és a makromolekulák oxidatív károsodása többszörös hibát okozhat ezekben a jelátviteli mechanizmusokban. Ily módon a sejtek inzulinra adott válaszképessége egyre inkább korlátozódik, a perifériás glukózfelhasználás elégtelenné válik, és mindez az inzulinszint kompenzációs emelkedéséhez vezet.¹⁰⁴ A májsejtekben felhalmozódó lipidek közvetlenül interferálhatnak az inzulin jelátviteli folyamataival, és hepaticus inzulinrezisztenciához vezetnek, ami *circulus vitiosus* révén tovább rontja a szénhidrátháztartás zavarát.

Érdekes módon, az obesitasban kialakuló inzulinrezisztencia nem abszolút, és számos biokémiai útvonal válaszképes marad az inzulinra, amelynek eredményeképpen az esetenként rendkívül magas inzulinszint aránytalan hatásokat eredményezhet. Így például a májban végbemenő *de novo* lipogenezis kulcsfontosságú szabályozója, a SREBP-1c a magas inzulinszint révén jelentős aktivitásra tesz szert, és ez az egyik alapvető oka a máj elzsírosodásának szisztémás inzulinrezisztenciában.¹⁹ A tartós hyperinsulinaemia ugyancsak serkenti az inzulinszerű növekedési faktort (IGF) kötő fehérje termelését, ezáltal növelve a májban szintetizált IGF1 és IGF2 biológiai hatásosságát.⁶⁸ A kórosan magasabb inzulin- és IGF-szintek közvetlenül is aktiválnak számos onkogén jelátviteli utat, amelyeknek fő eleme a PI3K/Akt, mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) és a VEGF, mindezzel elősegítve a HCC kifejlődését.^{69, 119}

A mikro-RNS profilváltozásainak szerepe hepatocarcinogenesisben

A néhány éve felfedezett mikro-RNS- (miR-) molekulák egyre nagyobb jelentőségre tesznek szert egy sor különböző betegség patogenezisének jobb megértésé-

ben, felcsillantva új terápiás beavatkozások lehetőségét is. Ezek a kis RNS-molekulák fontos szerepet töltenek be a génextpresszió poszttranszkripció szabályozásában, és többek között irányítják a lipidanyagcserét, a sejtek proliferációját és az apoptózist.^{78, 86} A legújabb közlések jellegzetes miR-konstellációkat írtak le a HCC klinikai viselkedésével összefüggésben, így a tumoráttétek kialakulása, a betegség kiújulása, valamint a kedvezőtlen prognózis különböző miR-molekulák expressziójának a változásával jár együtt.^{9, 59, 87} Más kutatók szerint a miR-profilok különbözősége segíthet a HCC kialakulásában szerepet játszó, inkább obesitással vagy inkább cirrhosisal összefüggő onkogén folyamatok azonosításában.¹⁰³ Így a miR-122 dominál a májszövetben, és kulcsfontosságú szabályozója a máj koleszterinmetabolizmusának, valamint az ER-ben folyó lipidtermelésnek, egyúttal kritikusan fontos eleme a HCV-replikációnak,⁵¹ míg a miR-34a különösen nagy mennyiségben van jelen NAFLD esetében, és feladatai közé tartozik a máj lipidmetabolizmusának szabályozása olyan molekuláris célpontokkal, mint a PPAR izoformák, a PPAR- γ koaktivátor- (PGC-) 1 α , az LXR, a farnesoid-X-receptor (FXR), a hisztoneacetyláció révén működő SIRT1, valamint a SREBP-1c.^{31, 38, 103} A jelenlegi adatok alapján azonban a miR-122 és miR-34a hasznos markerei ugyan a májbetegség súlyosságának, de nem adnak iránymutatást a HCC etiológiájára nézve.²⁸

Érdekes megfigyelés, hogy a miR-34a közvetlen transzkripció célpontja a p53 tumorsuppresszor molekulának, ugyanakkor a p53 mutációi közismerten gyakran fordulnak elő HCC során.^{57, 122} A közelmúltban több munkacsoport szolgáltatott bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a p53 a sejtanyagcsere egyik fontos szabályozója oly módon, hogy metabolikus hatásai kiegészítik a klasszikus sejtciklusra, sejtöregedésre és apoptózisra kifejtett tumorelles határait.⁷⁶ A p53 anyagcsere-funkciói közé tartozik a glikolízis visszaszorítása,¹⁴ a mitokondriális oxidatív foszforiláció serkentése,⁸³ a májsejtek zsírfelhalmozódásának serkentése³⁸ és a sejtek túlélését és növekedését támogató inzulin jelátviteli utak gátlása.^{37, 114} Ezek a biokémiai funkciók a kontroll nélküli sejt növekedés ellen hatnak, és akadályozzák a Warburg-fenotípust, vagyis az aerob glikolízis kialakulását, amely az invazív ráksejtekben zajló anyagcsere-átprogramozás egyik fő ismérve. Ezeknek a mechanizmusoknak a tanulmányozása nagyban segítheti a zsírmájban zajló onkogén események és a HCC kialakulásának tisztázását.

Új irányzatok a HCC patogenezisének megértésében: a szenescencia szerepe gyulladásban

A NAFLD és HCC kialakulásában kulcsfontosságú gyulladásnak a kóros adipokinszekréció és lipotoxicitás hatásain túlmenően további forrásai is lehetnek az elhízással küszködő szervezetben. Az előrehaladott és

cirrhosisba hajló krónikus májbetegségek patogenezisének kritikus lépése a máj csillagsejtjeinek (Ito-sejt, hepatic stellate cell, HSC) transzddifferenciálódása miofibroblast-szerű sejtekké, amelyek felelősek a kollagén és egyéb kötőszöveti rostok termeléséért és a fibrosis kialakulásáért a májban.¹² Ezen túlmenően ismeretes, hogy az aktivált csillagsejtek számos sejt növekedést serkentő molekula, így pl. a PDGF és VEGF elválasztásáért is felelősek, amelyek szintén elősegíthetik az onkogenezt.⁵⁰ A szenescencia képes megfékezni ezeket a kóros hatásokat, hiszen egy összehangolt folyamat révén a csillagsejtek lényegében visszafordíthatatlan módon előregednek, és transzddifferenciálódásuk így nem lehetséges.⁷² A legújabb kutatások azonban arra utalnak, hogy a csillagsejtek szenescenciája nem okvetlenül hatékony módja a tumorképződés gátlásának, mivel a szenescens sejtek paradox módon olyan citokineket, kemokineket, növekedési faktorokat és egyéb biológiailag aktív anyagokat termelhetnek, amelyek fokozzák a krónikus gyulladás mértékét.⁷² Ez a jelenség az angol nyelvű szakirodalomban senescence-associated secretory phenotype (SASP) néven vált ismeretessé, és a folyamatot összefüggésbe hozzák a rákos megbetegedések időskorban tapasztalt gyakoriságával.^{91, 120}

A szenescencia tumorképződésben játszott ellentmondásos szerepét igazolják egy japán kutatócsoport megfigyelései, miszerint a zsírdús étrenddel indukált és genetikai obesitásban szenvedő egerekben elősegítette a dimetilbenz(a)antracén (DMBA) által indukált májtumorok növekedését, és mindez a csillagsejtekben a SASP biokémiai jegyeivel társult, beleértve az IL-6, a funkcionális IL-8 egerhomológ Gro- α és a CXCL9 kemokin fokozott termelését.¹³³ Érdekes módon, az előregedett csillagsejtek eltávolítása vagy a SASP kialakulását szabályozó IL-1 β génjének delécioja drámaian csökkentette a májtumorok számát és méretét, fontos adatot szolgáltatva ezzel az elhízáshoz társuló szenescencia szerepére a HCC patogenezisében.

A szenescens csillagsejtekkel kapcsolatos adatok magyarázatul szolgálhatnak azokra a megfigyelésekre, miszerint az obesitashoz társuló HCC viszonylag gyakran fordul elő nem cirrhoticus májban, és sokszor szoliter, nagyméretű tumor formájában kerül felismerésre.^{17, 94} Korábbi vizsgálatok szerint a HCC előfutárának tekintett nagyméretű diszpláziás csomók centrumában kevés a csillagsejt, és minimális a fibrosis mértéke,⁹⁶ utat engedve a spekulációnak, hogy a kiterjedt hegesedés hiánya engedi meg ezeknek a képleteknek a zavartalan növekedését.⁶¹ Ez a koncepció érdekes módon segítheti az obesitással társult hepatocarcinogenesis megértését, amennyiben feltételezzük, hogy a nagyobb tumorgócok kialakulása a csillagsejtek szenescenciája és a kisebb mértékű fibrosis révén válik lehetővé.

A bélflóra változásainak szerepe a HCC kialakulásában

Régóta ismert a krónikus májbetegségek kapcsolata a tápcsatorna baktériumainak és azok alkotórészeinek a vérkeringésbe történő transzlokációjával, amelyet a bélnyálkahártya permeabilitásnövekedése tesz lehetővé, hozzájárulva ezzel a májban folyó gyulladáshoz és a HCC kialakulásához.¹⁰⁹ A bélflóra összetétele jellegzetesen megváltozik obesitasban, amely hatással lehet a NAFLD progressziójára.¹³⁷ Így például a Gram-negatív baktériumok által termelt endotoxin vagy lipopoliszaccharid (LPS) mennyisége jelentősen nagyobb elhízott emberek és rágszélők béltraktusában. Ez a molekula az egyik legismertebb ligandja a bakteriális kórokozók molekuláris mintázatainak (PAMP) felismerésére szakosodott sejtfelszíni Toll-like receptoroknak. Az LPS felismerése a TLR4 receptoron keresztül történik, amely számos gyulladáshoz és onkogén jelátviteli út kiindulópontja.¹¹⁸ A TLR4 központi szerepet játszik a Kupffer-sejtek aktiválásában, és így közvetve a hepatocarcinogenesisben.⁸¹ A legújabb kutatások szerint a csillagsejtek is részt vesznek ebben a folyamatban, így például a TLR4-függő növekedési faktor epiregulin termelése révén.³⁵ A béleredetű LPS és a HCC kifejlődése közötti kapcsolatot tovább támogatja az a megfigyelés, miszerint a belek sterilizálása, az LPS eltávolítása vagy a TLR4-mediált jelátviteli utak inaktiválása jelentősen csökkenti a krónikusan sérült májban kémiai indukált tumorképződést.^{35, 133}

A már korábban említett japán kutatócsoport megfigyelései további patogenetikai kapcsolatot igazoltak a bélflóra és az obesitasban lezajló hepatocarcinogenesis között.¹³³ A DMBA-indukált HCC állatkísérletes modellben a magas zsírtartalmú diéta növelte az egerek bélflórájában a Gram-pozitív baktériumok, mint például a másodlagos epesavat (dezojikólsav, DCA) termelő Clostridium törzsek részarányát.¹³³ A Clostridium célzott irtása vancomycinnel, a kísérlet megismétlése csíramentes egerekben vagy a DCA-szintek csökkentése urzodezojikólsav adásával hatásosan megelőzte a májtumorok kialakulását. Érdekes módon, a vancomycinkezelés hatására a szeneszcens csillagsejtek száma is megcsappant, jelezve, hogy a DCA mechanisztikus kapcsolatot nyújthat a megváltozott bélflóra és a csillagsejtek funkciózavara között az elhízással társult hepatocarcinogenesis folyamatában.¹³³

Következtetések

Az elhízás, mint korunk meghatározó epidémiája, vitathatatlanul összefonódik a malignus daganatok patogenezisével. A tartós kalóriatúlsúllyal társuló zsírmájbetegség, közismert nevén NAFLD progressziója során számos molekuláris mechanizmust sikerült azonosítani, amelyek hozzájárulhatnak a HCC fokozott kockázatához, mint a proinflammációs adipokintermelés, ektopiás zsírfelhalmozódás, lipotoxicitás, inzulinre-

zisztencia és a kóros bélflóra hatásai. Bár nem kérdés, hogy a cirrhosis meglete képviseli a legnagyobb veszélyt a HCC kialakulására, jelenlegi tudásunk szerint az obesitással kapcsolatos specifikus mechanizmusok a NAFLD teljes spektrumában fenyegetnek a HCC kialakulásával. Tekintve, hogy az elhízás és ezzel szoros összefüggésben a NAFLD prevalenciája rendkívül széles körű, annak a valószínűsége is igen nagy, hogy az említett patogenetikai tényezők együttesen és egymást erősítve fordulnak elő különböző májbetegségekben, tovább fokozva ezzel a HCC kockázatát. Így a hepatotrop vírusfertőzésekhez és toxikus májártalomhoz kötött hepatocarcinogenesis várhatóan felgyorsul az elhízással való szinergikus kölcsönhatások révén. Mindez jól magyarázhatja a HCC növekvő incidenciáját az iparilag fejlett országokban, ahol az obesitas jelenléte különösen szembetűnő. A megelőzés, előrejelzés és monitorozás jelenlegi stratégiái egyre inkább ráirányítják a figyelmet az elhízás és az ehhez kapcsolódó anyagcserezavarok szerepére a hepatocarcinogenesis folyamatában. A HCC patogenezisének jobb megismerése remélhetőleg hamarosan új molekuláris célpontokat szolgáltat majd a személyre szabott gyógyítás számára, miközben nem szabad szem elől tévesztenünk a kézenfekvő megoldásokat, amelyek célja életmódbeli változások bevezetése, a testsúlygyarapodás féken tartása, a metabolikus kockázati tényezők rendszeres monitorozása, és a már kialakult diabetes optimális kontrollja, mint megannyi fontos lépés a HCC megelőzésében.

Irodalom

1. **A(nonym):** World Health Organization: Obesity and overweight. Fact sheet N° 311 2012; doi.
2. **Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME:** Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1485-1491.
3. **Andersen T, Gluud C:** Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J Obes* 1984; **8**: 97-106.
4. **Angulo P:** Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1221-1231.
5. **Angulo P:** Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology* 2010; **51**: 373-375.
6. **Anstee QM, Daly AK, Day CP:** Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2011; **31**: 128-146.
7. **Aravalli RN, Cressman EN, Steer CJ:** Cellular and molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma: an update. *Arch Toxicol* 2013; **87**: 227-47.
8. **Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN:** The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; **51**: 1972-1978.
9. **Augello C, Vaira V, Caruso L, Destro A, Maggioni M, Park YN, Montorsi M, Santambrogio R, Roncalli M, Bosari S:**

- MicroRNA profiling of hepatocarcinogenesis identifies C19MC cluster as a novel prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2012; **32**: 772-782.
10. **Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH:** Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: An emerging menace. *J Hepatol* 2012; **56**: 1384-1391.
 11. **Basen-Engquist K, Chang M:** Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep* 2011; **13**: 71-76.
 12. **Bataller R, Brenner DA:** Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; **115**: 209-218.
 13. **Bellentani S, Tiribelli C:** The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *J Hepatol* 2001; **35**: 531-537.
 14. **Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, Vidal MN, Nakano K, Bartrons R, Gottlieb E, Vousden KH:** TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell* 2006; **126**: 107-120.
 15. **Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, Borge T, Lindkvist B, Hallmans G, Edlinger M, Stocks T, Nagel G, Manjer J, Engeland A, Selmer R, Haggstrom C, Tretli S, Concin H, Jonsson H, Stattin P, Ulmer H:** Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults. *Int J Cancer* 2012; **131**: 193-200.
 16. **Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R:** Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; **127**: S5-S16.
 17. **Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Carr BI:** Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: CT, clinical, and pathologic findings in 39 U.S. residents. *Radiology* 2002; **222**: 89-94.
 18. **Breuhahn K, Schirmacher P:** Signaling networks in human hepatocarcinogenesis--novel aspects and therapeutic options. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010; **97**: 251-277.
 19. **Brown MS, Goldstein JL:** Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab* 2008; **7**: 95-96.
 20. **Browning JD, Horton JD:** Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; **114**: 147-152.
 21. **Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH:** Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; **40**: 1387-1395.
 22. **Brunt EM:** What's in a Name? *Hepatology* 2009; **50**: 663-667.
 23. **Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE, Neuschwander-Tetri BA, Appendix NCRNlomotNSCRNcbfit:** Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 2009; **49**: 809-820.
 24. **Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ:** Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1625-1638.
 25. **Calle EE, Kaaks R:** Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; **4**: 579-591.
 26. **Carmichael AR:** Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. *BJOG* 2006; **113**: 1160-1166.
 27. **Cazanave SC, Gores GJ:** Mechanisms and clinical implications of hepatocyte lipoapoptosis. *Clin Lipidol* 2010; **5**: 71-85.
 28. **Cermelli S, Ruggieri A, Marrero JA, Ioannou GN, Beretta L:** Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2011; **6**: e23937.
 29. **Chagas AL, Kikuchi LO, Oliveira CP, Vezozzo DC, Mello ES, Oliveira AC, Cella LC, Herman P, Bachella T, Caldwell SH, Alves VA, Carrilho FJ:** Does hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis exist in cirrhotic and non-cirrhotic patients? *Braz J Med Biol Res* 2009; **42**: 958-962.
 30. **Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, Wang LY, Sun CA, Lu SN, Chen DS, Chen CJ:** Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008; **135**: 111-121.
 31. **Cheung O, Puri P, Eicken C, Contos MJ, Mirshahi F, Maher JW, Kellum JM, Min H, Luketic VA, Sanyal AJ:** Non-alcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression. *Hepatology* 2008; **48**: 1810-1820.
 32. **Choi SS, Diehl AM:** Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol* 2008; **19**: 295-300.
 33. **Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS:** The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev* 2012; **33**: 547-594.
 34. **Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, Larsen K, Christoffersen P, Bendtsen F:** Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol* 2009; **44**: 1236-1243.
 35. **Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, Caviglia JM, Khiabanian H, Adeyemi A, Bataller R, Lefkowitz JH, Bower M, Friedman R, Sartor RB, Rabadan R, Schwabe RF:** Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* 2012; **21**: 504-516.
 36. **Davis BK, Wen H, Ting JP:** The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu Rev Immunol* 2011; **29**: 707-735.
 37. **Derdak Z, Lang CH, Villegas KA, Tong M, Mark NM, de la Monte SM, Wands JR:** Activation of p53 enhances apoptosis and insulin resistance in a rat model of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2011; **54**: 164-172.
 38. **Derdak Z, Villegas KA, Harb R, Wu AM, Sousa A, Wands JR:** Inhibition of p53 attenuates steatosis and liver injury in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; **58**: 785-791.
 39. **Diraison F, Beylot M:** Role of human liver lipogenesis and reesterification in triglycerides secretion and in FFA reesterification. *Am J Physiol* 1998; **274**: E321-327.
 40. **Dong H, Czaja MJ:** Regulation of lipid droplets by autophagy. *Trends Endocrinol Metab* 2011; **22**: 234-240.
 41. **Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ:** Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; **115**: 1343-1351.

42. **Eissing L, Scherer T, Todter K, Knippschild U, Greve JW, Buurman WA, Pinnschmidt HO, Rensen SS, Wolf AM, Bartelt A, Heeren J, Buettner C, Scheja L:** De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP-beta and metabolic health. *Nat Commun* 2013; **4:** 1528.
43. **Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S:** Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; **44:** 865-873.
44. **El-Serag HB, Rudolph KL:** Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; **132:** 2557-2576.
45. **El-Serag HB:** Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; **365:** 1118-1127.
46. **Ertle J, Dechene A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, Schlaak JF, Gerken G, Syn WK, Canbay A:** Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2010; **128:** 2436-2443.
47. **Farazi PA, DePinho RA:** Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006; **6:** 674-687.
48. **Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, Chitturi S:** NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications. *Gut Liver* 2012; **6:** 149-171.
49. **Ferre P, Foufelle F:** SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: clinical perspective. *Horm Res* 2007; **68:** 72-82.
50. **Friedman SL:** Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; **134:** 1655-1669.
51. **Fukuhara T, Matsuura Y:** Role of miR-122 and lipid metabolism in HCV infection. *J Gastroenterol* 2013; **48:** 169-176.
52. **Guzman G, Brunt EM, Petrovic LM, Chejfec G, Layden TJ, Cotler SJ:** Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? *Arch Pathol Lab Med* 2008; **132:** 1761-1766.
53. **Hashimoto E, Tokushige K:** Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic? *Hepatol Res* 2012; **42:** 1-14.
54. **Haslam DW, James WP:** Obesity. *Lancet* 2005; **366:** 1197-1209.
55. **He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J:** Regulation of HIF-1 α activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; **300:** E877-885.
56. **Herman MA, Peroni OD, Villoria J, Schon MR, Abumrad NA, Bluher M, Klein S, Kahn BB:** A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature* 2012; **484:** 333-338.
57. **Hermeking H:** p53 enters the microRNA world. *Cancer Cell* 2007; **12:** 414-418.
58. **Hotamisligil GS:** Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; **444:** 860-867.
59. **Huang S, He X:** The role of microRNAs in liver cancer progression. *Br J Cancer* 2011; **104:** 235-240.
60. **Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC:** Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; **3:** 276-285.
61. **Hytiroglou P, Park YN, Krinsky G, Theise ND:** Hepatic precancerous lesions and small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; **36:** 867-887, vii.
62. **Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D:** Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; **61:** 69-90.
63. **Joshi-Barve S, Barve SS, Amancherla K, Gobejishvili L, Hill D, Cave M, Hote P, McClain CJ:** Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokine interleukin-8 from hepatocytes. *Hepatology* 2007; **46:** 823-830.
64. **Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K:** Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; **116:** 1784-1792.
65. **Karin M, Greten FR:** NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol* 2005; **5:** 749-759.
66. **Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Hirakawa M, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H:** Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients. *Am J Med* 2010; **123:** 951-956 e951.
67. **Kew MC:** Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int* 2003; **23:** 405-409.
68. **Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM:** Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer* 2011; **11:** 886-895.
69. **Kim KW, Bae SK, Lee OH, Bae MH, Lee MJ, Park BC:** Insulin-like growth factor II induced by hypoxia may contribute to angiogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1998; **58:** 348-351.
70. **Kitano H:** Cancer as a robust system: implications for anti-cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; **4:** 227-235.
71. **Kondo Y, Kanai Y, Sakamoto M, Mizokami M, Ueda R, Hirohashi S:** Genetic instability and aberrant DNA methylation in chronic hepatitis and cirrhosis – A comprehensive study of loss of heterozygosity and microsatellite instability at 39 loci and DNA hypermethylation on 8 CpG islands in microdissected specimens from patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; **32:** 970-979.
72. **Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C, Yee H, Zender L, Lowe SW:** Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008; **134:** 657-667.
73. **Kubes P, Mehal WZ:** Sterile inflammation in the liver. *Gastroenterology* 2012; **143:** 1158-1172.
74. **Lee JS, Mendez R, Heng HH, Yang ZQ, Zhang K:** Pharmacological ER stress promotes hepatic lipogenesis and lipid droplet formation. *Am J Transl Res* 2012; **4:** 102-113.
75. **Lee S, Lee HJ, Kim JH, Lee HS, Jang JJ, Kang GH:** Aberrant CpG island hypermethylation along multistep hepatocarcinogenesis. *Am J Pathol* 2003; **163:** 1371-1378.
76. **Li T, Kon N, Jiang L, Tan M, Ludwig T, Zhao Y, Baer R, Gu W:** Tumor suppression in the absence of p53-mediated cell-cycle arrest, apoptosis, and senescence. *Cell* 2012; **149:** 1269-1283.
77. **Lodhi IJ, Wei X, Semenkovich CF:** Lipoexpediency: de novo lipogenesis as a metabolic signal transmitter. *Trends Endocrinol Metab* 2011; **22:** 1-8.
78. **Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR:**

- MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; **435**: 834-838.
79. **Luo Z, Saha AK, Xiang X, Ruderman NB**: AMPK, the metabolic syndrome and cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2005; **26**: 69-76.
 80. **Madhoun MF, Fazili J, Bright BC, Bader T, Roberts DN, Bronze MS**: Hepatitis C prevalence in patients with hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Am J Med Sci* 2010; **339**: 169-173.
 81. **Maeda S, Kamata H, Luo JL, Leffert H, Karin M**: IKKbeta couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. *Cell* 2005; **121**: 977-990.
 82. **Marra F, Bertolani C**: Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009; **50**: 957-969.
 83. **Matoba S, Kang JG, Patino WD, Wragg A, Boehm M, Gavrilova O, Hurley PJ, Bunz F, Hwang PM**: p53 regulates mitochondrial respiration. *Science* 2006; **312**: 1650-1653.
 84. **McCullough AJ**: The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; **8**: 521-533, viii.
 85. **Moller H, Mellemegaard A, Lindvig K, Olsen JH**: Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994; **30A**: 344-350.
 86. **Moore KJ, Rayner KJ, Suarez Y, Fernandez-Hernando C**: The role of microRNAs in cholesterol efflux and hepatic lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 2011; **31**: 49-63.
 87. **Mott JL**: MicroRNAs involved in tumor suppressor and oncogene pathways: implications for hepatobiliary neoplasia. *Hepatology* 2009; **50**: 630-637.
 88. **Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C, Kahn HS, Thun MJ**: Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 2000; **152**: 847-854.
 89. **N'Kontchou G, Paries J, Htar MT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, Trinchet JC, Beaugrand M**: Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4**: 1062-1068.
 90. **Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP**: Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002; **36**: 150-155.
 91. **Ohtani N, Hara E**: Roles and mechanisms of cellular senescence in regulation of tissue homeostasis. *Cancer Sci* 2013; **104**: 525-530.
 92. **Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, Tuncman G, Gorgun C, Glimcher LH, Hotamisligil GS**: Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; **306**: 457-461.
 93. **Page JM, Harrison SA**: NASH and HCC. *Clin Liver Dis* 2009; **13**: 631-647.
 94. **Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, Bedossa P, Belghiti J**: Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009; **49**: 851-859.
 95. **Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, Osterreicher CH, Takahashi H, Karin M**: Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010; **140**: 197-208.
 96. **Park YN, Yang CP, Cubukcu O, Thung SN, Theise ND**: Hepatic stellate cell activation in dysplastic nodules: evidence for an alternate hypothesis concerning human hepatocarcinogenesis. *Liver* 1997; **17**: 271-274.
 97. **Postic C, Girard J**: Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest* 2008; **118**: 829-838.
 98. **Puri P, Mirshahi F, Cheung O, Natarajan R, Maher JW, Kellum JM, Sanyal AJ**: Activation and dysregulation of the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2008; **134**: 568-576.
 99. **Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, Younossi ZM**: Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**: 234-238.
 100. **Rahman RN, Ibdah JA**: Nonalcoholic fatty liver disease without cirrhosis is an emergent and independent risk factor of hepatocellular carcinoma: A population based study. *Hepatology* 2012; **56**: 241A.
 101. **Renahan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M**: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; **371**: 569-578.
 102. **Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, Tyler CW, Jr**: Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979; **242**: 644-648.
 103. **Rottiers V, Naar AM**: MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; **13**: 239-250.
 104. **Saltiel AR, Kahn CR**: Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; **414**: 799-806.
 105. **Samanic C, Chow WH, Gridley G, Jarvholm B, Fraumeni JF, Jr**: Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control* 2006; **17**: 901-909.
 106. **Sanyal A, Poklepovic A, Moynour E, Barghout V**: Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Curr Med Res Opin* 2010; **26**: 2183-2191.
 107. **Saxena NK, Sharma D, Ding X, Lin S, Marra F, Merlin D, Anania FA**: Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res* 2007; **67**: 2497-2507.
 108. **Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Fedirko V, Jenab M, Trepo E, Boffetta P, Dahm CC, Overvad K, Tjonneland A, Halkjaer J, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, Kaaks R, Lukanova A, Boeing H, Trichopoulos A, Bamia C, Lagiou P, Palli D, Grioni S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Hb BD, van den Berg S, Peeters PH, Braaten T, Weiderpass E, Quiros JR, Travier N, Sanchez MJ, Navarro C, Barricarte A, Dorronsoro M, Lindkvist B, Regner S, Werner M, Sund M, Khaw KT, Wareham N, Travis RC, Norat T, Wark PA, Riboli E, Nothlings U**: Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *Int J Cancer* 2013; **132**: 645-657.

109. **Schuppan D, Afdhal NH:** Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; **371:** 838-851.
110. **Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL:** Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell* 2000; **6:** 77-86.
111. **Shoelson SE, Herrero L, Naaz A:** Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; **132:** 2169-2180.
112. **Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, Tanaka K, Cuervo AM, Czaja MJ:** Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature* 2009; **458:** 1131-1135.
113. **Smedile A, Bugianesi E:** Steatosis and hepatocellular carcinoma risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; **9:** 291-293.
114. **Stambolic V, MacPherson D, Sas D, Lin Y, Snow B, Jang Y, Benchimol S, Mak TW:** Regulation of PTEN transcription by p53. *Mol Cell* 2001; **8:** 317-325.
115. **Stickel F, Hellerbrand C:** Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut* 2010; **59:** 1303-1307.
116. **Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, Dejong CH:** Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB (Oxford)* 2010; **12:** 509-522.
117. **Sun K, Kusminski CM, Scherer PE:** Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011; **121:** 2094-2101.
118. **Szabo G, Dolganiuc A, Mandrekar P:** Pattern recognition receptors: a contemporary view on liver diseases. *Hepatology* 2006; **44:** 287-298.
119. **Tanaka S, Mohr L, Schmidt EV, Sugimachi K, Wands JR:** Biological effects of human insulin receptor substrate-1 overexpression in hepatocytes. *Hepatology* 1997; **26:** 598-604.
120. **Tchkonia T, Zhu Y, van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL:** Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2013; **123:** 966-972.
121. **Thorgeirsson SS, Grisham JW:** Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002; **31:** 339-346.
122. **Tornesello ML, Buonaguro L, Tatangelo F, Botti G, Izzo F, Buonaguro FM:** Mutations in TP53, CTNBN1 and PIK3CA genes in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Genomics* 2013; **102:** 74-83.
123. **Torres DM, Harrison SA:** Nonalcoholic steatohepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma: fertile soil. *Semin Liver Dis* 2012; **32:** 30-38.
124. **Turati F, Talamini R, Pelucchi C, Polesel J, Franceschi S, Crispo A, Izzo F, La Vecchia C, Boffetta P, Montella M:** Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk. *Br J Cancer* 2013; **108:** 222-208.
125. **Unger RH, Clark GO, Scherer PE, Orci L:** Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010; **1801:** 209-214.
126. **Vinciguerra M, Carrozzino F, Peyrou M, Carlone S, Montesano R, Benelli R, Foti M:** Unsaturated fatty acids promote hepatoma proliferation and progression through downregulation of the tumor suppressor PTEN. *J Hepatol* 2009; **50:** 1132-1141.
127. **Virtue S, Vidal-Puig A:** Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta* 2010; **1801:** 338-349.
128. **Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M:** Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011; **378:** 815-825.
129. **Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA:** Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011; **54:** 463-471.
130. **Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyren O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Adam HO:** A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001; **12:** 13-21.
131. **Wu J, Kaufman RJ:** From acute ER stress to physiological roles of the Unfolded Protein Response. *Cell Death Differ* 2006; **13:** 374-384.
132. **Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K:** Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; **24:** 248-254.
133. **Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N:** Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013; **499:** 97-101.
134. **Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA:** Impact of obesity on cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2011; **95:** 919-937.
135. **Zhang DY, Friedman SL:** Fibrosis-dependent mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2012; **56:** 769-775.
136. **Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE:** Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97:** 2347-2353.
137. **Zhao L:** The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol* 2013; **11:** 639-647.

Levelezési cím G Baffy, MD, PhD
 Section of Gastroenterology, VA Boston Healthcare System, 150 S. Huntington Ave., Room 6A-46, Boston,
 Massachusetts 02130.
 Fax: 857-364-4179.
 E-mail: gbaffy@bics.bwh.harvard.edu

BIOHASONLÓK A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN: TÁGULÓ HORIZONT

Dr. Gecse Krisztina Barbara, Dr. Lakatos Péter László

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: *A biohasonlók olyan biológiai gyógyszerek, amelyek az eredeti, referenciakészítmény szabadalmi védeltségének lejártát követően kerülnek forgalomba, és a minőség, a biztonságosság és a hatékonyság tekintetében klinikailag jelentős eltérést a referenciaterméktől nem mutathatnak. Az infliximab, amely egy monoklonális anti-TNF antitest, hatékonyan alkalmazható a gyulladós bélbetegségek, a rheumatoid arthritis, a spondylitis ankylopoetica és a psoriasis kezelésében. Az infliximab biohasonló közelmúltbeli európai törzskönyvezése és rövidesen várható magyarországi forgalomba hozatala felkeltette a szakma figyelmét, a véleményeket pedig megosztja. A biohasonlók fő előnye, hogy olcsóbbak, így a piacversenyt serkentik, és több beteg férhet hozzá a biológiai kezeléshez. Ellentétben azonban a kémiai generikumokkal, a biohasonlók szerkezetükben nem egyeznek innovatív készítményeikkel, ugyanis azokat élő sejtekben, biotechnológiai módszerekkel állítják elő. Így a gyártási folyamat során kialakuló elkerülhetetlen különbségek miatt kételyek merülnek fel a szerkezeti heterogenitás, a tisztaság, az immunogenitás, az extrapolált indikációk, a felcserélhetőség és a helyettesíthetőség tekintetében. Az összefoglaló a biohasonlók kapcsolatos kulcsfontosságú tényeket ismerteti, különös tekintettel a gyulladós bélbetegségek vonatkozására.*

Kulcsszavak: biohasonlók, gyulladós bélbetegségek, immunogenitás, infliximab

Gecse KB, Lakatos PL: BIOSIMILARS IN GASTROENTEROLOGY: EXPANDING HORIZON

SUMMARY: *Biosimilars are biologic medicines that enter the market subsequent to an original reference product whose patent has expired and whose similarity to the reference medicine exhibits ‘no clinically meaningful differences in terms of quality, safety and efficacy’. Infliximab, a monoclonal anti-TNF antibody is licensed for the treatment of inflammatory bowel diseases, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriasis. The recent European approval and the approaching Hungarian marketing of the infliximab biosimilar has raised significant interest and prompted discussions. The expected reduction in drug costs is expected to induce market competition and improve patient access to biotherapeutics. In contrast to chemical generics, due to unavoidable differences in the manufacturing process, biosimilars will not be identical to the innovator products, which raise concerns about their structural heterogeneity and purity, immunogenicity, efficacy in extrapolated indications and interchangeability. This review discusses the key issues relevant to the use of biosimilars with special regard to inflammatory bowel diseases.*

Keywords: biosimilars, subsequent-entry biologics, immunogenicity, inflammatory bowel diseases, infliximab

Magy Belorv Arch 2014; 67: 79–83.

A biológia gyógyszerek hatóanyagát élő sejtek állítják elő. A biohasonlók olyan biológiai gyógyszerek, amelyek a referenciakészítmény szabadalmának lejártát követően kerülnek forgalomba.⁸ A referenciakészítményeket tízéves szabadalmi jog védi, amelyet követően kérvényezhető a biohasonló gyógyszer törzskönyvezése.⁸ A biohasonló gyógyszerek fejlesztésének legfőbb mozgatórugója a biológiai gyógyszerek piacfoglalása.

Míg 2000-ben a tíz legnagyobb piaci forgalommal bíró gyógyszer közül csak kettő, addig 2012-ben már hét volt biológiai, amelyek közül az infliximab és az adalimumab állt a lista élén.²³ A tumornekrózis-faktor-alfa-antagonista (anti-TNF α) gyógyszerek megjelenése alapjaiban megreformálta a gyulladós bélbetegségek kezelési stratégiáját, hosszú és rövid távú hatékonyságukat számos vizsgálat bizonyítja.^{9, 14, 26} Az Eu-

Rövidítések: EMA (European Medicine Agency): Európai Gyógyszerügynökség; CHMP: emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények bizottsága; G-CSF (granulocyte colony stimulating factor): granulocita kolóniasztimuláló faktor; IBD: gyulladós bélbetegségek; RA: rheumatoid arthritis; SA: spondylitis ankylopoetica, TNF- α : tumornekrózis-faktor- α

rópai Gyógyszerhivatal (EMA) szigorú előírások alapján törzskönyvezi mind az innovatív biológiai, mind pedig a biohasonló gyógyszereket. A biohasonló gyógyszerek az EMA előírása szerint „a minőség, a biztonságosság és a hatékonyság tekintetében a referenciaterméktől klinikailag jelentős eltérést nem mutathatnak”.⁸ Jelenleg Európában összesen tizenhét biohasonló készítmény van forgalomban, amelyek közül elsőként a növekedési hormon, majd az eritropoetin és a granulocita kolóniastimuláló faktor biohasonlók kerültek forgalomba. Az EMA emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények bizottsága (CHMP) 2013 júniusában hagyta jóvá az első monoklonális antitest biohasonló, az infliximab biohasonló törzskönyvezését, amelynek hazai bevezetése a közeljövőben várható.²

Biohasonlók: miért nem „biogenerikumok”?

A kémiai szintézissel előállított gyógyszerek kis molekulák (a legkisebb, 180 Da méretű acetilszalicilsavtól a legnagyobb 854 Da méretű paclitaxelig), szerkezetük pontosan azonosítható, stabil és jól reprodukálható. Ezzel szemben a biológiai gyógyszerek biotechnológiai gyártás során, élő sejtekből előállított fehérje makromolekulák (influximab: 149 000 Da, adalimumab: 148 000 Da), amelyek háromdimenziós szerkezetűek.²⁰ Ez a térbeli szerkezet a jelenleg rendelkezésre álló módszerekkel nehezen azonosítható, ugyanakkor csekély eltérések is a biológiai hatás jelentős változását eredményezhetik.^{19, 30} A biohasonlók és a kémiai generikumok tehát nem hasonlíthatók egymáshoz. Ennek megfelelően a generikus és a biohasonló gyógyszerek törzskönyvezéséhez szükséges, a szabályozó hatóságok által előírt vizsgálatok is alapjaiban különböznek.²⁵ A generikus gyógyszerek esetében elegendő bioekvivalencia-vizsgálatot végezni, amelynek alapja, hogy adott hatóanyag mért plazmaszintjéhez adott klinikai hatás társul. A biohasonlók törzskönyvezéséhez Európában ún. „átfogó összehasonlíthatósági vizsgálat” szükséges, amelynek során a biohasonló készítménynek randomizált, kontrollált tanulmányban kell hasonlóságát bizonyítania először in vitro és in vivo nem klinikai tanulmányok során, majd klinikai (farmakokinetikai, farmakodinámiás, hatékonyság és biztonságosság) vizsgálatok kapcsán is.^{7, 10, 11}

Biohasonlók: mennyire hasonlók az innovátor készítményhez?

A hasonlóságot a biológiai szerek esetében két fő tényező határozza meg: a szerkezet és a gyártási folyamat. A biológiai gyógyszerek aminosav-szekvenciája pontosan meghatározható és reprodukálható. Ugyanakkor a poszttranszlációs módosulások, mint például a glikoziláció az alkalmazott sejtenyészetre jellemző, és jelentősen befolyásolhatja a gyógyszer biológiai tulajdonságait.¹⁸ Nem elegendő tehát a biológiai gyógyszer szerkezetének

pontos ismerete, annak reprodukálásához a gyártási folyamat részletei is kulcsfontosságúak. Ugyanakkor a piaci kizárólagosság elvesztésekor a referenciatermék gyártási folyamata a biohasonló gyártó cégek részére nem áll rendelkezésre. Így például nem ismert az alkalmazott sejtenyészet, a gyógyszer tisztítási eljárása, a kiserelés biztosítása, az ellenőrzési folyamatok.³¹ Ezek alapján a biohasonló és a referenciatermék teljes egyezése kevésbé valószínű, a kérdés, hogy a fennálló különbségek mennyire és milyen módon befolyásolják a biohasonló szer hatékonyságát és biztonságosságát. Mindezek alapján nem meglepő, hogy Európában kevés, összesen tizenhét biohasonló készítmény van jelenleg forgalomban, amelyek minden szempontból megfeleltek a szigorú minőségi előírásoknak.

Immunogenitás

A biológiai gyógyszerek fehérjemolekulái ellen a szervezet ellenanyagok képzésével reagál. Az ellenanyagképzés a gyógyszer farmakokinetikai tulajdonságait és farmakodinámiás hatásait befolyásolhatja, semlegesítheti annak hatását, amennyiben a hatóanyag funkcionálisan aktív részéhez kötődik, illetve biztonságosságra is kihat.²⁸ Például egy innovátor eritropoetin gyártási technológiájában bevezetett változtatás eritropoetin-ellenes autoantitestek keletkezését okozta, melyet követően drámaian megnőtt a vörösvértest-aplasiás esetek száma.²² Az infliximabterápiában részesülő antitest pozitív Crohn-betegek 2,9-szer gyakrabban tapasztalnak infúziós reakciót, mint az antitest negatív betegek.¹ Az immunválaszt a betegtulajdonságok (genetikai háttér, életkor, betegség típusa és aktivitása, immunszuppresszív szerek együttes alkalmazása) és a termék tulajdonságai (adagolás mennyisége, bevitel módja, aggregáció és denaturáció) egyaránt befolyásolják, amelyek laboratóriumi körülmények között nem reprodukálhatók.¹⁷ Így például infliximabbal kezelt betegekben az antitestek kialakulása jelentős különbségeket mutat a gyógyszer egyes indikációiban: míg Crohn-betegségben a leggyakoribb (61%), addig rheumatoid arthritisben mindösszesen 10% körüli.²¹

Költségvetési szempontok

A olcsóbb biohasonlók alkalmazásától a finanszírozó szempontjából költségcsökkenés, a beteg számára a biológiai terápiához való könnyebb hozzáférés várható. A biohasonlók fejlesztési költségei alacsonyabbak: a hatóanyag azonosítása már a referenciakészítmény fejlesztése kapcsán megtörténik.¹⁶ A gyógyszer forgalomba hozatalához preklinikai és klinikai vizsgálatok is szükségesek fázis I és fázis III vizsgálatok keretében, ugyan kevesebb beteg bevonásával. A gyártási kapacitás megteremtésének és a sejtenyészet fejlesztésének költsége a referencia- és a biohasonló gyógyszerek esetében hasonló, továbbá a piacra kerülést követő farmakovigilancia vizsgálat is a referenciakészítmény-

nyel azonos. Mindezek eredményeképpen a biohasonlók mindösszesen – a generikus gyógyszerek 50–80%-os árelőnyével szemben – 15–30%-os árelőnyt képviselhetnek, amely országoként is jelentős különbségeket mutathat.^{5, 12}

Infliximab biohasonló Európában és Magyarországon

A biohasonló és a biológiai gyógyszerek törzskönyvezése az Európai Unióban központilag, az EMA-nál történik.^{10, 25} Ugyanakkor az EMA a biohasonlók és a referenciakészítmények felcserélhetőségéről, illetve az automatikus helyettesíthetőségről való döntést a tagállamok hatáskörébe helyezi. A felcserélhetőség a biohasonlók esetében ugyanakkor nem jelent automatikus (patikai) helyettesíthetőséget, szemben a hagyományos kémiai szintézissel előállított generikumok esetén megszokottal.

Az CHMP pozitív véleménye alapján az EMA 2013 augusztusában törzskönyvezte az első monoklonális antitest típusú biohasonlót (CT-P13, infliximab biohasonló).² Ugyan a World Health Organization (WHO) ajánlása a szerkezeti heterogenitás miatt a kémiai generikumoktól eltérően nem javasolja, hogy a biohasonlók esetében a hatóanyag megnevezésére a referenciakészítmény hatóanyag-megnevezését használják, az infliximab esetében mindkét készítmény infliximab hatóanyagnévvel került törzskönyvezésre.³² Az infliximab biohasonló a Celltrion (Remsima[®], Celltrion, Incheon, Korea) és a Hospira (Inflectra[®], Hospira, Lake Forest, CA, USA) cégek fejlesztése. Az infliximab biohasonló Európában az originális referenciakészítmény, a Remicade[®] indikációira kapott forgalomba hozatali engedélyt, vagyis rheumatoid arthritis, a gyermek- és felnőttkori Crohn-betegség, a gyermek- és felnőttkori colitis ulcerosa, a Bechterew-kór (spondylitis ankylopoetica), a psoriasis, valamint arthritis psoriatica kezelésére. A Remicade szabadalmi védettsége Európában 2014 augusztusában jár le, bár a gyártó cég gyermekkori indikációkra sikeresen kérvényezte a védettség meghosszabbítását 2015 februárjáig.

Az Egis és a koreai biotechnológiai vállalat, a Celltrion-csoport 2010-ben kötött együttműködési megállapodást biohasonló termékek forgalmazására. Ezáltal az Egis kizárólagos forgalmazási jogot szerzett a FÁK öt országában, beleértve Oroszországot is, valamint további 12 közép-európai országban társkizárólagosságú jogú forgalmazója lesz biohasonló gyógyszereiknek.

Infliximab biohasonló: extrapolált indikáció IBD-ben

A CT-P13 infliximab biohasonló fázis I kettős vak, multicentrikus vizsgálatában (PLANETAS) Bechterew-kóros betegeket randomizáltak, akik 5 mg/tkg dózisban CT-P13-at (n = 125) vagy infliximabot (n = 125) kaptak. A 30 hetes utánkövetésnél a CT-P13 és az infliximab egyenértékűnek bizonyult farmakokinetika

(AUC és C_{max}), hatékonyság és biztonságosság tekintetében.²⁴ A fázis III, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatot (PLANETRA) methotrexat (12,5–25 mg/hét) mellett aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végezték. A betegek CT-P13-at (n = 302) vagy infliximabot (n = 304) kaptak 3 mg/kg-os dózisban.²⁹ A 30. hétnél a CT-P13 és az infliximab a farmakokinetika, a hatékonyság és a biztonságosság tekintetében egyenértékűnek bizonyult. A biohasonló szer hatékonyságát és biztonságosságát gyulladással járó bélbetegségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták, az indikációt tehát extrapolálták. Ez különös óvatosságra int a biohasonlók gyulladással járó bélbetegségben történő alkalmazásakor.²¹ Figyelembe kell venni, hogy a TNF-alfa-antagonisták hatásmechanizmusa IBD-ben nem minden részletében ismert. Így például mind az infliximab, mind pedig az etanercept TNF-antagonista, azonban míg az infliximab hatásos IBD-ben és rheumatoid arthritisben egyaránt, addig az etanercept hatástalan IBD kezelésében, viszont eredményes rheumatoid arthritisben.²⁷ IBD-ben nem állnak rendelkezésre olyan farmakodinámiai markerek, amelyek az anti-TNF szerek hatékonyságát egyértelműen jelzik, mint például az abszolút neutrophil granulocyták száma a G-CSF alkalmazásakor. Emellett IBD-ben a gyógyszeres szintek és a gyógyszerellenes antitest szintek meghatározásának standardizálása jelenleg van folyamatban. Az extrapolált indikáció tekintetében további fontos szempont, hogy az infliximab rheumatoid arthritisben (3 mg/tkg), illetve IBD-ben alkalmazott (5 mg/tkg) adagja nem egyezik. Másodsorban, IBD-ben az anti-TNF-et gyakran monoterápiában alkalmazzuk, szemben a reumatológiai betegségekben gyakran alkalmazott kombinációs terápiával. Az immunosuppresszív szerek bizonyítottan csökkentik a neutralizáló antitestek kialakulását, és ezáltal befolyásolják a szer immunitását, illetve hatékonyságát.³ Így a fázis III PLANETRA vizsgálatban együttesen alkalmazott MTX kezelés megkérdőjelezheti a hatékonyságra, illetve biztonságosságra vonatkozó adatok extrapolációjának jogosságát.¹³ Mindezek a szempontok a biohasonlók IBD-ben történő, extrapolált alkalmazásával kapcsolatban óvatosságra intenek, és szigorú farmakovigilancia programot kívánnak.⁴ Az Egyesült Államokban és Európában a szabályozó hatóságok, a Food and Drug Administration (FDA) és az EMA jóváhagyta az infliximab biohasonlók IBD-ben történő alkalmazását. A Health Canada szigorúbb álláspontot képvisel, az infliximab biohasonló törzskönyvezését kizárólag rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában és psoriasisban hagyta jóvá, extrapolált indikációban, így IBD-ben nem.^{6, 15}

Ezzel egyidejűleg egy másik infliximab biohasonló molekula fázis III vizsgálata zajlik, és az adalimumab biohasonlók fejlesztése is folyamatban van. Az adalimumab biohasonlók fázis I vizsgálatait már befejezték, azonban az eredményeket még nem közölték, a fázis III vizsgálatok jelenleg vannak folyamatban (*1. táblázat*).

1. táblázat. Biohasonlók IBD-ben					
Innovatív	Biohasonló	Gyártó	Vizsgálat stádiuma	Vizsgált betegcsoport	Forgalomba hozatal (EU) Indikáció
Infliximab	CT-P13	Celltrion	Fázis I, befejezett	SA	Engedélyezett RA
<i>Remicade</i>	<i>Remsima</i>		Fázis III, befejezett	RA	SA IBD psoriasis arthritis psoriatica
	CT-P13 <i>Inflectra</i>	Hospira	Fázis III, befejezett	RA	Engedélyezett RA SA IBD psoriasis arthritis psoriatica
	SB2	Samsung Bioepis Co.	Fázis III, folyamatban	RA	-
Adalimumab <i>Humira</i>	BI695501	Boehringer Ingelheim	Fázis I, befejezett	Egészséges önkéntesek nem publikált	-
	PF-064110293	Pfizer	Fázis I folyamatban*	Egészséges önkéntesek	-
	GP2017	Sandoz	Fázis III, folyamatban	Psoriasis	-
	ABP 501	Amgen Inc.	Fázis III, folyamatban	Psoriasis, RA	-

* A vizsgálat várható befejezése 2014. január

Következtetések

A biológiai gyógyszerek szabadalmának lejártával a biohasonló gyógyszerek piachódítása elkerülhetetlen. Európában a biohasonlók forgalomba hozatala szigorú előírások szerint történik, amelynek célja, hogy biztosítsa a biohasonló termékek hatékonyságát és biztonságosságát. A biohasonlók megjelenése kedvező hatású lehet a gyógyszeripari fejlesztésekre, a piaci versenyre, az egészségügyi finanszírozó szempontjából költség-hatékony, a betegek számára pedig a biológiai terápiához való könnyebb hozzáférést nyújtja. Ugyanakkor egyelőre kérdés, hogy a szigorú szabályozás ellenére az infliximab biohasonló IBD-ben, mint extrapolált indikációban beváltja-e majd a hozzá fűzött reményeket.

A közlemény megjelenését az MSD Pharma Hungary Kft. támogatta. Az itt közölt információk a szerző(k) véleményét tükrözik, amely eltérhet az MSD Pharma Hungary Kft. álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

GAST-1113053-0002. Lezárás dátuma: 2014. március 14.

Irodalom

1. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P: Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; **348**: 601-8.
2. Billiet T, Rutgeerts P, Ferrante M, Van Assche G, Vermeire S:

- Targeting TNF- α for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther* 2014; **14**: 75-101.
3. **Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group:** Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1383-95.
 4. **Danese S, Gomollon F, on behalf of the Governing Board and Operational Board of ECCO:** ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). *J Crohns Colitis* 2013; **7**: 586-589.
 5. **Dankó D:** Sajtósságok a biohasonló gyógyszerek közfinanszírozásában. *Orvostovábbképző Szemle* 2012; **19**: 75-79.
 6. **Devlin SM, Bressler B, Bernstein CN, Fedorak RN, Bitton A, Singh H, Feagan BG:** Overview of subsequent entry biologics for the management of inflammatory bowel disease and Canadian Association of Gastroenterology position statement on subsequent entry biologics. *Can J Gastroenterol* 2013; **27**: 567.
 7. **Dranitsaris G, Dorward K, Hatzimichael E, Amir E:** Clinical trial design in biosimilar drug development. *Invest New Drugs* 2013; **31**: 479-487.
 8. European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf
 9. European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144941.pdf
 10. European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf
 11. European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf
 12. **Farfan-Portet M, Gerkens S, Lepage-Nefkens I, Vinck I, Hulstaert F:** Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? *Eur J Health*. 2013 Nov. 23. Epub, ahead of print.
 13. **Gecse KB, Khanna R, van den Brink GR, Ponsioen CY, Löwenberg M, Jairath V, Travis SP, Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens GR:** Biosimilars in IBD: hope or expectation? *Gut* 2013; **62**: 803-7.
 14. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group:** Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; **359**: 1541-9.
 15. Health Canada: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2010-eng.pdf
 16. **Holló Zs:** Innovátor és biohasonló fehérjék fejlesztése, gyártása. *Orvostovábbképző Szemle* 2012; **19**: 42-48.
 17. **Jahn EM, Schneider CK:** How to systematically evaluate immunogenicity of therapeutic proteins – regulatory considerations. *N Biotechnol*. 2009; **25**: 280-6.
 18. **Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV:** Anti-Inflammatory Activity of Immunoglobulin G Resulting from Fc Sialylation. *Science* 2006; **313**: 670.
 19. **Kerpel-Frónius S:** Hasonlóságok és különbségek a kémiai és a biológiai követő gyógyszerek fejlesztésében, alkalmazásában. *Orvostovábbképző Szemle* 2012; **19**: 67-73.
 20. **Kozłowski S, Woodcock J, Midthun K, Sherman RB:** Developing the nation's biosimilars program. *N Engl J Med* 2011; **365**: 385-8.
 21. **Lee H:** Is Extrapolation of the Safety and Efficacy Data in One Indication to Another Appropriate for Biosimilars? *The AAPS Journal*. 2014; **16**: 22-26.
 22. **McKoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D, Rossert J, Nissen-son AR, Raisch DW, Casadevall N, Bennett CL:** Epoetin-as-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. *Transfusion* 2008; **48**: 1754-62.
 23. **Nature Medicine News:** Biologic drugs set to top 2012 sales. *Nature Medicine* 2012; **18**: 636.
 24. **Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Mi-randa P, Mikazane H, Gutierrez-Ureña S, Lim M, Lee YA, Lee SJ, Kim H, Yoo DH, Braun J:** A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; **72**: 1605-12.
 25. **Rinaudo-Gaujous M, Paul S, Tedesco ED, Genin C, Roblin X, Peyrin-Biroulet L:** Review article: biosimilars are the next generation of drugs for liver and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **38**: 914-924.
 26. **Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF:** Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2462-76.
 27. **Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, Tremaine WJ, Johnson T, Diehl NN, Zinsmeister AR:** Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; **121**: 1088-94.
 28. **Singh SK:** Impact of product-related factors on immunogenicity of biotherapeutics. *J Pharm Sci* 2011; **100**: 354-87.
 29. **Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, Kovalenko V, Prodanovic N, Abello-Banfi M, Gutierrez-Ureña S, Morales-Olazabal L, Tee M, Jimenez R, Zamani O, Lee SJ, Kim H, Park W, Müller-Ladner U:** A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; **72**: 1613-20.
 30. **Wang X, Li Q, Davies M:** Development of antibody arrays for monoclonal Higher Order Structure analysis. *Front Pharmacol* 2013; **4**: 103.
 31. **Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, Gravanis I, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Moreau A, Narayanan G, Kruse NA, Reichmann G, Thorpe R, van Aerts L, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK:** Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; **120**: 5111-7.
 32. **World Health Organization:** <http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRev2012.pdf>

Levelezési cím: Dr. Lakatos Péter László
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1083 Budapest, Korányi Sándor utca 2/a
 E-mail: lakatos.peter_laszlo@med.semmelweis-univ.hu

FÉL ÉV ALATT HÁROM ÚJ HYPERTONIA VEZÉRFONAL – „EGY AJÁNLÁS MIND FELETT?”

Dr. Nagy Viktor

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

ÖSSZEFOGLALÁS: 2013. június és 2014. január között három nagy hipertonia ajánlást adtak ki. Ezen túlmenően az egyik ajánlás szerzői kisebbségben maradt véleményüket is publikálták. A hypertoniával kapcsolatos nézetek néhány esetben nem egyeznek meg egymással. A célvérnyomás általában <140/90 Hgmm, 80 év felett a <150/90 Hgmm, de 60–80 év között a nézetek eltérnek. A vérnyomáscsökkentő kezelés megkezdése thiazid típusú diuretikummal, kalciumcsatorna-blokkolóval, angiotenzinkonvertáló enzim gátlóval és angiotenzinreceptor-blokkolóval egyaránt történhet, de csak az európai ajánlás sorolja ide a béta-receptor-blokkolókat is. Egyedül az európai ajánlás tartalmazza a rendelőn kívüli vérnyomásmérés fontosságát, és a terápiarezisztens hypertoniában végső megoldásként elvégezhető műszeres kezelési módszereket. Mindegyik dokumentum kiemeli azt, hogy a hypertóniát pontosan kell diagnosztizálni és kezelni a cardiovascularis események számának csökkentése érdekében.

Kulcsszavak: hipertonia ajánlások 2013-ban

Nagy V: THREE NEW HYPERTENSION GUIDELINE IN A HALF YEAR – „ONE GUIDELINE ABOVE ALL?”

SUMMARY: Three big hypertension recommendations were published between June 2013 and January 2014. Furthermore, one of the recommendations published the minority opinion of the authors. Views on hypertension in some cases do not match each other. The target blood pressure is generally < 140/90 mmHg, over 80 years < 150/90 mmHg, but the views are different between 60–80 years. Initiation of antihypertensive treatment can be done by thiazide-type diuretics, calcium channel blockers, angiotensin -converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker, but the beta receptor blockers are on the list of the European recommendations only. Just the European guidelines enhance the importance of the “out of the office” blood pressure measuring and, as a final method, the instrumental management techniques in the treatment-resistant hypertension. Each document highlights that hypertension should be exactly diagnosed and treated to reduce cardiovascular events.

Keywords: hypertension guidelines in the year 2013

Magy Belorv Arch 2014; 67: 84–92.

Bármely betegség kórisméjéről és kezeléséről írt útmutató nem kötelező szabályokat és főleg nem törvényeket tartalmaz. A tudomány aktuális állása szerint osztályozza és rangsorolja az ismereteket, a gyakorló orvosnak pedig ezen útmutatókat kell figyelembe venni és gondosan mérlegelni minden egyes beteg ellátása során.

A hypertoniáról 2013. június és 2014. január között három nagy útmutató jelent meg. Az Európai Hypertonia Társaság (European Society of Hypertension, ESH) és az Európai Kardiológusok Társasága (European Society of Cardiology, ESC) hypertoniával foglalkozó irányelveit 2013. júniusban, Milánóban mutatták be az ESH éves kongresszusán.⁵ Az új dokumentum kiadása időszzerű volt, mert bár a 2003-as ajánlást az idők folyamán egyszer megújították, de állításait nagyon gyorsan újragondolták.

2013. decemberre készítették el a JNC (Joint Natio-

nal Committee) 8 ajánlást, amely írásos formában a JAMA-ban jelent meg,⁴ 10 évvel az utolsó megjelenése után, de azóta is öt év telt el, hogy 2008-ban a National Heart, Lung, and Blood Institute-ban (NHLBI) megalakult a JNC 8 munkacsoportja. Ehhez képest alig egy hónappal a megjelenés után a 17 szerkesztőből öten egy másik folyóiratban (Annals of Internal Medicine) kisebbségi különvéleményt jelentettek meg a célvérnyomásértékekről.⁹ Eközben az Amerikai Hypertonia Társaság (American Society of Hypertension, ASH) és a Nemzetközi Hypertonia Társaság (International Society of Hypertension, ISH) szintén kiadta a saját hypertoniával kapcsolatos gyakorlati útmutatóját.⁸

Mi van itt? – kérdezheti a magas tudomány berkeiben járatlan szakember; a bizonyítékok értelmezése ennyire szerteágazó? S ha már a szakembernek ilyen kérdései támadnak, mit szól mindehhez majd az a gya-

korló orvos, aki a hypertoniás betegek nagy tömegét látja el? Az ajánlások főbb mondandóját ezért megpróbálom tárgyilagosan ismertetni, hogy mindenki észrevegye az azonos bizonyítékokból levont alapvetően különböző következtetéseket.

ESH/ESC 2013. ajánlás⁵

Az európai irányelveket 25 szerző és ennél is több elbíráló lektor jegyzi, de az utolsó 3 év ipari kapcsolatainak közzététele csak a két társaság honlapján található meg.

A dokumentum nagyon hosszú, és részletezi a hypertonia epidemiológiáját, kivizsgálását, kezelését és gondozását egyaránt. Egy röviden megírt kézikönyvhöz hasonlítható. Az új irányelv nagyon várt legfontosabb újítása az volt, hogy az állításokat I-III. osztályba (ajánlott, ellentmondásos a: megfontolandó, b: esetleg megfontolható, nem javasolt) rangsorolta, és megadta a bizonyítékok erejét is A-tól C-ig (randomizált tanulmányokból, megfigyelésekből, szakértői egyetértésből származik). Megjelenéséig hypertoniában hasonló nemzetközi próbálkozás nem történt.

Epidemiológia, kockázatfelmérés

A cardiovascularis és renalis események, valamint a vérnyomás nagysága között folyamatos az összefüggés, ez pedig megnehezíti a magas vérnyomás elkülönítését a normálistól. A magas vérnyomás meghatározása rendelőben (szisztolés vérnyomás ≥ 140 , és/vagy diasztolés vérnyomás ≥ 90 Hgmm) és ajánlott osztályozása (1. táblázat) nem változott.

Az USA-val ellentétben Európában nincs azonos időben végzett reprezentatív felmérés a hypertonia pre-

valenciájáról.⁶ Pontos adatok nélkül az valószínűsíthető, hogy a prevalencia 30–45% körüli lehet a teljes népességben, amely az életkor előrehaladtával erőteljesen növekszik.

Miközben évtizedekkel ezelőtt csak a vérnyomás csökkentésére helyezték a fő hangsúlyt, az első koszorúér-betegséggel kapcsolatos prevenciósi ajánlásban (1994.) megkezdték a különféle kockázati tényezők egymást módosító hatásának értelmezését, a teljes szív- és érrendszeri kockázat meghatározását.⁷ Erre azért volt többek között szükség, mert a nagy kockázatú beteg vérnyomáscsökkentő stratégiája eltér a kis kockázatútól. Az új ajánlás új kockázatbecslést tartalmaz, ennek megfelelően a szakértők a kezelés megkezdését is újragondolták. A kockázatbecslő táblázatban található kockázati csoportok megegyeznek a Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) modell kockázati csoportjaival, amelyet egy nagy európai kohorszvizsgálat alapján fejlesztettek ki. Segítségével megadható a vizsgált egyén szív- és érrendszeri betegség miatti halálozásának tízéves kockázata (életkor, nem, dohányzás, összkoleszterin és a szisztolés vérnyomás felhasználásával), attól függően, hogy kis vagy nagy kockázatú európai országban él.²

A dolgozat keretei nyilvánvalóan nem engedik meg a kockázati tényezők részletes felsorolását vagy a tünetmentes szervkárosodások (pl. pulzushullám terjedési sebessége), a diabetes (HgbA_{1c}) és a szövődmények (pl. szívelégtelenség megtartott szisztolés funkcióval) értelmezésének 4-5 év alatt bekövetkező változását, hiszen ezek folyamatosan épülnek be a mindennapi orvosi gyakorlatba. Nem célom a fizikális, a laboratóriumi és a műszeres vizsgálatok részletezése és a másodlagos hypertonia elkülönítő kórisméjének bemutatása sem.

Amellett azonban nehéz szó nélkül elmenni, hogy az állítás osztályának és a bizonyíték súlyának megadása a kockázatfelmérésben, illetve a kórismézésben olykor milyen visszás helyzetet teremt. Az orvosi munka klasszikus alapja, az anamnézis felvétele és a fizikális vizsgálat I/C, a családi anamnézis felvétele pedig I/B besorolást kapott. (Szükség lenne ezekben az esetekben randomizált, kontrollált tanulmányra?). Az EKG készítése I/B szintű evidencia, echokardiográfia végzése pedig nem minden hypertoniásban ajánlott, hanem csak akkor, ha a „rutin” EKG-n balkamrahypertrophia, bal pitvari tágulat látszik, illetve ha valamely, a kórelőzményben szereplő szívbetegség pontosítása szükséges (IIa/B).

Rendelőn kívüli vérnyomásmérés

Hypertonia betegségben először nyilvánvalóan a magas vérnyomás tényét kell igazolni. A vérnyomás azonban minden szívösszehúzóadás esetén más és más. A mérés ténye pedig befolyásolja a vérnyomás nagyságát, mégpedig növeli. A rendelői vérnyomásmérésnek a reprodukálhatóság érdekében ezért pontos szabályai

1. táblázat. A rendelői vérnyomás osztályozása (*a kategóriát mindig a magasabbik érték határozza meg, kivéve az izolált szisztolés hypertoniát, amely a szisztolés értékek alapján sorolandó be, miközben a diasztolés vérnyomás mindig <90 Hgmm) az ESH/ESC 2013 szerint⁵

Kategória	Szisztolés vérnyomás (Hgmm)*	Diasztolés vérnyomás (Hgmm)*
Optimális	<120 és	<80
Normális	120–129 és/vagy	80–84
Magas-normális	130–139 és/vagy	85–89
Hypertonia		
1. fokozat	140–159 és/vagy	90–99
2. fokozat	160–179 és/vagy	100–109
3. fokozat	≥ 180 és/vagy	≥ 110
Izolált szisztolés hypertonia	≥ 140 és	<90

2. táblázat. A hypertonia meghatározása a különféle vérnyomásmérések alapján (*a kategóriát mindig a magasabbik érték határozza meg az ESH/ESC 2013 szerint)⁵

Kategória	Szisztolés vérnyomás (Hgmm)*	Diasztolés vérnyomás (Hgmm)*
Rendelői vérnyomás	≥140 és/vagy	≥90
ABPM		
24 órás átlag	≥130 és/vagy	≥80
Nappali átlag	≥135 és/vagy	≥85
Éjszakai átlag	≥120 és/vagy	≥70
HBPM	≥135 és/vagy	≥85

ABPM: ambuláns vérnyomás-monitorozás;
HBPM: otthoni vérnyomás-monitorozás

vannak, amelyeket be kell(ene) tartani. A rendelőn kívüli vérnyomásmérésnek két formája elfogadott jelenleg, a 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) és az otthoni vérnyomásmérés (HBPM). Mindkét mérési technika csak akkor informatív, ha a mérőkészülék hitelesített, és a beteg mindkét mérés szabályait megtanulta. Nagyszámú hiteles mérés alapján a három módszer értékei összevethetők egymással, ahogyan azt a 2. táblázat mutatja. ABPM esetén a nappali átlag, az éjszakai átlag és a 24 órás átlag egyértelműen használható a hypertonia kórjósolata szempontjából, sőt a rendelőben mért értéknél pontosabban jelzi előre a szervkárosodások (balkamra-hypertrophia, növekvő carotis intima-media vastagság), a cardiovascularis szövődmények és a mortalitás fellépését. A vérnyomás-variabilitás (dipper, nondipper, extrém dipper, reggeli vérnyomáshullám, pár órán belüli variabilitás) kevésbé reprodukálható, de a nondipper vérnyomásgörbe figyelemfelhívó lehet egyes szövődmények kialakulását illetően, az extrém dipper kevésbé tűnik használhatónak. A HBPM szintén számos előnnyel rendelkezik, a cardiovascularis eseményeket előjelző értéke jobb, mint a rendelői vérnyomásértéké. A rendelőn kívüli diagnosztikus vérnyomásmérés klinikai javallatait a 3. táblázat foglalja össze.

A vérnyomásértékekkel kapcsolatosan néhány fontos állítást tartalmaz végül az ajánlás: a fentiek ellenére a rendelői vérnyomásméréssel kell felállítani a hypertonia kórisméjét, a pulzusnyomás kóros, ha ≥ 60 Hgmm, és a centrális vérnyomás ma még csak fontos és érdekes kutatási terület.

A gyógyszeres kezelés megkezdése előtt (életmód-változtatás)

A nem gyógyszeres kezelés a hypertonia megelőzésének alapja, és a gyógyszeres kezelés lényegi kiegészí-

3. táblázat. Az ABPM és HBM indikációi az ESH/ESC 2013 szerint⁵

A HBPM vagy ABPM alkalmazásának klinikai javallatai
Fehérköpeny-hypertonia gyanúja (I. fokú hypertonia a rendelőben vagy magas rendelői vérnyomás esetén, ha nincs tünetmentes szervkárosodás vagy kicsi a cardiovascularis kockázat)
Rejtett hypertonia gyanúja (a rendelőben magas normális vérnyomás vagy normális rendelői vérnyomás esetén, ha tünetmentes szervkárosodás vagy nagy cardiovascularis kockázat észlelhető)
Hypertoniában a fehér köpeny hatás kimutatása
Túl nagy rendelői vérnyomás-variabilitás (a vizitek között vagy egy viziten belül)
Autonóm idegrendszer okozta, orthostaticus, étkezés után, lepihenés/alszás alatti és gyógyszer által provokált hypotonia
Terhesség során rendelői hypertonia vagy praeclampsia gyanúja
Terápiarezisztencia gyanúja esetén

Az ABPM speciális javallatai

A rendelői és otthoni vérnyomásértékek közötti nagy különbség
Éjszakai vérnyomásesés felmérése
Alvási apnoe, diabetes vagy vesebaj esetén az éjszakai vérnyomás nagyságának, illetve a vérnyomásesés elmaradásának a vizsgálatáért
Vérnyomás-variabilitás felmérése

tője. Részei: a sóbevitel megszorítása, az alkoholfogyasztás mérséklése, a friss zöldség és gyümölcs fogyasztás növelése, a testsúly csökkentése, majd fenntartása, a rendszeres dinamikus testedzés. A dohányzás abbahagyása fontos a szív- és érrendszeri kockázat csökkentése miatt, ugyanakkor a dohányzás heveny presszor hatása miután kiesik, esetleg szerepe lehet a nappali vérnyomásátlag csökkentésében. Az életmód-változtatással azért kell foglalkozni, mert minden összetevőjének alkalmazása I/A szintű evidenciával rendelkezik. Összesített hatása kb. egy átlagos dózisú vérnyomáscsökkentő monoterápiával egyezik meg. Nélkülözhetetlen a terápiarezisztencia áttörésében is! Részletei a 4. táblázatban találhatók.

A gyógyszeres kezelés felépítése

A szakértők, miután áttekintették a legnagyobb meta-analíziseket, egyetértettek abban, hogy az egyes gyógyszerosztályok [diuretikum, béta-receptor-blokkoló (BBI), kalciumcsatorna-blokkoló (CaA), angiotenzin-konvertáló enzim gátló (ACE-gátló), angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB)] között a kimenetelt illetően általánosságban egyik fölénye sem igazolható. A kezelés megkezdésére és fenntartására, ezen belül elsősorban monoterápiára, sőt bizonyos kombinációkra ezért az öt felsorolt csoport bármelyike alkalmas (I/A). A morbid-

4. táblázat. A nem gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezelés alkalmazása az ESH/ESC 2013 szerint⁵

A kezelés elemei	Ajánlás
Testsúly	Optimális BMI (<25 kg/m ²) és haskörfogat (férfi <102, nő <88 cm) elérése és/vagy fenntartása
Konyhasóbevitel	Max. 5-6 g/nap
Diéta	Friss gyümölcs, zöldség, diétás és oldékony rost, teljes kiőrlésű gabona, növényi eredetű fehérje bőségesen; a telített zsír- és koleszterintartalom csökkentése szükséges, a tejtermékek legyenek zsírszegények
Fizikai aktivitás	Rendszeres dinamikus (gyaloglás, futás, úszás, kerékpározás stb.) fizikai aktivitás 5-7 alkalom/hét legalább 30 percig
Alkoholfogyasztás	Napi max.: férfi 20-30 g, nő 10-20 g
Dohányzás	Teljes elhagyás és ehhez segítségnyújtás

BMI: testtömegindex

tás- és a mortalitáscsökkenés tehát elsősorban a vérnyomáscsökkenés tényéből fakad, és nem a gyógyszer-választásból. Az amúgy nyilvánvalóan létező egyéni különbségek a kimenetelt illetően háttérbe szorultak, ennek magyarázatát a szerzők később megadták.

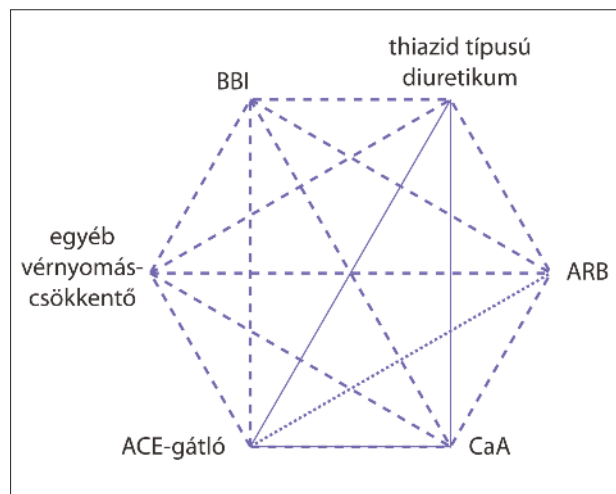
Szakértői egyetértés volt abban is, hogy az egyes gyógyszerosztályokon belül jelen ismereteink szerint nem lehet egyetlen molekulát sem előnyben részesíteni. Egyetlen kivételt említettek meg, a BBI csoporton belül kiemelték a vasodilatator tulajdonságú szereket, a celiprololt, a carvedilolt és a nebivololt, mert ezek a centrális vérnyomást és az artériás merevséget is erőteljesebben csökkentik, mint a hagyományos BBI-ek, és kedvezőbbek szénhidrátanyagcsere-zavarban is. Érdekes módon nem találtak megdönthetetlen bizonyítékot arra, hogy a diuretikumok közül a hagyományos thiazidokkal szemben előnyben részesítsék a chlortalidont és az indapamidot. Nem emeltek ki egyetlen CaA-t, ACE-gátlót vagy ARB-t sem.

Időről időre egyesek problematikus gyógyszerhatásokat ismertettek, és különféle mellékhatások gyanújába kevernek vérnyomáscsökkentőket. Az ajánlás szerkesztői a metaanalízisek és az összehasonlító vizsgálatok alapján felhívták a figyelmet arra, hogy az egyes tanulmányokba a betegeket általában nem az utólagos elemzéseknek megfelelő végpontok alapján választották ki, pl. a BBI tanulmányokban nem különítették el előre a cukorbetegséget, vagy a CaA vizsgálatokban a szívelégtelenséget, az ARB-eket sem a carcino-incidencia szerint sorolták be. Ezért önmérsékletet és óvatosságot ajánlanak minden elemzőnek, nehogy valamilyen ipari érdek derüljön ki a háttérben.

A centrális hatásmechanizmusú szereket, az alfa-receptor-blokkolókat és a vasodilatatorokat csak terápia-rezisztens vagy speciális hypertoniaformákban, a gyógyszer-kombinációk részeként tartották alkalmazhatónak.

Végül az individuális gyógyszerelést elsősorban a kontraindikációk betartása szerint javasolják. Az esetleges speciális előnyökről megállapították, hogy nem kétségtelen bizonyítékokon nyugszanak, hanem sajátos feltételek, meghatározott körülmények és fennálló szervkárosodások esetén kerültek megfigyelésre (IIa/C). Az 5. táblázatban kerül összefoglalásra a speciális állapotokban előnyben részesíthető szerek listája. Az individuális kezelés mindenestre alapvetően monoterápia és megfelelő terápiahűség esetén lehet hasznos, eredményezhet kedvező kimenetelt, de ennél több gyógyszert tartalmaz a kombináció, annál kevésbé lehet ezt az előnyt egyetlen összetevőre visszavezetni.

Az elmúlt évtized hypertonia ajánlásai a gyógyszer-kombinációkat különféle számú szöveget tartalmazó síkidomokkal mutatták be. A kombinációs kezelés elveit most éppen egy hatszög demonstrálja (1. ábra). Eszerint a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) egyik gátlószereit (ACE-gátló, vagy ARB) vagy diuretikummal, vagy CaA-val, következő lépésben pedig mindkettővel ajánlott kombinálni. Kiemelik azt, hogy a BBI gyógyszer-csoport kontraindikáció hiányában (tehát nem minden állapotban és életkorban) választható elsőként is, ám bizonyos esetekben (pl. koszorú-érbeteg hypertóniásnak) ez a kötelező első választás.



1. ábra. Vérnyomáscsökkentő csoportok lehetséges kombinációi az ESH/ESC 2013 szerint.⁵

A kihúzott vonalak az ajánlott kombinációkat jelzik, a szaggatott vonalak a lehetségeseket, de ezen belül a BBI és thiazid kombináció a kellemetlen anyagcserehatások miatt csak korlátozások mellett javasolható. A pontozott vonal azt mutatja, hogy az ACE-gátló + ARB nem javasolt kombináció ACE-g: angiotenzinkonvertáló enzim gátló; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló, BBI: béta-receptor-blokkoló; CaA: kalciumcsatorna-blokkoló

5. táblázat. A speciális vérnyomáscsökkentő kezelésre különösen ajánlott szerek az ESH/ESC 2013 szerint⁴

Panaszmentes szervkárosodás	Ajánlott szer(ek)
Balkamra-hypertrophia	ACE-g, CaA, ARB
Panaszmentes atherosclerosis	CaA, ACE-g
Microalbuminuria	ACE-g, ARB
Veseműködés-zavar	ACE-g, ARB
Klinikai esemény	
Korábbi szélütés	bármelyik vérnyomáscsökkentő
Korábbi szívinfarktus	BBI, ACE-g, ARB
Angina pectoris	BBI, CaA
Szívelégtelenség	diuretikum, BBI, ACE-g, ARB, mineralokortikoidreceptor-antagonista
Aortaaneurysma	BBI
Pitvarfibrilláció, prevenció	megfontolható ARB, ACE-g, BBI, vagy mineralokortikoid-receptorantagonista
Pitvarfibrilláció, kamrafrekvencia-csökkentés	BBI, nondihydropyridin CaA
ESRD/proteinuria	ACE-g, ARB
Perifériás érbetegség	ACE-g, CaA
Egyéb	
ISH (időskor)	diuretikum, CaA
Metabolikus szindróma	ACE-g, ARB, CaA
Diabetes mellitus	ACE-g, ARB
Terhesség	methyldopa, BBI, CaA
Fekete rassz	diuretikum, CaA

ACE-g: angiotenzinkonvertáló enzim gátló; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló BBI: béta-receptor-blokkoló; CaA: kalciumcsatorna-blokkoló; ESRD: végstádiumú vesebaj; ISH: izolált szisztolés hipertónia

Ha egyetlen tableta tartalmaz két vérnyomáscsökkentő hatóanyagot, annak alkalmazását előnyben kell részesíteni, mert megnő a betegek együttműködése, amely amúgy hypertóniában igen rossz (IIb/B).

Terápiarezisztenciában vagy speciális esetekben ez a kombináció egészül ki szükségszerűen a második vonal gyógyszereivel. Megemlítésre kerülnek az új nem gyógyszeres (műszeres) vérnyomáscsökkentő eljárások, a carotis baroreceptorainak stimulációja és az arteria renalisok sympathicus denervációja. Az ESH/ESC 2014. dokumentumban kiemelték azt, hogy ezek a módszerek csak a gyógyszeres kezelés hatástalansága után (IIb/C), valódi terápiarezisztenciában, ha a vérnyomás tartósan >160/110 Hgmm, kerülhet sor alkalmazásukra (I/C). Kilenc hónappal később azonban egy randomizált kontrollált tanulmányban azt igazolták, hogy az arteria renalisok sympathicus denervációja és a műszeres álbeavatkozás (azaz a placebokezelés) vérnyomáscsökkentő hatása nem tért el egymástól szignifikáns mértékben.¹ Ez pedig nyilvánvalóan megkérdőjelezi a kezelés hatékonyságát.

A célvérnyomás és a kezelés megkezdésének problémaköre

A rendelkezésre álló bizonyítékok szisztematikus áttekintése a korábbi nézetek teljes újraértékeléséhez vezetett, csak a rendelői körülmények között mért 140/90 Hgmm marad meg „biztos támpontnak”. Hypertóniáról tehát akkor beszélünk, ha a rendelői vérnyomás eléri, vagy meghaladja a 140/90 Hgmm-t, a gyógyszeres kezelés megkezdése azonban nem feltétlenül ennek a határnak az átlépésétől függ.

Magas normális vérnyomás esetén gyógyszeres kezelés nem (III/A), csak nem gyógyszeres kezelés javasolt. Előfordulhatnak speciális esetek, hiszen szívelégtelenségben az ACE-gátló vagy BBI kezelés nem köthető sem a 130/80, sem a 140/90 Hgmm-es határ átlépéséhez.

Fiatal enyhe-középsúlyos izolált szisztolés (140–179/<90 Hgmm) hypertóniásokat (szervkárosodás, szövődmény, diabetes nincs = a kar izolált szisztolés vérnyomás-emelkedése) nem kell gyógyszerrel kezelni (III/A), de életmód-változtatás szükséges, és igen nagy figyelemmel gondozni kell őket.

Enyhe (140–159/90–99 Hgmm) kis/közepes kockázatú hypertóniásokat „ésszerű” ideig nem kell kezelni (IIa/B), de életmód-változtatás szükséges és gondozni kell őket.

Enyhe (140–159/90–99 Hgmm) nagy/igen nagy kockázatú hypertóniásokat gyógyszerrel is kezelni kell (I/B).

Középsúlyos-súlyos ($\geq 160/100$ Hgmm) hypertóniásokat gyógyszerrel is kezelni kell (I/A).

A célvérnyomást illetően a következő kivételeket kell figyelembe venni:

- diabetesben a célvérnyomás $<140/85$ Hgmm (DBP biztonságos: $80-85$ Hgmm) (I/A)
- proteinúriában SBP <130 Hgmm (ha az eGFR nem romlik)
- idősek:
 - >60 év: gyógyszeres kezelés akkor szükséges, ha a SBP ≥ 160 Hgmm (I/A), és szilárdan bizonyított az, hogy a SBP $140-150$ Hgmm biztonságos (I/A)
 - >60 , legyengült állapotban: a vérnyomáscsökkentő kezelés megkezdése mindig a kezelőorvos döntésére van bízva, a célvérnyomást pedig az egyéni toleranciához kell igazítani (IIb/C)
 - >60 , de <80 év: ha fitt, akkor SBP <140 Hgmm (IIb/C)
 - >80 év: ha SBP ≥ 160 Hgmm, akkor kell kezelni, ha fizikai és mentális állapotuk jó, ebben az esetben a SBP $140-150$ Hgmm biztonságos (I/B)

Az ESH/ESC 2013. hypertonia vezérfonal főbb újításai a következők: a bizonyítékok osztályának és erejének megadása, a rendelőn kívüli vérnyomásmérés fontosságának hangsúlyozása, a teljes szív- és érrendszeri kockázat kivizsgálásának pontosítása, öt vérnyomáscsökkentő osztály egyenrangúságának hangsúlyozása, a kombinációs kezelés ismételt pontosítása, a beteg-együttműködés szerepének kiemelése, új célvérnyomások megadása.

JNC 8 ajánlás⁴

A szerkesztőbizottságot 400 hypertóniaspecialista közül választották ki. Az ajánlást 17 szerző készítette el, az ún. ipari kapcsolatok listája megtalálható a dokumentum végén.

A felnőttkori hypertonia kezelésének problémakörét három fő kérdés köré csoportosították, és ezzel kapcsolatosan 9 ajánlást fogalmaztak meg. Ebből azonnal következik az, hogy a JNC 8 terápiás vezérfonal.

A kérdések a következők voltak:

1. Egy meghatározott vérnyomás-küszöbérték esetén megkezdett vérnyomáscsökkentő kezelés felnőttkori hypertóniában javítja-e a klinikai ki-

menetelt? (= milyen magas vérnyomásérték esetén kell elkezdni a kezelést?)

2. A vérnyomáscsökkentő kezeléssel elért célvérnyomás javítja-e a klinikai kimenetelt? (= legalább milyen alacsonyra kell csökkenteni a vérnyomást?)
3. A különféle vérnyomáscsökkentőkkel vagy vérnyomáscsökkentő osztályokkal végzett kezelés előnye vagy kockázata felismerhető-e az egészségi állapot változásában? (= mi az optimális gyógyszeres kezelés?)

A JNC 8 is szigorú, bizonyítékokon alapuló megközelítéssel készült, randomizált, kontrollált vizsgálatokon alapult. Gyakorlatilag elvégezték a kérdések megválaszolásához szükséges összes nagy, kemény végpontú hypertonia tanulmány metaanalízisét, amelyet egy, a JNC 8-hoz csatlakozó, online letölthető 316 oldalas JAMA supplementumban mutattak be.¹⁰ Az eredmények értelmezését fogalmazták meg az egyes ajánlásokban, miközben törekedtek a 100%-os egyetértésre, de elfogadhatónak tartották a kétharmados többséget is, kivéve akkor, ha az ajánlás alapja szakértői egyetértés volt, akkor 75%-os többségre volt szükség.

A tanulmányokon és metaanalíziseken alapuló bizonyítékok minőségét három osztályba sorolták: erős, közepes, gyenge. Az ajánlások erejét 6 fokozatban (A-E és N) adták meg (erősen ajánlott, az ajánlás ereje csak közepes, gyengén, inkább ajánlott, gyengén, inkább nem ajánlott, szakértői vélemény és nem ajánlott).

1. A népesség 60 éves korú, vagy afeletti csoportjában akkor kell vérnyomáscsökkentő kezelést alkalmazni, ha a vérnyomás $\geq 150/$ és vagy ≥ 90 Hgmm. Célvérnyomás $<150/90$ Hgmm (erős evidencia, A fokozat). Kiegészítés: ha a kezelés során a szisztolés vérnyomás 140 Hgmm alá kerül és a beteg ezt jól tolerálja, akkor a kezelésen nem kell változtatni (szakértői vélemény, E fokozat).
2. A népesség 60 éves kor alatti csoportjában a gyógyszeres kezelés küszöbértéke diasztolés vérnyomás esetén ≥ 90 Hgmm, a célvérnyomás <90 Hgmm (30–59 év között erős evidencia, A fokozat, 18–29 év között szakértői vélemény, E fokozat).
3. A népesség 60 éves kor alatti csoportjában a gyógyszeres kezelés küszöbértéke szisztolés vérnyomás esetén ≥ 140 Hgmm, a célvérnyomás pedig <140 Hgmm (szakértői vélemény, E fokozat).
4. A népesség krónikus vesebetegségben szenvedő 18 éves korú vagy afeletti csoportjában akkor kell vérnyomáscsökkentő kezelést alkalmazni, ha a vérnyomás $\geq 140/$ és/vagy ≥ 90 Hgmm. Célvérnyomás $<140/90$ Hgmm (szakértői vélemény, E fokozat).
5. A népesség cukorbetegben szenvedő 18 éves korú vagy afeletti csoportjában akkor kell vérnyomás-

csökkentő kezelést alkalmazni, ha a vérnyomás $\geq 140/$ és/vagy ≥ 90 Hgmm. Célvérnyomás $< 140/90$ Hgmm (szakértői vélemény, E fokozat).

6. A nem fekete bőrű népességben (ideértve a cukorbetegségeket is) a kezdő gyógyszeres kezelés thiazid típusú diuretikum, CaA, ACE-gátló vagy ARB (közepes evidencia, B fokozat).
A BBI kezelés nem került be az első vonal gyógyszerai közé.
7. A fekete bőrű népességben (ideértve a cukorbetegségeket is) a kezdő gyógyszeres kezelés thiazid típusú diuretikum vagy CaA (általában a fekete bőrű népességben közepes evidencia, B fokozat, a fekete bőrű cukorbetegségben gyenge evidencia, C fokozat).
8. A népesség krónikus vesebetegségben szenvedő 18 éves korú vagy afeletti csoportjában a vérnyomáscsökkentő kezelésnek a veseműködés javítása céljából ACE-gátlót vagy ARB-t ajánlott tartalmaznia, a bórszintől és esetlegesen társult cukorbetegségtől függetlenül (közepes evidencia, B fokozat).
9. A vérnyomáscsökkentő kezelés legfőbb célkitűzése a célvérnyomás elérése. Amennyiben egy hónapon belül ezt nem éri el, akkor dózisévelés, majd a 6. ajánlás szerinti gyógyszerekből kettős, majd hármas kombináció alkalmazása szükséges. Az ACE-gátló és ARB együtt nem adható. Ha nem érték el a célvérnyomást, akkor egyéb vérnyomáscsökkentőkből kell választani, majd sz. sz. a beteget specialistához kell küldeni. (Szakértői vélemény, E fokozat).

A 9 ajánlásból öt csak szakértői vélemény, miközben a háttéranyag 316 oldal volt! 60 éves kortól felfelé felemelték a vérnyomáscsökkentő kezelés küszöbértékét és a célvérnyomást, mégpedig A fokozatú erős evidenciára hivatkozva. Az idős amerikai népességben ez harminc milliónál is több, viszonylag fegyelmezett hypertoniást érint, olyan betegeket, akiknek több mint fele (50,5%) már elérte a 140/90 Hgmm alatti célértéket. A JNC 8 öt szerkesztőjének későbbi különvéleménye jelent meg azt hangoztatva, hogy a 140/90 Hgmm alatti célvérnyomás a kezelés előnyeit és kockázatait tekintve biztonságosabb, mint a magasabb célérték⁹. Úgy gondolják, hogy az idősökben ajánlott magasabb célvérnyomás a teljes népességben csökkenti a kezelés intenzitását, és ez végül a szív- és érrendszeri betegségek (különösen a stroke-mortalitás) incidenciájának évtizedek óta csökkenő trendjét fordíthatja vissza. Az időskorban végzett hypertoniavizsgálatok (SHEP, HYVET, JATOS, VALISH, FEVER) eredményeit más-képpen értelmezték, mint a JNC 8 bizottság többi tagja. A SHEP és HYVET tanulmányokban elért alacsonyabb szisztolés vérnyomásérték 140 Hgmm körüli volt, a kimenetel pedig jobb volt, mint a 160 Hgmm körüli érték esetén, a JATOS és VALISH tanulmányok bizonyító ereje csekély volt, a FEVER eredményei

pedig az ő koncepciójukat igazolta. Emiatt elvetették a 60–80 év közötti magasabb célvérnyomást.

ASH/ISH 2013⁸

Az ajánlást a két hypertonia társaság 25 szakértője készítette el. Az ipari elkötelezettségek a dokumentum végén találhatóak. Az ajánlás 13 oldalas, egyszerűen, tömören foglalja össze a hypertoniával kapcsolatos diagnosztikus és terápiás tennivalókat. A szerzők a dolgozat elején leírják, hogy igyekeztek a tudomány állása szerinti legjobb összefoglalást elkészíteni (evidenciaszinteket nem közölnek), de tisztában vannak azzal, hogy a lehetőségek a világ különböző pontjain alaposan eltérnek. Ennek ellenére úgy gondolják, hogy még a legegyszerűbb vizsgálat és a rendelkezésre álló legkevesebb gyógyszer alkalmazása is hatékony a magas vérnyomás okozta legtöbb szív- és érrendszeri betegség visszaszorítására.

Epidemiológia

A már korábbról, pl. a JNC 7-ből megismert epidemiológiai ismereteket hangsúlyozzák a bevezetőben. A hypertonia a szív- és érrendszeri események, a szélütés és a vesebetegségek legfőbb kockázati tényezője, ez a kockázat 115/75 Hgmm körül a legalacsonyabb és a vérnyomás minden 20/10 Hgmm-es növekedése duplázza a kockázatot. A 18 év feletti népességben hypertoniának tekintik, ha a vérnyomás eléri, vagy meghaladja a 140/ és/vagy 90 Hgmm-t. Megjegyzik azt, hogy manapság 80 év felett inkább elfogadott a 150 Hgmm-es határérték. Diabetesben és vesebetegségben sem találtak olyan adatot, amely alacsonyabb célvérnyomás elérését tenné szükségessé. Bár 115/75 Hgmm-nél észlelhető a legkisebb kockázat, de a nagy tanulmányokból nincs adat arra vonatkozóan, hogy a gyógyszeres kezeléssel erre a szintre csökkentett vérnyomás kedvező kimenetellel társulna.

A vérnyomás beosztása

A 120–139/80–89 Hgmm-es tartományt praehypertoniaként elkülönítik, és ebben a tartományban mindenkinek életmód-változtatást javasolnak annak érdekében, hogy minél kevesebb egyénben alakuljon ki a magasvérnyomás-betegség.

Csak két vérnyomásosztályt különítenek el, ennek az a magyarázata, hogy az alacsonyabb tartományban általában elég a monoterápia, ha pedig az aktuális vérnyomás 20/10 Hgmm-rel haladja meg a célértéket, akkor úgymint kombinációs kezelésre van szükség.

Betegvizsgálat

Egyszerűen, de részletesen leírják a hypertoniás beteg kivizsgálásának minden egyes lépését, és pontosan megadják azt, hogy a kapott eredmény milyen kocká-

zati tényezőre, szervkárosodásra, szövődményre figyelmeztet, és ez majd hogyan használható fel a kezelés megtervezésében. A szív vizsgálatánál pl. kiemelik az EKG elkészítésének jelentőségét, ám hozzáteszik azt is, hogy ha nem is rutinszerűen, de az echokardiográfiát ahol csak lehet el kell végezni, mert a vizsgálat a szívbetegség diagnózisát pontosítja.

Kezelés

A célvérnyomással kapcsolatosan néhány nagyon érdekes tényt említenek meg. A kezeléssel kapcsolatos tanulmányokban általában az 55–80 év közöttieket vizsgálták. Ezért pl. az 50 év alattiak szisztolés célvérnyomásáról nincs klinikai tanulmányból származó bizonyíték (akár <130/80 Hgmm is lehetne!). Ezzel együtt a célvérnyomás a népességben általában <140/90 Hgmm, de van több kivétel. A szakértők egy része proteiniuriával járó vesebetegségben <130/80 Hgmm-t javasol. 80 év felett a tanulmányok szerint inkább valószínű a <150 Hgmm szisztolés célérték. A betegeket pedig figyelmeztetni kell arra, hogy a kezelés várható-

an egy életre szól, és a gyógyszerek esetleges elhagyása csak szoros orvosi ellenőrzés mellett történhet.

A kezelés felépítése végtelenül egyszerű. 140/90-159/99 Hgmm között csak akkor kell azonnal gyógyszerrel kezelni, ha társult szív- és érrendszeri, renalis vagy agyérbetegségre jellemző célszervkárosodás vagy szövődmény, illetve diabetes áll fenn. Amennyiben az említett eltérések nem észlelhetők, akkor ebben a vérnyomástartományban több hónapon keresztül nem gyógyszeres kezelést kell alkalmazni, és a lehetőségektől/ eredményektől függően ez a megfigyelési időszak bátran kiterjeszhető. Ha a vérnyomás $\geq 160/100$ Hgmm, akkor azonnal kettős kombináció adása szükséges, nincs idő kivárni az életmód-változtatás kedvező hatását. 80 év felett a kezelés kezdésének küszöbértéke $\geq 150/90$ Hgmm, célértéke <150/90, kivéve, ha a beteg diabeteses vagy vesebeteg is, mert akkor a célvérnyomás <140/90 Hgmm. A kezelés nagyon egyszerű vázlatát a 6. táblázat tartalmazza. Az első lépcső gyógyszerei között általában a thiazid diuretikum, a CaA, ACE-gátló és ARB található, néhány speciális esetben pedig a BBI is.

6. táblázat. A gyógyszerek kiválasztás hypertóniában különböző körülmények fennállásakor az ASH/ISH szerint.⁸

Ha CaA vagy thiazid közül lehet választani, a thiazid mindig olcsóbb. Az ARB-kezelés kevesebb mellékhatással jár, de az ACE-gátló kezelési olcsóbb. Vesebetegségben, ha az eGFR ≤ 40 ml/min, akkor thiazid helyett kacsdiuretikumot kell adni. Ha koszorúér-betegség áll fenn, és az anamnézisben szívinfarktus szerepel, akkor BBI + ARB vagy ACE-gátló kezelés a vérnyomásértéktől függetlenül indikált. Agyérbetegségben, ha diuretikumra esik a választás, akkor az indapamid jó bizonyítékkal rendelkezik

Betegprofil	Első gyógyszer	Második gyógyszer	Harmadik gyógyszer
Hypertonia speciális eltérések nélkül			
<60 év, fehér bőrű és egyéb nem fekete bőrű betegek	ARB vagy ACE-gátló	CaA vagy thiazid	kombináció: CaA + ACE-gátló vagy ARB + thiazid
≥ 60 év, fehér bőrű és egyéb nem fekete bőrű betegek	CaA vagy thiazid (de hatékony az ACE-gátló vagy az ARB is)	ARB vagy ACE-gátló (illetve CaA vagy thiazid, ha ARB vagy ACE-gátló volt az első választás)	kombináció: CaA + ACE-gátló vagy ARB + thiazid
Bármely életkorú fekete bőrű betegek	CaA vagy thiazid	ARB vagy ACE-gátló	kombináció: CaA + ACE-gátló vagy ARB + thiazid
Hypertonia speciális eltérésekkel			
Hypertonia és diabetes mellitus	ARB vagy ACE-gátló (fekete bőrűekben alternatíva: CaA vagy thiazid)	CaA vagy thiazid (fekete bőrűekben, ha a kezdés CaA vagy thiazid volt, akkor + ARB vagy ACE-gátló)	Valamelyik a második gyógyszerek közül (thiazid vagy CaA)
Hypertonia és krónikus vesebaj	ARB vagy ACE-gátló	CaA vagy thiazid	Valamelyik a második gyógyszerek közül (thiazid vagy CaA)
Hypertonia és koszorúér-betegség	BBI + ARB vagy ACE-gátló	CaA vagy thiazid	Valamelyik a második gyógyszerek közül (thiazid vagy CaA)
Hypertonia és anamnesztikus agyérbetegség	ARB vagy ACE-gátló	thiazid vagy CaA	Valamelyik a második gyógyszerek közül (CaA vagy thiazid)
Hypertonia és szívelégtelenség	Tünetekkel járó szívelégtelenségben: ARB vagy ACE-gátló + BBI + diuretikum + spironolacton a vérnyomásértéktől függetlenül. Dihydropyridin CaA adható kiegészítésként a célvérnyomás eléréséhez		

Az ajánlás a gyógyszercsoportok főbb tulajdonságait ismerteti ezt követően. A szerzők végül sajnálkozásukat fejezik ki, hogy a tanulmányokból származó bizonyítékok számos esetben elégtelenek egy részletes módszertani ajánlás megírására, ezért több esetben kénytelenek voltak saját tapasztalatuk és véleményük alapján dönteni. A dokumentum vezérfonal az egyes országok viszonyait jól ismerő helyi szakértők számára saját javaslataik elkészítésére, hogy az első vonalban dolgozó gyakorló orvosok mindennapi munkája könnyebbé váljon.

Töprengő

A JNC 8 lenne a legpontosabb ajánlás? Nem valószínű, mert a kisebbségben maradt szerkesztők elég jól megvédték véleményüket a 60–80 év közötti hypertóniások célvérnyomását illetően. Az ASH/ISH 2013 kiváló, alapot nyújt és ösztönzi a helyi szakértőket az egyes országok sajátosságainak megfelelő vezérfonal készítésére, de talán nem Európának szól. Mindkét ajánlásból kimaradt a BBI-ek első vonalbeli javallata. Az ESH/ESC 2013 túlzottan részletes, a szakértőnek kellemes olvasmány, a gyakorló orvost azonban elriasztja (és akkor, mint tudjuk semmi sem változik ...). Talán éppen ezért készítettek a szakértők a hosszú ajánlásból egy rövid, lényegre törő 13 oldalas gyakorlati útmutatót.³ Ezt pedig majd le kell fordítani, és el kell juttatni a gyakorló orvosok kezébe, hiszen a hazai túlzottan magas szív- és érrendszeri kockázat hátterében gyakran mégiscsak a rosszul kivizsgált és kezelt hypertónia áll.

Irodalom

- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL: SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med.* 2014; **370**: 1393-1401.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; **24**: 987-1003.
- ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension: 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013; **31**: 1925-1938.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Oggedge O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E: 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014; **311**: 507-520.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Errol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendra M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendra M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauer-sachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Durieux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; **34**: 2159-2219.
- Olives C, Myerson R, Mokdad AH, Murray CJ, Lim SS: Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in United States counties, 2001-2009. *PLoS One.* 2013; **8**(4): e60308. doi: 10.1371/journal.pone.0060308. Epub 2013 Apr 5.
- Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 1994; **15**: 1300-1331.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, Flack JM, Carter BL, Materson BJ, Ram CV, Cohen DL, Cadet JC, Jean-Charles RR, Taler S, Kountz D, Townsend RR, Chalmers J, Ramirez AJ, Bakris GL, Wang J, Schutte AE, Bisognano JD, Touyz RM, Sica D, Harrap SB: Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014; **16**: 14-26.
- Wright Jr JT, Fine LJ, Lackland DT, Oggedge G, Dennison Himmelfarb CR: Evidence Supporting a Systolic Blood Pressure Goal of Less Than 150 mm Hg in Patients Aged 60 Years or Older: The Minority View. *Ann Intern Med.* 2014 Jan 14. doi: 10.7326/M13-2981. [Epub ahead of print]
- Supplement to 2014 Evidence Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report by the Panel Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497> „supplement” (letöltve 2014. február 22.)

Levelezési cím: Dr. Nagy Viktor
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46
 E-mail: nagy.viktor@med.semmelweis-univ.hu

GLUTÉNSZENZITIVITÁS, AZ ÚJ GLUTÉNASSZOCIÁLT KÓRKÉP

Dr. Bajor Judit

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: *Gluténszenzitivitásról akkor beszélünk, ha gluténtartalmú étel fogyasztása után gyomor-bél rendszeri és extraintestinalis tünetek lépnek fel, és ezek háttérében coeliakia és búzaallergia kizárható. A klinikai kép az irritábilis bél szindróma hasmenéses formájához hasonló, egyes szerzők meg is kérdőjelezzik önálló kórképként való létezését és a glutén kizárólagos szerepét a panaszok kiváltásában. A diagnózis a klinikai tüneteken és azok gluténfüggő természetén alapul. Patomechanizmusa nem ismert, immunmediált, de nem autoimmun és nem allergiás kórképnek gondoljuk. A coeliakiától eltérően nincs szoros HLA-asszociáció és nem ismerünk specifikus szerológiai markert. Mivel nem jár a vékonybél-nyálkahártya károsodásával, prognózisa kedvező, nem ismertek malignus szövődmények. A gluténfüggő kórképek között új entitásként megjelenő gluténszenzitivitással kapcsolatban azonban számos kérdés vár még tisztázásra.*

Kulcsszavak: *gluténszenzitivitás, gluténfüggő kórképek, gluténmentes diéta*

Bajor J: GLUTEN SENSITIVITY AS A NEW GLUTEN-RELATED DISORDER

SUMMARY: *Gluten sensitivity is a condition associated with gastrointestinal and extraintestinal symptoms in response to ingesting gluten containing food, without evidence of celiac disease or wheat allergy. Clinical picture is similar to diarrhea-predominant form of irritable bowel syndrome, so its existence as a distinct entity and the role of gluten in inducing the complaints is questionable. The diagnosis is based on clinical symptoms and their gluten relation. The pathomechanism is not fully discovered, it is thought to be immune-mediated, but not considered either autoimmun or allergic disorder. There is no HLA association and specific serological marker has not yet been identified. Not causing permanent damage of the small intestine mucosa, its prognosis is beneficial, malignant complications are not known. Gluten sensitivity as a new entity among gluten-associated diseases has raised many questions that are still to be answered.*

Keywords: *gluten sensitivity, gluten-related disorders, gluten-free diet*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 93–96.

Régi klinikai tapasztalat, hogy egyes betegekben gluténtartalmú ételek fogyasztása hasi panaszokat, hasmenést, rossz közérzetet és más aspecifikus tüneteket okoz. Ezeket az eseteket egészen a közelmúltig a lisztérzékenység és a búzaallergia kizárása után irritábilis bél szindrómaként kezelték, a panaszok gluténfüggő jellegének kevés figyelmet tulajdonítva. Az elmúlt években megjelent nagyszámú publikáció megerősíteni látszik, hogy mindezek háttérében egy új kórkép, a gluténszenzitivitás áll.

Az első esetismertetés 1978-ból származik,¹³ majd 1980-ban Copper és munkatársai is felfigyeltek arra, hogy nyolc, hasmenés, hasi fájdalom miatt vizsgált betegből hatnak a panaszai gluténszenzitivnek bizonyultak, anélkül, hogy lisztérzékenység igazolható lett volna.¹² 20 évvel később Kaukinen arról számolt be, hogy a 94 vizsgált beteg 63%-ának hasi panaszai gluténfogyasztással kapcsolatosak és gluténmentes diétával jól befolyásolhatók.¹⁷ Mindez különösebb vissz-

hangot nem váltott ki szakmai körökben mindaddig, amíg az amerikai sajtó fel nem hívta a figyelmet a gluténmentes étrend robbanásszerű elterjedésére. A gluténmentes termékek eladási adatai arra utalnak, hogy napjainkban kb. 17 millió amerikai választja ezt a diétát – különböző megfontolásból. Lisztérzékeny betegek és búzaallergiások mellett sokan hasi panaszaik enyhítésére, ill. hírességek példáját követve, mint egészségjavító, egészségmegőrző diétát kezdték el fogyasztani ezeket az ételeket.^{20, 24, 26} A sajtó által felkapott hír felkeltette a témával foglalkozó szakemberek érdeklődését is, felmerült az igény a gluténfüggő kórképek újragondolására. A 2011-es Londoni Konszenzus Konferencián a gluténasszociált kórképeket patomechanizmus alapján 3 fő csoportra osztották: Az autoimmun mechanizmusú betegségek közé tartozik a coeliakia, a dermatitis herpetiformis és a gluténataxia.²⁶ A búzaallergia IgE-mediált, klasszikus allergiás kórkép. A harmadik csoportba az immunmediált, de

nem autoimmun és nem is allergiás eredetű kórképet, a nem coeliakiás gluténszenzitivitást sorolták, amely új entitásként jelenik meg a gluténszenzitív kórképek palettáján.

Klinikai tünetek, diagnózis

Gluténszenzitivitásnak nevezzük, ha gluténtartalmú étel (búza, árpa, rozs és ezek felhasználásával készült termékek) fogyasztását követően röviddel (órák, napok) hasi panaszok: hasi fájdalom, puffadás, széklet-habitus-változás (hasmenés vagy székrekedés) lépnek fel.^{11, 26, 27} A klinikai kép hasonlít az irritábilis bél szindróma (IBS) tüneteire, de gyakoriak a bélrendszeren kívüli panaszok, elsősorban a fejfájás, a gyengeség, a fáradékonyság, az izom- és ízületi fájdalom, a dermatitis (ekcéma, bőrkiütés), a szédülékenység, a végtagzsibbadás, a depresszió.^{6, 19} A tünetek gluténmentes diéta mellett megszűnnek, gluténterhelésre visszatérnek. Szoros kapcsolatot írtak le egyes neuropszichiátriai kórképekkel, elsősorban a schizopheniával és az autizmussal.¹⁹ Mivel a kórkép létezésével kapcsolatban kezdettől fogva bizonyos szkepticizmus észlelhető, a személyiségzavar, szomatizáció szerepe is felmerült, de egy norvég vizsgálatban ezt nem tudták igazolni.⁵

A diagnózis felállítása a jellegzetes klinikai kép alapján, a lisztérzékenység és a búzaallergia kizárásával történik. Specifikus laboratóriumi markert nem ismerünk, de a gliadin elleni IgG típusú antitest (IgG AGA) a betegek 56,4%-ában kimutatható (az egészséges népességben ez csupán 2–8%).³⁰ Gluténmentes diéta mellett az antitestértékek normalizálódnak.⁷ Az IgG AGA meghatározást a coeliakia szerológiai diagnosztikájában alacsony specificitása és szenzitivitása miatt már nem használjuk, de ebben a kórképben segítheti a diagnózist. Ugyanakkor óvatossá kell lenni, mielőtt az AGA-t a nem coeliakiás gluténszenzitivitás szerológiai markerének tekintjük, hiszen az emelkedett títert a nyálkahártyabarrier funkciózavara is okozhatja.¹⁶ A coeliakiához hasonló szoros HLA-DQ2/8-asszociáció (99%-os előfordulás) itt nem észlelhető, csupán a betegek 46%-ában van jelen, ami csak kissé magasabb, mint az átlagnépességben (30%). Boholyatrófia nem alakul ki, a vékonybél nyálkahártyája ép, vagy csak enyhe eltérések (emelkedett intraepithelialis lymphocytaszám, ill. eosinophil sejtes infiltráció a duodenum- és a vastagbél-nyálkahártyában) észlelhetők. A kórkép gyakoriságát felmérő vizsgálatok eredményei egyelőre még nagy szórást mutatnak, jelenleg a prevalencia 0,63-6%-ra tehető.¹¹ Elsősorban felnőttekben fordul elő, erős női dominancia jellemzi. Családi halmozódást nem figyeltek meg. Megszületett az első vizsgálat gyermekekben is, mely 15 eset adatait dolgozza fel.¹⁵ Megállapítható, hogy gyermekkorban is ugyanaz a klinikai kép, szövettan, genetika és szerológia észlelhető, mint felnőttben, de itt férfi dominanciát találtak. A fő panasz a hasi fájdalom, kevesebb az extraintestinalis tünet, ezek közül elsősorban a fáradé-

konyság jellemző. A betegség természetes lefolyása nem ismert, de valószínűleg nincsenek súlyos szövődésményei (mint pl. coeliakiában a vékonybél-lymphoma, osteoporosis, infertilitás stb.), és nem társulnak hozzá autoimmun betegségek.²⁴

Patomechanizmus

Sapone és munkatársai mutattak rá arra, hogy a glutén által kiváltott immunreakció gluténszenzitivitásban és coeliakiában eltérő.²⁶ Míg coeliakiában az innate és az adaptív immunválasz is aktiválódik az autoimmun folyamat során, gluténszenzitív betegekben észlelt fokozott Toll-like receptor-2 és claudin-4 expresszió az innate immunválasz aktivitására utal, ugyanakkor csökkent FoxP3- (Treg marker) expresszió mutatható ki, és hiányzik az adaptív immunválasz aktiválódását jelző Th1 és Th17 citokinek expressziója. Így módon, bár az innate immunrendszer „válaszol” a glutén képviselte károsító hatásra, a folyamat „self-limiting” módon, az adaptív immunrendszer bevonása nélkül zajlik.³⁰ A gliadin egészséges egyénekben is képes IL-15-kibocsátást aktiválni, amely citokin a coeliakia fő triggerere. Ahhoz azonban, hogy a gyulladáshoz kaszkádot aktiválja, egy határt meg kell haladnia, ami csak coeliakiásokban következik be.²¹

Az esetek egy részében megnövekedett intraepithelialis lymphocytaszámot találunk, ezek azonban α/β -T-sejt receptort expresszálnak, míg coeliakiára a γ/δ -pozitív intraepithelialis lymphocyták jelenléte a jellemző. A gliadin toxikus hatásáért egyes – a coeliakia patomechanizmusában részt vevő szekvenciáktól különböző – részei a felelősek: citotoxikus hatásúak a vékonybél-nyálkahártyára, apoptosist indukálnak, sejtnövekedést gátolnak, rombolják a nyálkahártya integritását.³⁰ A tünetképzésben szerepe van a glutén opioidszerű hatásának is, ami fokozott bélmotilitást és hiperszekciót okoz.²⁹ Fontos megfigyelés, hogy a gluténszenzitivitás tüneteinek kiváltásában más gabonaeredetű, ún. nem glutén fehérjék is részt vesznek.⁹ Ezek legfontosabb képviselői az amiláz-tripszin inhibitorok, amelyek – amellet, hogy a búzaallergia fő allergénjei – az innate immunválasz hatékony aktivátorai (mivel az emésztőenzimek számára rezisztensek, a gluténhez hasonlóan lebontás nélkül érik el a bélnyálkahártyát).²³ A fentieken kívül a búzafélék igen gazdagok rosszul felszívódó, ún. „erjedő” oligo-, di- és monoszacharidokban, polioldokban (fermentable oligosaccharides, disacharides, monosacharides and polyols: FODMAP), amelyek a bélben fermentálódva fokozott gázképződést, feszülést, hasmenést okozhatnak. Mivel a nem coeliakiás gluténszenzitív betegek tünete az irritábilis bél szindróma hasmenéses formájához igen hasonlóak (általában megfelelnek a Róma III. kritériumainak), az irritábilis bél szindrómától önálló entitásként való elkülönítése egyes szerzők szerint nem egyértelmű.^{2, 14} Ezt támaszthatja alá az a jól ismert tény, hogy az IBS-es betegek is jól reagálnak a gabonarostok megvonásá-

ra. Ugyanakkor nem hagyhatjuk figyelmen kívül, hogy étel által kiváltott panaszok bármilyen funkcionális vagy organikus gasztroenterológiai betegségben előfordulhatnak, és a placebohatás kizárása sem könnyű.¹⁶

Gluténszenzitivitás, búzaszenzitivitás, irritábilis bél szindróma vagy búzaallergia?

Wahnschaffe és munkatársai rámutattak, hogy a hasmenéses IBS-es betegek közül azok, akik HLA-DQ2-pozitívak és szérumban gliadin elleni antitestek mutathatók ki, jól reagálnak gluténmentes diétára.³¹ Hasmenéses IBS betegek gluténszenzitivitását Biesierski és munkatársai is igazolták kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatukban: IBS betegeknek 6 hétig gluténtartalmú, ill. gluténmentes ételt adtak, és a tünetek változását vizuális analóg skálával mérték. A vizsgálat végén a gluténmentes csoportban a tünetek szignifikáns javulását észlelték (ugyanakkor nem volt változás a széket laktoferrin, coeliakia antitest, CRP értékeiben, és az eredmény nem mutatott összefüggést a HLA DQ2 státusszal).³ Későbbi vizsgálatuk eredménye alapján azonban megkérdőjelezték a gluténszenzitivitást, mint önálló entitás létezését: kettős vak, placebo-kontrollált, randomizált vizsgálatukban a gluténszenzitiv IBS-es betegek panaszai csak 8%-ban bizonyultak gluténfüggőnek, a panaszok megszűnése sokkal inkább a rosszul felszívódó oligo-, di- és monoszacharidok, poliolok (FODMAP) eliminálásával függött össze.⁴ Carroccio és munkatársai hasonló eredményre jutottak: IBS betegekben a „gluténmentes” diéta kedvező hatása nem csupán a glutén elhagyásának volt köszönhető: a búza egyéb fehérjéi, nehezen emészthető rövid láncú szénhidrátjai szintén felelőssé tehetőek a fokozott gázképződésért, bélfalfeszülésért, fokozott bélmotilitásért.⁹ A következményes bélflóráváltozás tovább rontja a tüneteket. Véleményük szerint a gluténszenzitiv betegek heterogén betegcsoportot alkotnak: egy részük (akiknél HLA-DQ2-pozitivitás és IEL-emelkedés észlelhető) a coeliakiával mutat átfedést, annak akár korai stádiumának is tartható. A HLA-DQ2/8-pozitív, Marsh 1. stádiumú betegek szorosabb követését más szerzők is ajánlják, hiszen felmerül a lehetősége, hogy ezekben a betegekben később manifeszt coeliakia alakul ki.^{23, 29} Másik csoportjuk (gliadin elleni IgG antitest pozitívok, akiknek anamnézisében atópia, allergia szerepel, duodenum-nyálkahártyájában eosinophil sejtes infiltráció észlelhető) valójában az IgG-mediált ételallergiák közé sorolható.⁸ A lehetséges átfedések miatt az IBS, az ételallergiák, a coeliakia és a gluténszenzitivitás kapcsolata egyelőre forrongó kérdés, és az egyes ételalkotórészek szerepe a tünetképzésben is további tisztázásra vár.^{1, 21, 28} A patomechanizmus összetett volta miatt egyes szerzők a gluténszenzitivitást elnevezés helyett a búzaszenzitivitást kifejezés használatát javasolják.^{10, 25}

Kezelés

A gluténszenzitiv betegek diétája a gluténmentes diéta. Nem ismert az a gluténmennyiség, ami még tolerálható számukra, de – ellentétben a coeliakiásokkal – valószínűleg nem kell félniük a gluténkontaminációtól.²⁹ Ugyanakkor a gluténszenzitiv beteg nagyon ragaszkodik a diétájához, és általában szigorúan be is tartja, hiszen a diétahiba rövid időn belül kellemetlen tünetekkel jár.²² Törekedni kell a természetesen gluténmentes ételek (hús, hal, tojás, zöldség, gyümölcs) kiválasztására, és kerülni kell a konzerváló anyagot, ízfokozót, színezéket, állományjavítót tartalmazó termékeket.²⁹ Mint a vizsgálatok eredménye is bizonyította, a rosszul felszívódó rövid szénláncú szénhidrátok jelentősen hozzájárulnak a tünetképzéshez, ezért ezeket is kerülni kell. Ugyanakkor a betegek nagy része többféle étellel szemben intoleráns. A diéta összeállításában képzett dietetikus tud segítséget nyújtani, hiszen figyelmet kell fordítani a megfelelő rost-, vas- és kalciumbevitelre is.¹⁸ Ma még nem ismert, hogy a diéta a későbbiekben bővíthető-e, és a normál diéta visszaállítható-e valaha, vagy élethosszig tartó állapotról van szó.²

Következtetések

A nem coeliakiás gluténszenzitivitás diagnózisa klinikai tüneteken alapul, a lisztérzékenység és búzaallergia kizárása után a gluténszenzitivitás diagnózisa felállítható. Mivel a betegségnek specifikus markere nincs és a klinikai kép átfedést mutat az irritábilis bél szindrómával, önálló entitásként való kezelését egyes szerzők megkérdőjelezzik. Mások inkább búzaszenzitivitásról beszélnek, hiszen a tünetképzésben a gluténen kívül a búza egyéb fehérjéi és szénhidrátjai is szerepet kapnak. Tény, hogy a gluténmentes étrend egyre népszerűbb világszerte, és sok beteg orvosi vizsgálat és korrekt diagnózis nélkül kezdi el a diétát. Ennek pozitív és negatív hatásait egyaránt érzékeljük. A gluténmentes ételekkel szembeni fokozott kereslet hatására a kínálat egyre bővül, a termékek egyre elérhetőbbé és olcsóbbá válnak, ami megkönnyíti a lisztérzékeny betegek életét.²² Ugyanakkor a vizsgálat nélkül elkezdett diéta megnehezíti a szakember dolgát. Semmiképpen nem lehet cél, hogy ezeket az étrendi megszorításokat az egészséges életmód részeként, megelőzésre alkalmazzuk, hiszen ennek hasznára semmilyen tudományos adat nem utal.^{20, 24} Fontos, hogy a diéta megkezdése előtt a coeliakia és a gluténallergia kizárása megtörténjen, mivel ezek a betegségek egészen más prognózisúak, és a nem szigorúan diétázó beteget számos szövődés veszélyeztetheti. A gluténszenzitivitás jelen ismereteink szerint nem progresszív jellegű, jó prognózisú kórkép, ugyanakkor a tünetek enyhítésével jelentős életminőség-javulást tudunk elérni.

Irodalom

1. **Aziz I, Sanders DS:** Emerging concepts: from coeliac disease to non-coeliac gluten sensitivity. *Proceedings of the Nutrition Society* 2012, **71:** 576-580.
2. **Aziz I, Sanders DS:** The irritable bowel syndrome-coeliac disease connection. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2012, **22:** 623-637.
3. **Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Sheperd SJ, Muir JG, Gibson PR:** Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without coeliac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011, **106:** 508-514.
4. **Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR:** No effects of gluten with self-reported non-coeliac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013, **145:** 320-28.
5. **Brottveit M, Vandvik PO, Wojniesz S, Lovik A, Lundin KE, Boye B:** Absence of somatisation in non-coeliac gluten sensitivity. *Scand J Gastroenterol* 2012, **7:** 770-777.
6. **Cady RK, Farmer K, Dexter JK, Hall J:** The bowel and migraine: update on coeliac disease and irritable bowel syndrome. *Curr Pain Headache Rep* 2012, **16:** 278-86.
7. **Caio G, Volta U, Tovoli F, De Giorgio R:** Effect of gluten free diet on immune response to gliadin in patients with non-coeliac gluten sensitivity. *BMC Gastroenterol* 2014, **14:** 14-26.
8. **Carroccio A, Mansueto P, D'Alcamo A, Iacono G:** Non-coeliac wheat sensitivity as an allergic condition: personal experience and narrative review. *Am J Gastroenterol* 2013, **108:** 1845-52.
9. **Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, Brusca I, Florena AM, Ambrosiano G, Seidita A, Pirrone G, Rini GB:** Non-coeliac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012, **107:** 1898-1906.
10. **Carroccio A, Rini G, Mansueto P:** Non-coeliac wheat sensitivity is a more appropriate label than non-coeliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2014, **1:** 320-321.
11. **Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabro A, Carroccio A, Castillejo G, Ciacci C, Cristofori F, Dolinsek J, Francavilla R, Elli L, Green P, Holtmeier W, Koehler P, Koletzko S, Meinhold C, Sanders D, Schumann M, Schuppan D, Ullrich R, Vécsei V, Volta U, Zevallos V, Sapone A, Fasano A:** Non-coeliac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013, **5:** 3839-53.
12. **Copper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT:** Gluten-sensitive diarrhea without evidence of coeliac disease. *Gastroenterology* 1980, **79:** 801-806.
13. **Ellis A, Linaker BD:** Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet*, 1978; **8078:** 1358-1359.
14. **Eswaran S, Goel A, Chey WD:** What role does wheat play in the symptoms of irritable bowel syndrome? *Gastroenterol Hepatol* 2013, **2:** 85-91.
15. **Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, Polloni C, Albano V, Dellatte S, Indrio F, Cavallo L, Catassi C:** Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr* 2014, **164:** 463-467.
16. **Husby S, Murray JA:** Gluten sensitivity: celiac lite versus celiac like. *J Pediatr* 2014, **3:** 436-438.
17. **Kaukinen K, Tujanmaa K, Maki M, Partanen J, Venalainen R, Reunala T, Collin P:** Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000; **35:** 942-946.
18. **Leonard MM, Vasagar B:** US perspective on gluten-related diseases. *Clin Experiment Gastroenterology* 2014; **7:** 25-37.
19. **Lundin KEA, Alaedini A:** Non-coeliac gluten sensitivity. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*, 2012, **22:** 723-734.
20. **McCarter DF:** Non-coeliac gluten sensitivity: important diagnosis or dietary fad? *American Family Physician* 2014, **2:** 82-83.
21. **Mooney, PD, Aziz I, Sanders DS:** Non-coeliac gluten sensitivity: clinical relevance and recommendation for future research. *Neurogastroenterol Motil* 2013, **25:** 864-871.
22. **Mulder CJJ, van Wanrooij, Bakker SF, Wierdsma N, Bouma G:** Gluten-free diet in gluten-related disorders. *Dig Dis* 2013, **31:** 57-62.
23. **Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJJ, Bouma G:** Non-coeliac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? *J Gastrointest Liver Dis* 2013, **4:** 435-40.
24. **Pietzak M:** Celiac disease, wheat allergy, and gluten sensitivity: when gluten is not a fad. *J Parent Ent Nutrition* 2012, **36(Suppl 1):** 68S-75S.
25. **Sanders DS, Aziz I:** Non-coeliac wheat sensitivity: separating the wheat from the chat! *Am J Gastroenterol* 2012, **107:** 1908-1912.
26. **Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadji-vassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A:** Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012, **10:** 13-24.
27. **Tonutti E, Bizzaro N:** Diagnosis and classification of coeliac disease and gluten sensitivity. *Autoimmunity Reviews* 2014, **13:** 472-476.
28. **Troncone R, Jabri B:** Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med*, 2011, **269:** 582-592.
29. **Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R:** Non-coeliac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Molecul Immunol* 2013, **10:** 383-92.
30. **Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, Fiorini E, Caio G:** Serological test in gluten sensitivity (non-coeliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012, **46:** 680-685.
31. **Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R:** Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, **5:** 844-50.

Levelezési cím: Dr. Bajor Judit
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
7624 Pécs, Ifjúság út 13.
E-mail: bajor.judit8@gmail.com

KAPCSOLÓDÁSI PONTOK A COELIAKIA, A MIKROSKÓPOS COLITIS ÉS A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉG PATOGENEZISÉBEN ÉS KLINIKUMÁBAN

Dr. Kocsis Dorottya⁽¹⁾, Dr. Tóth Zsuzsanna⁽²⁾, Dr. Csontos Ágnes Anna⁽¹⁾, Dr. Miheller Pál⁽¹⁾,
Dr. Herszényi László⁽¹⁾, Dr. Tulassay Zsolt⁽¹⁾, Dr. Juhász Márk⁽¹⁾

(1) Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika
(2) Péterfy Sándor Utcai Kórház Rendelőintézet

ÖSSZEFOGLALÁS: A coeliakia, a mikroszkópos colitis és a gyulladásos bélbetegség a gastrointestinalis rendszer krónikus gyulladásával járó megbetegedések. Mind a három betegség kialakulásának hátterében azonosíthatók genetikai, immunológiai és környezeti faktorok. Közleményünkben a coeliakia és a két másik kórkép összefüggéseit, a társult megjelenés lehetséges okait vizsgáljuk.

Kulcsszavak: coeliakia, gyulladásos bélbetegség, mikroszkópos colitis, autoimmun betegségek

Kocsis D, Tóth Zs, Csontos AA, Miheller P, Herszényi L, Tulassay Zs, Juhász M: AN ASSOCIATION BETWEEN THE PATHOGENESIS AND CLINICAL MANIFESTATION OF CELIAC DISEASE, MICROSCOPIC COLITIS AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY: Celiac disease, inflammatory bowel disease (IBD), and microscopic colitis are inflammatory disorders of the gastrointestinal tract with genetic, immunological and environmental factors involved in their pathogenesis. In this study, association between celiac disease and IBD and Microscopic colitis was examined.

Keywords: celiac disease, inflammatory bowel disease, microscopic colitis, autoimmune disease

Magy Belorv Arch 2014; 67: 97–101.

Epidemiológia

A coeliakia (gluténszenzitív enteropathia) az európai lakosság mintegy 1–1,5%-át érintő immunmediált szisztémás kórkép, amelyet a gabonafélék (búza, rozs, árpa) prolaminjai, leggyakrabban a glutén idéznek elő a genetikailag fogékony egyéneknél. Patomechanizmusában egyaránt szerepet játszik a veleszületett és szerzett immunitás. Főbb jellemzői a változatos intestinalis és extraintestinalis tünetek, az enteropathia, a coeliakiaspecifikus antitestek jelenléte, valamint a HLA-DQ2.5 vagy DQ8 haplotípus hordozás.¹⁰ A betegség bármely életkorban, bármely szerv vagy szervrendszer megbetegedésének tüneteivel jelentkezhet. A diagnózis felállítását követően a kezelés alapját az egész életen át tartó gluténmentes diéta képezi. Mindemmelletts folyamatosan bővült azon autoimmun betegségek köre, amelyek előfordulása bizonyítottan gyakoribb a kezeletlen lisztérzékenyek körében.

Az utóbbi években egyre több vizsgálatban közölték a coeliakia és a gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease, IBD) társulását. Az IBD két fő típusa, a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa ismeretlen eredetű, az emésztőtraktust részben vagy egészben érintő krónikus gyulladással járó kórképek. Általános

prevalenciájukat Crohn-betegségben 0,1–20,2/100 000 főre, colitis ulcerosában 0,5–24,3/100 000 főre becsülik.³ Leeds és mtsai 345 IBD-s, 305 coeliakiás beteg és 601 kontroll személy bevonásával vizsgálták a coeliakia előfordulását IBD-ben, illetve az IBD előfordulását coeliakiás betegek között. Vizsgálatukban a coeliakia előfordulása IBD-ben közel azonos mértékűnek adódott az egészséges népességben tapasztalhatóval, az IBD prevalenciája coeliakiában tízszerese az átlagpopulációban mérhetőnek. Ennek hátterében feltehetőleg a coeliakiában észlelhető fokozott bélrendszeri permeabilitás hatására megnövekedett antigénprezentáció és bakteriális transzlokáció állhat.¹⁶ Mindezt megerősíti, hogy Casella és mtsai 1711 IBD beteg coeliakiaszűrését követően a normálpopulációval megegyező gyakoriságot találtak.⁴ Yang és mtsai 455 coeliakiás beteg bevonásával végzett vizsgálatban az IBD előfordulását coeliakiában szignifikánsan gyakoribbnak találták, mint az átlagnépességben.²⁶ Az SE II. Sz. Belgyógyászati Klinika coeliakiás centrumában 245 coeliakiás beteg bevonásával végzett retrospektív vizsgálat szintén magas, 3,2%-os IBD-prevalenciát talált (közlés előtt).

Számos vizsgálatban kimutatták, hogy a mikroszkópos colitis gyakran társul lisztérzékenységgel. Ez lehet az egyik oka a gluténmentes diéta mellett is fenn-

álló, vagy visszatérő krónikus vizes, nem véres hasmenésnek. A vastagbélben a szabályos endoszkópos kép mellett a nyálkahártya hisztológiai vizsgálata alapján két jól definiálható altípusa különíthető el. Lymphocytás colitisben a colon mucosájában az intraepithelialis lymphocyták (IEL) száma meghaladja a 20 IEL/100 epithelsejt arányt, míg kollagén colitisben 10 µm-t meghaladó kollagénréteg mutatható ki a bazális membránban. Egyes szerzők a lymphocytás colitist a kollagén colitis első állomásának tartják. Megfigyelések szerint a mikroszkópos colitis bármely életkorban kialakulhat, leggyakrabban az 5–7. évtizedben jelentkezik, jellemző rá a női dominancia. A lymphocytás colitis prevalenciája 14,4/100 000, míg a kollagén colitis prevalenciája körülbelül 10–15/100 000.¹ A legújabb vizsgálatok szerint coeliakiában a lymphocytás colitis előfordulási gyakorisága 6–15%, a kollagén colitisé 7–23% közötti.^{8,14} Green és mtsai 1009 coeliakiás beteg vizsgálata során 44 esetben fedeztek fel társuló mikroszkópos colitist, a 4,3%-os prevalencia az egészséges népességhez képest 70-szer nagyobb kockázatot jelent.⁹

Genetikai háttér

A coeliakia HLA-asszociált betegség, legszorosabb összefüggésben két MHC II. osztályba tartozó alléllal (DQA1*0501 és DQB1*0201 vagy DQB1*0202) áll, amelyek az immunválaszban részt vevő sejtfelszíni HLA-DQ2.5 fehérjét kódolják. A DQA1*0501 és a DQB1*0201 allél DR17 haplotípussal, a DQB1*0202 allél (a DQB1*0201 alléllal identikus) pedig DR7 haplotípussal öröklődik. Ezek az allélok a coeliakiások 90%-ában megtalálhatók.²⁴ A DQ2.5-t hordozó egyének relatív kockázata a coeliakia kialakulására 40–50-szeres az átlagpopulációval szemben, az abszolút kockázat pedig 1%. A betegek mintegy 10%-a DR4DQ8 haplotípust hordozó, és a DQA1*03DQB1*03:02 allél által kódolt DQ8 molekulát expresszál. Ebben az esetben az abszolút kockázat 1 : 2000.²⁰ A közelmúltban megjelent közlemények a két klasszikus – HLA-DQ2.5 és HLA-DQ8 – HLA típus mellett szorgalmazzák a HLA-DQ2.2 (HLA-DQA1*02:01 -DQB1*02:02) szűrésének bevezetését is a coeliakiás betegek diagnosztikájába.¹⁸

Gyulladásos bélbetegségek közül colitis ulcerosában találtak HLA-DQA1 pozitivitást.²¹

Mikroszkópos colitisben is kimutatható HLA-asszociáció. A HLA-DR3DQ2 haplotípus hordozás szignifikánsan gyakoribb volt mikroszkópos colitisben, mint a kontroll csoportban. A gyulladásos válasz szabályozásában szerepet játszó TNF α proinflammatoricus citokint kódoló, a 6-os kromoszómán található TNF gén poliformizmusát vizsgálva, a TNF2 gén előfordulását is gyakoribbnak találták mikroszkópos colitisben, amelynek hátterében a TNF2 és a HLA-B8 és DR3 allélok közötti szoros linkage equilibrium állhat.^{6,13}

A coeliakia manifesztációját bizonyos nem HLA-asszociált, valószínűleg recesszíven öröklődő gének is

befolyásolják, amelyek feltételezhetően a 2q, 5q31-33, a 11q32, 15q, 19p13 kromoszómaregiókban helyezkednek el.²⁵ IBD-ben és coeliakiában a genetikai vizsgálatok 4 azonos kromoszómaeltérést azonosítottak. Ezek a PTPN2, IL18RAP, TAGAP és PUS10 géneket érintő változások.⁷

Az IBD és a mikroszkópos colitis közötti genetikai kapcsolat ma még tisztázatlan. IBD-ben a TNF- α gén polimorfizmusának szerepe ellentmondásos. A legtöbb tanulmány a TNF2 allél előfordulását IBD-ben az átlagpopulációval megegyezőnek találta.¹³ Madisch és mtsai 75 mikroszkópos colitises beteg és 534 kontroll személy bevonásával készült vizsgálatukban kimutatták, hogy a Crohn-betegségben észlelt NOD2/CARD15 gén hordozás nem mutatható ki mikroszkópos colitisben szenvedő betegekben.¹⁷

Immunológiai háttér

A három kórképben a genetikai asszociált régiók közötti átfedések a betegségek patomechanizmusának részleges egyezése mellett szólnak. A coeliakia, az IBD és a mikroszkópos colitis patomechanizmusának is központi eleme a fokozott Th1-válasz (TNF- α , IFN- γ).

A coeliakia patomechanizmusának része a genetikai predispozíció, az exogén provokáló ágens, azaz a gabonafélék alkohololdékony komponense, a búza (gliadin), árpa (secalin), rozs (hordein) és az autoantigén jelenléte. A táplálékkal bejutott gliadin a szöveti transzzglutaminázhoz (tTG), egy, a szervezetben mindenütt előforduló, Ca-dependens, a károsodott szövetek regenerációjában szerepet játszó enzimhez kapcsolódik. A tTG a gliadinpeptidek deamidálása révén, olyan peptidepitópotokat hoz létre, amelyekhez a HLA-DQ2 fehérje képes kapcsolódni. A létrejött peptidepitópotok a tTG-vel komplexet képezve neoepitópokként viselkedve indítják be a CD4+ T-sejtek által vezérelt autoantitest-képződést, ami az immuntolerancia megszűnését és az autoimmun folyamatok beindulását eredményezheti. A CD4+ T-sejtek, amelyek a gliadin peptideket, illetve peptid-tTG komplexeket a DQ2/DQ8 fehérjék és a komplementer T-sejt receptorok segítségével ismerik fel, citokineket kibocsátva Th1- és Th2-választ indítanak el. A Th1 citokinek (például TNF- α , IL-1, IFN- γ) aktiválják a bél fibroblastjainak mátrix metalloproteáz (MMP-1, MMP-3) termelését, ezek az enzimek a fibrillaris kollagén és a mátrix-glikoproteinek, illetve -proteoglikánok lebontását végzik.²⁴ A Th2-válasz során a vékonybél-asszociált lymphoid szövetekben előforduló (GALT) B-sejtek plazmasejteké alakulnak, és a lamina propria-ba vándorolva, a bél lumen is elérő IgA típusú antitesteket termelnek. A kialakuló IgA-glutén komplexek képesek hozzákötődni az enterocyták apicalis felszínén lévő CD71 receptorokhoz, aktiválva ezzel az epithelialis sejtekben a szignáltranszdukciót, és a komplex lamina propria-ba történő visszavételét. Ez a mechanizmus teszi lehetővé az immunválaszok további aktiválódását. Az intestina-

lis IgA dimereket alkotva a véráramba jutva részt vesz a coeliakia extraintestinalis tüneteinek kialakításában is. Ma már egyértelmű, hogy az adaptív immunválasz mellett a természetes (natív) immunitásnak is kitüntetett szerep jut a betegség patomechanizmusában. A gliadin peptidek a macrophagok és dendritikus sejtek aktiválásával közvetlenül váltanak ki veleszületett immunválaszt. A sejtek aktiválódása a mintázatfelismerő receptorokon (PAMPs), pl. Toll-like 4 receptor vagy más MYD88-dependens útvonalon keresztül megy végbe. Az aktivált macrophagokban és dendritikus sejtekben indukálódik az inflammatoricus citokinek: IL-1 β , IL-8, TNF- α , MCP-1 termelődése, amelyek fokozzák a gluténindukált adaptív immunfolyamatokat.^{2, 12, 22}

Az IBD kialakulásának pontos mechanizmusa ma még ismeretlen. Feltételezik, hogy IBD-ben a kontrollálatlan, krónikus bélgyulladás létrejöttéhez a genetikai predispozíció és a még ismeretlen környezeti ágens mellett mind az adaptív, mind a natív immunrendszer zavara hozzájárul. IBD-ben az adaptív immunválasz vizsgálata során kiderült, hogy Crohn-betegségben és colitis ulcerosában az immunfolyamatok fenotípusa, citokinmintázata eltérő. Crohn-betegségben a gyulladás indukálásában főként a Th1-válasznak és az IL-12, IL-23, IFN- γ , TNF- α citokinek termelődésének tulajdonítanak jelentőséget, a nyálkahártyában pedig a CD4+ T-sejtek jelenléte dominál. Colitis ulcerosában a Th2 fenotípusra jellemző IL-4, IL-5, IL-13 és kisebb mértékben IFN- γ citokintermelési mintázatot mutattak ki. A veleszületett immunrendszer antigénfelismerő struktúráinak zavara (TLR4, TLR2) az LPS-re adott nem szabályozott válaszreakcióhoz és kontroll nélküli proinflammatoricus citokin termeléshez vezethet.^{5, 27}

Coeliakiában az autoantitestek kimutatására végzett szerológiai vizsgálatok (tTG, EMA, DGP) a diagnosztika szerves részét képezik.¹⁰ IBD-ben a szerológiai markerek diagnosztikai szerepéről megoszlanak a vélemények. A p-ANCA (neutrophil granulocytá citoplazma elleni antitest) a colitis ulcerosás betegek 60%-ának és a Crohn-betegek 20%-ának szérumban mutatható ki. ASCA (Saccharomyces cerevisiae elleni antitest) pozitivitást a Crohn-betegek 60%-ában, a colitis ulcerosás betegek 10%-ában detektáltak. Mindkét antitestre pozitívnak bizonyult az egészséges népesség 5%-a is.²³ Papp és mtsai az IBD-ben kimutatható szerológiai markerek gyakoriságát coeliakiában vizsgálva ASCA pozitivitást a betegek 35,7%-ában, ANCA pozitivitást a betegek 26,2%-ában találtak.¹⁹

A két másik betegséghez hasonlóan a mikroszkópos colitis pontos patomechanizmusáról is kevés adat áll rendelkezésünkre. A gyulladásos folyamatokban az immunpatológiai háttér szerepét valószínűsíti az intraepithelialis mononukleáris sejtbeszűrődés, a szteroidra való javulás, illetve az autoimmun kórképekkel való gyakori társulás, a női dominancia fennállása, annak ellenére, hogy mindmáig a betegségre specifikus antitest vagy más iniciáló noxa nem ismert.¹ Ezt a feltevést támasztja alá, hogy kollagén colitis mucosalis

citokinprofiljának vizsgálata során az IFN- γ , az IL-15 és a TNF- α fokozott expressziója igazolódott. A kollagénfelfszaporodás és a kóros kollagén-anyagcsere hátterében a prokollagén I. és a metalloproteáz-inhibitor (TIMP-1) fokozott expressziója, a mátrix metalloproteináz (MMP1) csökkent működése állhat.^{11, 15}

Klinikum, elkülönítő kórisme

A klinikai tünetek átfedése miatt a három betegség elkülönítése differenciáldiagnosztikai problémát jelent. Mindhárom betegség tünettanáának része a hasi fájdalom, gyakori hasmenés és a gyengeség. Coeliakiában és IBD-ben egyaránt felléphetnek malabszorpciós tünetek, krónikus vashiányos anaemia, csontsűrűségcsökkenés és amenorrhoea. A láz, a véres széklet, a társultan megjelenő sacroileitis, az erythema nodosum, a pyoderma gangraenosum vagy a szemtünetek IBD gyanúját kell, hogy felvessék. Mikroszkópos colitisre a krónikusan fennálló nagyfokú vizes, nem véres hasmenés és a következményes székletinkontinencia a leginkább jellemző tünet.

Coeliakiában, gluténmentes diéta mellett nem szűnő vagy ismételten jelentkező intestinalis tünetek esetén, elsőként kontroll szerológiai vizsgálat, duodenumbiopszia és diétetikussal történő konzultáció szükséges, kizárandó a diétahiba vagy refrakter coeliakia fennállását. Negatív kontrolleredmények esetén ileokolonoszkópia elvégzése javasolt. Normális endoszkópos kép mellett a colonból vett sorozatbiopsziás mintákat mikroszkópos colitis irányába képzett patológus véleményezze.

Következtetések

A coeliakia, a mikroszkópos colitis és az IBD a gastro-intestinalis rendszer krónikus gyulladással járó megbetegedései. A coeliakia prevalenciája 1:100, ez nagyságrendekkel meghaladja az IBD és a mikroszkópos colitis előfordulási arányát. A genetikai asszociált régiók között számos átfedés van a három betegségben, ami a patomechanizmus részleges egyezése mellett szól. A coeliakia, az IBD és a mikroszkópos colitis a klinikai tünetekben is jelentős átfedést mutat, így elkülönítésük sokszor nehéz. Coeliakiás betegben megfelelően betartott gluténmentes diéta mellett is perzisztáló hasmenés esetén kolonoszkópia elvégzése javasolt.

A mikroszkópos colitis előfordulási aránya coeliakiában 70-szerese az átlagos populációban tapasztaltnak. Az IBD előfordulása coeliakiában kb. 10-szerese a normális népességhez képest. Mindezek alapján a mikroszkópos colitis és az IBD is a coeliakiával társuló betegségek közé sorolható, ami a coeliakiás betegpopulációt új potenciális IBD és mikroszkópos colitis rizikócsoporthatározza meg.

Irodalom

1. **Barta Zs:** Mikroszkópos colitis. *LAM* 2008; **18:** 141–144.
2. **Bertrand M, Malamu G, Cerf-Bensussan N:** Celiac Disease: An immunological jigsaw. *Immunity*. 2012; **36:** 907-919.
3. **Burisch J, Pedersen N, Cukovi X0107-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinskas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihu I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P; EpiCom-group:** East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014; **63:** 588-97. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304636.
4. **Casella G, D'Inca R, Oliva L, Daperno M, Saladino V, Zoli G, Annese V, Fries W, Cortellezzi C:** Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: An IG-IBD multicentre study. *Dig Liver Dis* 2010; **42:** 175-8. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.005.
5. **Elson CO, Cong Y, Iqbal N, Weaver CT:** Immuno-bacterial homeostasis in the gut: new insights into an old enigma. *Semin Immunol* 2001; **13:** 187-94. doi: 10.1006/smim.2001.0312.
6. **Fernández-Bañares F, Esteve M, Farré C, Salas A, Alsina M, Casalots J, Espinós J, Forné M, Viver JM:** Predisposing HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes of coeliac disease and associated enteropathy in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17:** 1333-8.
7. **Festen EA, Goyette P, Green T, Boucher G, Beauchamp C, Trynka G, Dubois PC, Lagacé C, Stokkers PC, Hommes DW, Barisani D, Palmieri O, Annese V, van Heel DA, Weersma RK, Daly MJ, Wijmenga C, Rioux JD:** A meta-analysis of genome-wide association scans identifies IL18RAP, PTPN2, TAGAP, and PUS10 as shared risk loci for Crohn's disease and celiac disease. *PLoS Genet* 2011; **7:** e1001283, doi: 10.1371/journal.pgen.1001283.
8. **Freeman HJ:** Collagenous colitis as the presenting feature of biopsy-defined celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2004; **38:** 664-8.
9. **Green PH, Yang J, Cheng J, Lee AR, Harper JW, Bhagat G:** An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7:** 1210-6. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.011.
10. **Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition:** Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; **54:** 136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
11. **Dey I, Beck PL, Chadee K:** Lymphocytic colitis is associated with increased pro-inflammatory cytokine profile and up regulation of prostaglandin receptor EP4. *PLoS One*. 2013; **8:** e61891. doi: 10.1371/journal.pone.0061891.
12. **Juhász M, Zágoni T, Tóth M, Tulassay Z:** [Celiac disease today: review of the growing knowledge]. *Orv Hetil* 2000; **141:** 2583-93.
13. **Koskela RM, Karttunen TJ, Niemelä SE, Lehtola JK, Itonen J, Karttunen RA:** Human leucocyte antigen and TNFalpha polymorphism association in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; **20:** 276-82. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f2468d.
14. **Koskela RM, Niemelä SE, Karttunen TJ, Lehtola JK:** Clinical characteristics of collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2004; **39:** 837-45. doi: 10.1080/00365520410006468.
15. **Lakatos G, Sipos F, Miheller P, Hritz I, Varga MZ, Juhász M, Molnár B, Tulassay Z, Herszényi L:** The behavior of matrix metalloproteinase-9 in lymphocytic colitis, collagenous colitis and ulcerative colitis. *Pathol Oncol Res* 2012; **18:** 85-91. doi: 10.1007/s12253-011-9420-9.
16. **Leeds JS, Höroldt BS, Sidhu R, Hopper AD, Robinson K, Toulson B, Dixon L, Lobo AJ, McAlindon ME, Hurlstone DP, Sanders DS:** Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls. *Scand J Gastroenterol* 2007; **42:** 1214-20. doi: 10.1080/00365520701365112.
17. **Madisch A, Hellmig S, Schreiber S, Bethke B, Stolte M, Miehle S:** NOD2/CARD15 gene polymorphisms are not associated with collagenous colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007; **22:** 425-8. doi: 10.1007/s00384-006-0158-x.
18. **Mubarak A, Spierings E, Wolters V, van Hoogstraten I, Kneepkens CM, Houwen R:** Human leukocyte antigen DQ2.2 and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; **56:** 428-30. Epub 2012/10/23. doi: 10.1097/MPG.0b013e31827913f9.
19. **Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL:** Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? *World J Gastroenterol* 2007; **13:** 2028-36.
20. **Parnell ND, Ciclitira PJ:** Review article: coeliac disease and its management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; **13:** 1-13.
21. **Reinshagen M, Loeliger C, Kuehnl P, Weiss U, Manfras BJ, Adler G, Boehm BO** HLA class II gene frequencies in Crohn's disease: a population based analysis in Germany. *Gut* 1996; **38:** 538-42.
22. **Schuppan D, Junker Y, Barisani D** Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009; **137:** 1912-33. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.008.
23. **Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF:** Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; **19 (Suppl A):** 5A-36A.
24. **Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F,**

- Thorsby E:** Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989; **169**: 345-50.
25. **Wolters VM, Wijmenga C:** Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 190-5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01471.x.
26. **Yang A, Chen Y, Scherl E, Neugut AI, Bhagat G, Green PH:** Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; **11**: 528-32.
27. **Zhang YZ, Li YY:** Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 91-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.91.

Levelezési cím: Dr. Juhász Márk
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: juhaszmarkdr@gmail.com

A NORMÁLIS INTESTINALIS FLÓRA VÁLTOZÁSAI GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN

Dr. Arató András

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Gyermekklinika

ÖSSZEFOGLALÁS: *A közlemény áttekintést ad a normális intestinalis flóra jellemzőiről, különösen hangsúlyozva az egyes életszakaszokban megfigyelhető eltéréseket és a kolonizáció folyamatát. Az intestinalis flóra génállománya, a metagenom, fontos szerepet játszik a szervezet metabolizációjában is. A szerző ismerteti a bélflóra eltéréseit gyulladásos bélbetegségben. A legjellemzőbb változás az intestinalis baktériumok diverzitásának csökkenése. Ezt követően a cikk foglalkozik az intestinalis flóra megváltozásának okával. Az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy bizonyos genetikai meghatározottság mellett, elsősorban a diéta befolyásolja a mikroflóra összetételének megváltozását. Erre utal az is, hogy a Crohn-betegség kezelésében a kizárólagos enterális táplálás alkalmazásával igen jó terápiás eredmények érhetők el. A diéta terápiás hatását elsősorban úgy fejtheti ki, hogy az étrendből kimaradnak azok az élelmiszer-ipari feldolgozás során alkalmazott összetevők, amelyek a bélnyálkahártyát károsíthatják, és bakteriális transzlokációt idézhetnek elő. Ezeknek az összetevőknek a kiiktatása az étrendből megelőzheti a gyulladásos bélbetegségek kialakulását.*

Kulcsszavak: *intestinalis flóra, gyulladásos bélbetegség, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, diéta*

Arató A: THE CHANGES OF NORMAL INTESTINAL MICROFLORA IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY: *The paper reviews the characteristics of intestinal microflora particularly accentuating the changes of its composition during special periods of life and the process of colonization. The gene pool of microbiome, the so called metagenome plays an important role in the metabolism of the human organism. In the following part the author delineates the changes of the microflora in inflammatory bowel disease underlining the the most pronounced change is the decreased diversity of the intestinal bacteria. Following this the paper analyzes this change of microbiome. According to studies up to present it is probable that beside characteristic genetic traits mostly the diet influences the composition of intestinal microflora. This is also indicated by the very efficient therapeutical results of exclusive enteral nutrition in Crohn's disease. This diet may have its effect principally that it does not contain those compounds which are frequently occur in processed foods, which could damage the intestinal mucosa and elicit bacterial translocation. Avoiding such components in the diet may also prevent the development of inflammatory bowel disease.*

Key words: *intestinal flora, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, diet*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 102–107.

A normális intestinalis flóra jellemzői

Az utóbbi évtizedben egyre nagyobb figyelem irányult a bélflóra összetételének és funkciójának megismerésére, ami könnyen érthető, hiszen az emberi szervezet metaorganizmusnak tekinthető. A gastrointestinalis rendszer 10 és 100 trillió közé tehető csíraszámú baktériummal kolonizált, amelyek több mint 1000 baktériumspeciessé tartoznak. Mindez azt jelenti, hogy a mikrobák száma legalább tízszerese az emberi testet alkotó sejtekének, vagy másképpen fogalmazva, csak 10 százalék bennünk a humán sejt.²⁸

Az is igen figyelemreméltó tény, hogy a bélflóra mikrobáinak genetikai állománya 150-szer több gént

tartalmaz, mint a humán genomban megtalálható összes génnek száma. Így a velünk a béllumenben szimbiózisban élő mikroorganizmusok tudnak olyan szubsztrátokat is metabolizálni, amire egyébként az ember nem lenne képes. A kommenzális bélflóra metabolikus képessége teszi lehetővé az ember számára egyébként emészthetetlen poliszacharidok lebontását, hozzájárulva szervezetünk energia-háztartásának szabályozásához, többek között a zsírraktárak feltöltéséhez is. A kommenzális baktériumoknak jelentős szerepük van az egyébként esszenciális vitaminok szintézisében, így például a K-vitamin képzésében.²⁷

A bélhez kapcsolt immunrendszer (GALT) az emberi szervezet legnagyobb immunszerve. Az utóbbi

években nyilvánvalóvá vált, hogy a GALT és az intestinalis mikroflóra között igen bonyolult szabályozott párbeszéd, ún. cross talk zajlik. A kommenzális baktériumok ennek kapcsán elérik, hogy velük és az ártalmatlan táplálékantigénekkal szemben tolerancia alakuljon ki. Ezt a fiziológiás egyensúlyt a megfelelően működő veleszületett immunitás is biztosítja. Az egyes mikrobák jellegzetes molekuláris mintázatát (PAMP = pathogen associated molecular pattern) a különböző mintázatfelismerő receptorok (PRR = pattern recognition receptors) ismerik fel. Ezek között a receptorok között a legjelentősebbek a toll-szerű receptorok (TLR) és a NOD/CARD15 receptorok, amelyek hozzájárulnak ahhoz, hogy a kommenzális baktériumokkal és a táplálékantigénekkal szemben tolerancia alakuljon ki.

A normális bélflóra és a veleszületett immunitás interakciója gátolja az intestinalis barrier permeabilitásának a fokozódását. A veleszületett immunitás segíti a patogén baktériumok eliminációját azáltal, hogy elősegíti a Paneth-sejtek defenzinszintézisének növekedését. A defenzinek természetes antibiotikumoknak tekinthetők.¹⁹ Mindezek a folyamatok segítenek fenntartani a mucosális és kommenzális homeosztázist az intestinalis rendszerben.

Az intestinalis mikroflóra összetétele napjainkban egészen jól jellemezhető molekuláris biológiai módszerekkel, elsősorban a baktériumok 16S riboszomális RNS-t kódoló génjeinek az analízisével.^{17, 35} A bélflóra 90 százaléka két domináns baktériumtörzsbe sorolható, 65% a Firmicutes, 35% pedig a Bacteroidetes törzsbe. Az Actinobacteria, a Protobacteria és a Fusobacteria aránya sokkal kevesebb, 5, 4, illetve 1%.⁸ Az egyes baktériumspeciességek száma, amelyek ezekbe a törzsekbe tartoznak, egészséges egyénekben több, mint 1000, vagyis a bélflórára óriási diverzitás jellemző.¹⁹

A béltraktus kolonizációja

Az intestinalis traktus kolonizációja születéskor kezdődik az anya szülőcsatornájából, majd megszületésekor a bőrfelületéről. Újszülött- és csecsemőkorban a bélflóra különbözik a felnőttkoritól. Nemrégiben kimutatták, hogy az újszülöttek vérében olyan CD71-pozitív erythroid sejtek vannak, amelyek immunosuppresszív hatásúak, és feltételezik, hogy szerepük van abban, hogy a születés utáni intestinalis bakteriális kolonizáció ne okozzon gyulladós reakciót.¹¹ A szoptatott csecsemőkben sokkal magasabb a Bifidobaktériumok és a Lactobacillusok száma, mint a felnőttekben, ami azzal magyarázható, hogy ezek a baktériumok felhasználják az anyatej oligoszacharidjait, amelyek elősegítik proliferációjukat.⁶ A császármetszéssel világra jött csecsemőkben a Bifidobaktériumok és Lactobacillusok száma sokkal kisebb, mint a természetes úton születettekben.³² A Bifidobaktériumok száma ugyancsak kisebb a tápszerezrel táplált csecsemők bélflórájában az anyatejesekéhez képest. A prebiotikumokkal kiegészít-

tett tápszerekkel történő táplálás esetén azonban a bélflóra összetétele nem tér el lényegesen az anyatejes csecsemőkéétől.¹⁶

A bélflóra felnőttekre jellemző összetétele csak hároméves korra alakul ki. Ezt követően a bélflóra összetétele egészségesekben lényegében stabilizálódik, és változatlan marad nagyjából 70 éves korig, de 70 és 100 éves kor között a Bacteroidetes és Firmicutes törzsekbe tartozó baktériumok száma csökken a fiatalabb felnőttekben észlelhetőhöz képest.²⁹ A Firmicutes törzsön belül számos, a Clostridium IV és XIV klaszterbe tartozó butiráttermelő baktérium száma csökken időskorban. Ez azért lényeges, mert a rövid szénláncú zsírsavak közé tartozó butirátnak nagy jelentősége van az enterocyták energiaellátásának biztosításában.⁸

Eubiosis és dysbiosis

A bélflóra optimális összetétele esetén eubiosis áll fenn. Dysbiosisról akkor beszélhetünk, ha megbomlik az egyensúly a jótékony hatású kommenzálisok és a patológiás folyamatot is kiváltható baktériumok között. Dysbiosis esetén a kedvező biológiai hatású törzsek száma csökken, a kedvezőtleneké pedig emelkedik.³⁰ A kommenzális baktériumok számának csökkenése következtében mérséklődik a colonban a szénhidrát-metabolizmus, és a nem fermentált szénhidrátok nem képesek felszívódni, és ozmotikus aktivitásuk révén hasmenést okoznak. A kommenzális baktériumok részt vesznek a terminális ileumban nem felszívódott epesavak bontásában is. Amennyiben számuk csökkent, akkor a nem metabolizált epesavak a colonban szekretoros hasmenést válthatnak ki.^{3, 15}

A bélflóra összetétele kóros állapotokban

Az elmúlt években bizonyítást nyert, hogy a bélflóra összetétele több kórképben megváltozik. Metabolikus betegségekben, így 2-es típusú diabetesben és obesitasban különösen jelentős változások figyelhetők meg az intestinalis flórában. Ezek az eltérések magyarázhatók az ilyenkor gyakori nagy zsírtartalmú étrenddel, ami csökkenti a bélflóra diverzitását, és növeli a Firmicutes és Actinobacteria arányát.¹³ A túlzott zsirbevitel hatására átalakult bélflórára jellemző a fokozott lipopoliszacharid-termelés, ami állandóan fennálló, enyhe gyulladós reakcióhoz vezet, hozzájárulva az inzulinrezisztencia és az obesitas kialakulásához.⁷ Az intestinalis flóra összetételének megváltozása szerepet játszhat egyes allergiás kórképek, így az asthma bronchiale és az atópiás dermatitis kialakulásában is. A bélflóra összetétele jelentős mértékben megváltozik gyulladós bélbetegségben, elsősorban Crohn-betegségben is, ami az alábbiakban részletesen ismertetésre kerül. Feltűnő, hogy az összes említett betegség incidenciája jelentős mértékben megnövekedett az elmúlt évtizedekben, ami nagy valószínűséggel kapcsolatban van a nyugati típusú étrend jelentős térhódításával.^{4, 24}

Az antibiotikumok a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek közé tartoznak, és jó hatásúak a fertőző betegségek kezelésében, de sajnos előnyeik mellett számos mellékhatásuk is van. Ezek között jelentős helyet foglal el a bélflóra normális összetételének megváltoztatása következtében kialakuló kolonizációs rezisztencia csökkenése, ami miatt gyakran alakul ki antibiotikum-asszociált hasmenés.¹³

A bélflóra jellegzetességei gyulladásos bélbetegségben

A gyulladásos bélbetegségek patomechanizmusa az intenzív ilyen irányú kutatások ellenére sem pontosan ismert, de az biztos, hogy kialakulásukban a bélflóra megváltozásának fontos szerepe van. A kórkép patogenezise szempontjából alapvető jelentőségű annak eldöntése, hogy a patológiás folyamat egy perzisztensen fennálló kóros stimulus hatására jön létre, vagy egy normális körülmények között is jelen lévő faktor hoz létre indokolatlanul erőlyes reakciót. Az előbbi korábban soha nem sikerült igazolni, így egyre inkább az a valószínű, hogy IBD-ben feltehetőleg az egyébként normális bélflórával szemben jön létre egy túlzottan erős immunreakció, ami a betegség kialakulásáért felelős lehet.

Az egész genomra kiterjedő vizsgálattal eddig több mint 100, az IBD-re genetikai kockázatot jelentő lokuszt azonosítottak. Ennek ellenére genetikai tényezőkkel csak részben magyarázható az IBD kialakulása, hiszen egypetéjű ikrekben a colitis ulcerosa konkoranciája 16%, a Crohn-betegségé pedig 35%. A genetikai kockázatot jelentő allélok többsége az epithelialis barriert és a veleszületett immunrendszert szabályozza, amelyek normális működése fontos szerepet játszik a kommenzális bélflórával szembeni védelemben.²⁰ Erre utal az is, hogy a CARD15 gén Crohn-betegségben gyakori mutációja következtében egy olyan fehérjének változik meg a szerkezete, amely fontos szerepet játszik a veleszületett immunitásban, elsősorban egyes baktériumkomponensek intracelluláris felismerésében. Saját vizsgálatunkban kimutattuk, hogy CD-ben és UC-ben a TLR2 és TLR4 expressziója fokozott a betegek kóros eltérést mutató nyálkahártyájában.³³ Így nem véletlen, hogy az utóbbi években nagy figyelem irányult az intestinalis flóra jellegzetességeinek megismerésére IBD-ben. Figyelembe véve azt a tényt, hogy a bél lumenét csupán egy epithelialis sejtréteg határolja a lumenben és a nyálkahártyán található baktériumoktól és immunogén ételantigénektől, tulajdonképpen az a csoda, hogy nem mindig alakul ki bélgyulladás.⁵

A bélflóra szerepét bizonyítja a gyulladásos bélbetegség patomechanizmusában, hogy antibiotikumok használatával a gyulladás mértéke csökkenthető mind a betegekben, mind pedig egér colitises modellekben. Crohn-betegségben szenvedő betegekben a széklet diverziójával is sikeresen csökkenthető a gyulladás mértéke, így a sztómától distalisan a nyálkahártya

struktúrája jelentős javulást mutat. A székletpasszázs helyreállításával a betegség kiújulása észlelhető.²⁶ Bizonyítékot jelent a bélflóra patogenetikai szerepe az a megfigyelés is, hogy colitis ulcerosában egészségekből vett széklet transzplantációjával remisszió volt elérhető.¹⁸

A bélflóra összetételének változása IBD-ben

A korábban ismertetett molekuláris biológiai módszerekkel IBD-ben is sokan vizsgálták az intestinalis flóra összetételét. Egyértelműen igazolható volt, hogy IBD-ben az egészségesekhez képest jelentős mértékben változik a bélflóra összetétele, és Crohn-betegségben és colitis ulcerosában egymástól is különböző mintázat figyelhető meg. A Crohn-betegség colonra és ileumra lokalizálódó formáiban is eltérő a bélflóra összetétele. Az is nyilvánvalóvá vált, hogy a bélnyálkahártyából vett biopsziás mintában más a mikrobák összetétele, mint a székletmintában.²⁵

Az egyik legjellemzőbb eltérés, amit egyértelműen megfigyeltek, hogy a Firmicutes törzsbe tartozó mikrobák száma jelentősen csökken IBD-ben. Ismert, hogy az idetartozó baktériumspeciések jelentős része rövid szénláncú zsírsavakat termel, így acetátot és butirátot, amelyeknek jelentős gyulladásgátló hatásuk van. Különösen a Clostridium IV és XIV csoportba tartozó baktériumtörzsek számának kifejezett csökkenése figyelhető meg. A Firmicutes törzsbe tartozó baktériumok számának csökkenése mellett növekedés figyelhető meg a Proteobacteria törzs arányában.²⁶ A Clostridium osztályba tartozó butiráttermelő baktériumok között a *Faecalibacterium prausnitzii*, a Roseburia és a *Butyririci-coccus pullicaecorum* száma mutat jelentős csökkenést elsősorban aktív Crohn-betegségben.^{10, 14, 23, 26} Crohn-betegségben az intestinalis *Faecalibacterium prausnitzii* számának csökkenése együtt járt a súlyosabb klinikai tünetekkel és kifejezettebb laboratóriumi eltérésekkel. A *Faecalibacterium prausnitzii* csökkent száma esetén magasabb volt a CDAI és a CRP, míg a szérumalbumin koncentrációja alacsonyabb volt.¹⁴

A Clostridiumok közé tartozó baktériumoknak egyébként jelentős immunmoduláló hatásuk is van. Így a *Faecalibacterium prausnitzii* elősegíti a bélnyálkahártyában a Treg-sejtek számának a növekedését, a szegmentált filamentózus baktérium (SFB) pedig szükséges a Th17-sejtek aktivációjához. Az SFB segíti a normális intestinalis barrier fenntartását, és fontos szerepe van a szekretoros IgA termelésében, valamint elősegíti a Paneth-sejtek RegIIIγ antimikrobiális peptid szintézisét.^{2, 31}

Kimutatták, hogy a Bacteroidetes törzsbe tartozó baktériumok számának növekedése figyelhető meg IBD-ben, míg a Proteobacteria törzshöz besorolt Enterobacteriaceae genusba tartozó baktériumok száma csak a Crohn-betegek bélflórájában mutat növekedést.³⁴

A bélflóra diverzitása IBD-ben

A bélflórát alkotó baktériumspeciességek számát jellemezzük a diverzitás fogalmával. Gyulladásos bélbetegségben, de főként Crohn-betegségben a bélflóra diverzitása csökken. A diverzitás mértékét matematikailag a Shannon-féle diverzitásindex mutatja.³⁴ A bélflóra csökkent diverzitását igazolni tudták gyermekkori Crohn-betegségben is, míg colitis ulcerosában ilyen különbséget nem találtak a kontrollokhoz képest.¹

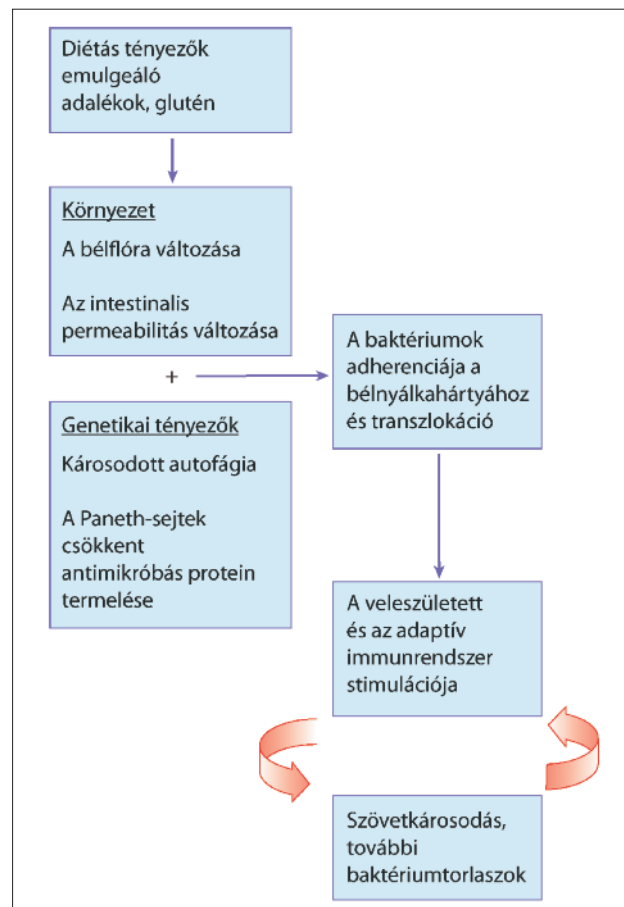
A metagenom változásai IBD-ben

A bélflórát alkotó baktériumok genetikai állománya nagyon sok olyan enzimet és transzportproteint képes kódolni, amelyek a humán metabolizmusban nem találhatóak meg, vagyis a metagenom fontos szerepet játszik bizonyos tápanyagok lebontásában és transzportjában is. Egyértelműen igazolódott, hogy elsősorban Crohn-betegségben a metagenom változása miatt csökkent szénhidrát-metabolizmus és butirátképzés volt megfigyelhető, míg megnövekedett számú glukóz-, hexóz-, maltóz- és oligoszacharid-transzport gén volt azonosítható. Az aminosavak többségének bioszintézisét kódoló gének mennyisége csökkent, azonban a kéntartalmú aminosavaké, így a ciszteiné és a metioniné növekedett. Mindez különösen kifejezetten volt észlelhető az ileumra lokalizálódó Crohn-betegségben. Crohn-betegségben és colitis ulcerosában egyaránt a glutationszintézist végző gének növekedése volt megfigyelhető a mikrobiomban, ami segíti IBD-ben a gyulladás miatt kialakuló oxidatív stressz elleni védelmet. Érdekes módon az ileumra lokalizálódó Crohn-betegségben a bélflóra bakteriális szekréciót, adherenciát és inváziót szabályozó gének túlsúlya is igazolható volt, ami nagyban hozzájárulhat a gyulladás fenntartásához.¹⁴

A kizárólagos enterális táplálás és a bélflóra közötti összefüggés Crohn-betegségben

Korábban már említésre került, hogy a diéta és a bélflóra összetétele között összefüggés mutatható ki. Gnotobiotikus egérmodellben, ahol pontosan ismert a bélflóra összetétele, bizonyítást nyert, hogy a bélflóra a diétától függően jelentősen változik, és ugyancsak megfigyelték, hogy Afrikában és Európában jelentős mértékben különbözik egymástól az emberi bélflóra, amiben elsősorban a különböző diéta játszik szerepet.^{9,12} Egyértelmű, hogy az ún. nyugati típusú diéta mellett a Crohn-betegség gyakorisága jelentős mértékben emelkedett. Figyelemre méltó az a megfigyelés is, hogy mai ismereteink szerint a kizárólagos enterális táplálás alkalmazása, függetlenül a tápszer összetételétől (elemi, szemielementáris vagy polimer) igen hatékony a remisszió elérésében, metaanalízisek szerint megegyezik a szteroid hatásával, sőt a teljes nyálkahártya-gyógyulásban (mucosal healing) még eredményesebb. Egyre inkább bizonyítást nyer, hogy a kizárólagos enterális

táplálás hatása annak tulajdonítható, hogy ilyenkor a beteg nem kerül kapcsolatba olyan, az élelmiszeriparban alkalmazott kiegészítő anyagokkal, amelyek a bélflórát károsíthatják, illetve fokozzák a bakteriális transzlokációt. A tejtermékekben található középhosszú szénláncú zsírsav, a nátrium-kaprát fokozza a bélnyálkahártya permeabilitását. Ugyancsak fokozza a permeabilitást a nagy mennyiségű gluténbevitel, egyébként nem coeliakiásokban is. A bélnyálkahártya mucosbarrierjét károsíthatja az élelmiszeriparban emulgálószerként vagy térfogatnövelésre alkalmazott karboxi-metil-cellulóz. Az élelmiszer-feldolgozás során gyakran alkalmazzák a poliszorbát 80 emulgátort is, ami fokozza az *E. coli* transzlokációját a Peyersplakkok M-sejtjein keresztül.²² Mindezeket a tényeket figyelembe véve látható, hogy az említett adalékanya-



1. ábra. Környezeti és genetikai tényezők az IBD patomechanizmusában. Környezeti tényezők, elsősorban a diéta egyes komponensei elősegítik a baktériumok transzlokációját, ami a mucosális immunrendszer stimulációja révén szövetkárosodáshoz vezet. A károsodott nyálkahártyán keresztül tovább fokozódik a baktériumok átlépése, vagyis egy circulus vitiosus alakul ki. Egyes genetikai tényezők, amelyek a baktériumok eliminációját csökkentik, tovább ronthatják ezt a helyzetet (Levine A. nyomán²²)

gok a bélpermeabilitás növelése és a mucusbarrier károsítása révén fokozzák a bakteriális transzlokációt, ami gyulladáshoz vezet, és közben a bélflóra összetétele is megváltozik. A nyolc hétig tartó kizárólagos enterális táplálás után a Bacterioides törzshez tartozó baktériumok száma mérséklődött, a bélflóra diverzitása azonban továbbra is csökkenést mutatott a kedvező klinikai hatás mellett.²¹

Következtetések

A fentiekben részletesen tárgyalt tények alapján egyértelműen kijelenthető, hogy bizonyos fokú genetikai meghatározottság mellett az IBD patomechanizmusában a környezeti tényezők döntő szerepet játszanak. Adott genetikai diszpozíció esetén az utóbbi évtizedekben jelentősen megváltozott nyugati típusú étrend vezethetett az IBD gyakoriságának drámai emelkedéséhez. A diéta egyes komponensei közvetlen módon is, de főként a normális bélflóra kedvezőtlen irányú megváltoztatása révén segítik elő az IBD kialakulását. Erre utal az is, hogy a kórképben megfigyelhető genetikai eltérések elsősorban a veleszületett és adaptív immunitásban okoznak eltérést, illetve gátolhatják egyes patogén baktériumok eliminációját az autofagocitózis zavara és a Paneth-sejtek csökkent antimikrobás fehérje termelése miatt. Mindezeket a tényezőket az *1. ábra* foglalja össze a leglényegesebb mozzanatokat figyelembe véve.

Irodalom

1. **Aomatsu T, Imaeda H, Fujimoto T, Takahashi K, Yoden A, Tamai H, Fujiyama Y, Andoh A:** Terminal restriction length polymorphism analysis of the gut microbiota profiles of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012; **86**: 129-135.
2. **Barnes MJ, Powrie F:** The gut's Clostridium cocktail. 2011; **331**: 289-90
3. **Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, Atlan P, Lalande V, Cousin P, Cadilhac M, Petit JC, Study Group:** Antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17**: 905-912.
4. **Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkila J, Monti D, Satokari R, Franceschi C, Brigidi P, De Vos W:** Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLOS One* 2010; **5**: e10667
5. **Cader MZ, Kaser A:** Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut* 2013; **62**: 1653-1664.
6. **Candela M, Maccaferri S, Turroni S, Carnevali P, Brigid P:** Functional intestinal microbiome, new frontiers in prebiotic design. *Int J Food Microbiol* 2010; **140**: 93-101.
7. **Cani PD, Delzenne NM:** The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther* 2011; **130**: 202-212.
8. **Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, Marchesi JR, Falush D, Dinan T, Fitzgerald G, Stanton C, van Sinderen D, O'Connor M, Harnedy N, O'Connor K, Henry C, O'Mahony D, Fitzgerald AP, Shanahan F, Twomey C, Hill C, Ross RP, O'Toole PW:** Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; **108** (Suppl 1): 4586-4591
9. **De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P:** Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; **107**: 14691-14696.
10. **Eeckhaut V, Machiels K, Perrier C, Romero C, Maes S, Flahou B, Steppe M, Haesebrouck F, Sas B, Ducatelle R, Vermeire S, Immerseel FV:** Butyricococcus pullicaecorum in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; **62**: 1745-1752.
11. **Elahi S, Ertelt JM, Kinder JM, Jiang TT, Zhang X, Xin L, Chaturvedi V, Strong BS:** Qualls JE, Steinbrecher KA, Kalfa TA, Shaaban AF, Way SS. Immunosuppressive CD71+ erythroid cells compromise neonatal host defence against infection. *Nature* 2013; **504**: 158-162.
12. **Faith JJ, McNulty NP, Rey FE, Gordon JI:** Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice. *Science* 2011; **333**: 101-104.
13. **Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR:** Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; **104**: 13780-13785.
14. **Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K, Kasumi E, Bamba S, Fujiyama Y, Andoh A:** Decreased abundance of Faecalibacterium prausnitzii in the gut microbiota of Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; **28**: 613-619.
15. **Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group:** Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005; **365**: 579-87.
16. **Grönlund MM, Salminen S, Mykkänen H, Kero P, Lehtonen OP:** Development of intestinal bacterial enzymes in infants--relationship to mode of delivery and type of feeding. *APMIS*. 1999; **107**: 655-60.
17. **Hayashi H, Sakamoto M, Benno Y:** Phylogenetic analysis of the human gut microbiota using 16S rDNA clone libraries and strictly anaerobic culture-based methods. *Microbiol Immunol* 2002; **46**: 535-548.
18. **Kahn SA, Gorawara-Bhat R, Rubin DT:** Fecal bacteriotherapy for ulcerative colitis: patients are ready, are we? *Inflamm Bowel Dis* 2012; **18**: 676-684
19. **Kelly D, Mulder IE:** Microbiome and immunological interactions. *Nutr Rev* 2012; **70** (Suppl 1): S18-30.
20. **Khor B, Gardet A, Xavier AJ:** Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; **474**: 307-317.
21. **Leach ST, Mitchell HM, Eng WR, Zhang L, Day AS:** Sustained modulation of intestinal bacteria by exclusive enteral nutrition used to treat children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **28**: 724-733.
22. **Levine A, Wine E:** Effects of enteral nutrition on Crohn's disease: Clues to the impact of diet on disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; **19**: 1322-1329.

23. **Marteau P:** Butyrate-producing bacteria as probiotics for inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; **62**: 1673.
24. **Moreira AP, Teixeira TF, Ferreira AB, Peluzio Mdo C, Alfenas Rde C:** Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr.* 2012; **108**: 801-809.
25. **Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes HA, Shah SA, Leliko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C:** Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biology* 2012; **13**: R79.
26. **Nagalingam NA, Lynch SV:** Role of the microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; **18**: 968-980.
27. **Neish AS:** Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009; **136**: 65-80.
28. **O'Hara AM, Shanahan F:** The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; **7**: 688-693.
29. **Rinne MM, Gueimonde M, Kalliomäki M, Hoppu U, Salminen SJ, Isolauri E:** Similar bifidogenic effects of prebiotic-supplemented partially hydrolyzed infant formula and breastfeeding on infant gut microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2005; **43**: 59-65.
30. **Robles Alonso V, Guarner F:** Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr* 2013; **109 (Suppl 2.)**: S21-S26
31. **Schnupf P, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N:** Host interactions with Segmented Filamentous Bacteria: An unusual trade-off that drives the post natal maturation of the gut immune system. *Seminars in Immunology* 2013; **25**: 342-351.
32. **Sela DA:** Bifidobacterial utilization of human milk oligosaccharides. *Internat J Food Microbiol* 2011; **149**: 58-64.
33. **Szebeni, B., Veres, G., Dezsőfi, A., Rusai K, Vannay A, Mraz M, Majorova E, Arató A:** Increased expression of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008; **151**: 34-41.
34. **Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, Brostoff J, Parkhill J, Dougan G, Petrovska L:** High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol.* 2011; **11**: 7.
35. **Zoetendal EG, Jajulic-Stojanovic M, de Vos WM:** High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut* 2008; **57**: 1605-1615.

Levelezési cím: Dr. Arató András
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
 1083 Budapest, Bókay János u. 53.
 telefon: +36 20 9132847, fax: +36 1 3138212
 E-mail: arato.andras@med.semmelweis-univ.hu

A VÉKONYBÉL BAKTÉRIUM-TÚLNÖVEKEDÉSE: OKOK ÉS TENNIVALÓK

Dr. Vincze Áron

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: Számos mechanizmus felelős a túlzott mértékű bakteriális kolonizáció megakadályozásáért. E védőmechanizmusokat károsító állapotok, betegségek, külső tényezők elősegítik a vékonybél baktérium-túlnövekedésének kialakulását. A bakteriális túlnövekedés a vékonybélben megnövekedett számú és/vagy megváltozott összetételű baktériumflóra jelenlétével határozható meg. Általában a vastagbél baktériumflórájának vékonybélbe terjedéséről van szó, de a normális vékonybélflóra számának növekedése is előfordulhat. A vékonybél baktérium-túlnövekedése aluldiagnosztizált kórkép, a betegek jelentős része nem fordul orvoshoz, sokszor a tüneteket a baktérium-túlnövekedést előidéző eltérésekkel magyarázzák. Jellemző klinikai tünetek a puffadás, fokozott gázképződés, flatulencia, hasi diszkomfort. Súlyosabb esetekben hasmenés, testsúlycsökkenés, esetleg zsírszéklet, jelentős felszívódási zavar, mikronutriens-hiány is kialakulhat. A kórkép igazolására legelterjedtebben a H_2 -kilégzési tesztek használatosak a módszer korlátai ellenére. Hét-tíz napos antibiotikus terápiával és diéta tartásával sikeresen kezelhető a vékonybél bakteriális kontaminációja, a magas kiújulási arány miatt havonta ismétlődő kezelésre is szükség lehet. A kezeléssel párhuzamosan keresni kell a kiváltó, illetve hajlamosító tényezőket, mert ezek eliminálása is fontos a relapszus megelőzéséhez.

Kulcsszavak: vékonybél bakteriális túlnövekedése, kilégzési teszt, bélflóra

SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH: CAUSES AND IMPLICATIONS

SUMMARY: Several mechanisms are balancing the bacterial colonisation of small intestine. Impairment of the protective mechanisms by certain disorders and environmental factors promote bacterial overgrowth. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is a condition in which increased number and/or altered composition of bacterial flora is detected in the small bowel. Extension of the colonic bacteria into the small bowel occurs usually, but the amount of normal small intestinal flora may also increase. SIBO is an underdiagnosed entity, most patients are not seeking medical care, and the symptoms are frequently explained by underlying disorders. Typical clinical symptoms are distension, increased gas production, flatulence, and abdominal discomfort. Diarrhoea, weight loss, steatorrhoea can occur in more severe cases, and can be accompanied by malabsorption and micronutrient deficiency. H_2 -breath tests are used to diagnose SIBO in spite of its limitations. Antibiotic therapy for 7–10 days with dietary restrictions are effectively used, but high relapse rate might require repeated therapy on monthly basis. Predisposing factors and underlying conditions should be sought, since the elimination of them are important for the prevention of relapse.

Keywords: small intestinal bacterial overgrowth, breath test, intestinal flora

Magy Belorv Arch 2014; 67: 108–112.

A gyomor-bél rendszer születésünkkor steril, de néhány órán belül anyai coliform baktériumok, Streptococcusok kezdik benépesíteni azt, majd nem sokkal később Lactobacillusok és Enterococcusok telepsznek meg.⁸ Egyéves kort követően az intestinalis flóra viszonylag állandó összetételű, és az egyénre jellemző marad.²⁹ A gyomorban csak nagyon kevés baktérium található, a vékonybél proximális részében 10^3 – 10^5 kolóniaformáló egységet (colony forming unit, CFU) lehet azonosítani, és disztál felé haladva egyre fokozódik a baktériumok mennyisége. Az intestinalis flóra legalább 500 különböző speci-

esből áll, összetételét az 1. táblázat részletezi.¹⁷ Összességében a bélbaktériumok száma 10-szerese saját sejtteink számához képest, és körülbelül 1 kg tömeget képez.

A bélflóra jótékony metabolikus hatásai közé sorolhatjuk az epesavak biotranszformációját, mikronutriensek képzését (például K-vitamin, biotin és folsav), az emészthetetlen poliszacharidok fermentálását rövid láncú zsírsavakká, egyes gyógyszerek metabolizmusát (például sulfasalazin), valamint a patogén mikroorganizmusok megtelepedésével szembeni védelmet.⁷ A nem patogén baktériumflóra a gazdaszervezet védel-

1. táblázat. A gastrointestinalis traktus baktériumflórájának összetétele¹⁷

Hely	CFU/ml	Species
Gyomor	0-kevés	Lactobacillus
Duodenum, jejunum	0-10 ⁶	Streptococcus, Lactobacillus, Enterobacteriaceae
Ileum	10 ⁵ -10 ⁷	Streptococcus, Lactobacillus, Enterobacteriaceae, Bacteriodes
Colon	10 ⁹ -10 ¹¹	Anaerobok: Bacteriodes, Prevotella, Eubacterium, Bifidobacterium, Clostridium, Peptostreptococcus, Porphyromonas
	10 ⁶ -10 ⁸	Enterobacteriaceae (főleg E. coli), Streptococcus, Enterococcus, Lactobacillus
	<10 ⁶	Enterobacteriaceae (Citrobacter, Klebsiella, Proteus, Enterobacter), Pseudomonas, Candida

mét is szolgálja a patogén baktériumokkal szemben, valamint modulálja a tápanyag-antigének által indukált immunválaszt is.³¹

Számos mechanizmus felelős a túlzott mértékű bakteriális kolonizáció megakadályozásáért. E védőmechanizmusokat károsító állapotok, betegségek, külső tényezők elősegítik a vékonybél baktérium-túlnövekedésének kialakulását.

A vékonybél bakteriális túlnövekedésének meghatározása, okai

A vékonybél bakteriális túlnövekedésén megnövekedett számú és/vagy megváltozott összetételű baktériumflóra jelenlétét értjük a vékonybélben (azaz több mint 10³-10⁵ CFU a jejunum proximális részében). Többnyire a vastagbél baktériumflórájának felterjedéséről van szó, de ritkábban a normális vékonybélflóra számának növekedése is előfordulhat. Általában mikroaerofil és anaerob baktériumtörzsek meglepedése igazolható, az előbbieket közé sorolhatjuk a Streptococcus, E. coli, Staphylococcus és Klebsiella törzseket, az utóbbiakhoz pedig a Bacteriodes, Lactobacillus és Clostridium törzseket.²

A vékonybél baktérium-túlnövekedése aluldiagnosztizált kórkép, a prevalencia pontos adatai nem ismertek, mert a betegek jelentős része nem fordul orvoshoz, vagy a tüneteket a baktérium-túlnövekedést előidéző eltérésekkel magyarázzák, illetve a diagnosztikus módszereink is korlátozottak. Ha tünetmentes egyéneket vizsgálunk, 2,5-22%-os gyakorisággal lehet

igazolni baktérium-túlnövekedést, a 75 év feletti korosztályban ez az 50%-ot is meghaladhatja. Irodalmi adatok mutatják, hogy például kóros elhízásban 17%, Crohn-betegségben 25%, irritábilis bélbetegségben 30-85%, krónikus pancreatitisben 40%, gluténmentes étrend ellenére is panaszos coeliakiás betegekben 50%, májcirrhosis esetén 50%-ot meghaladó az előfordulása.^{3, 12, 24}

A bakteriális túlnövekedés ellen számos védőmechanizmus ismeretes, ezek közül a legfontosabbnak tartottak a normális gyomorsav-szekréció,¹ az intakt bélmotilitás,^{1, 15} a jól működő ileocecalis billentyű,²³ a vékonybélnedv szekretoros IgA tartalma,¹ valamint a pancreatobiliaris szekréció bakteriosztatikus hatása.³ A bakteriális túlnövekedés etiológiája komplex, anatómiai eltérések, funkcionális okok mellett az idősebb életkor, az immundeficiens állapotok, a savszekréció gátlása, a motilitást csökkentő gyógyszerek szedése tehetők felelőssé kialakulásáért.^{4, 15, 22} A protonpumpa-gátlók szerepe a bakteriális vékonybél-kontamináció kialakulásában nem egyértelmű, korábbi olasz, svájci és dél-afrikai tanulmányok alapján igazoltnak tekintették kedvezőtlen hatását, nagyobb betegszámú, újabb, zömmel egyesült államokbeli vizsgálatok azonban cáfolták az összefüggést (2. táblázat).²⁶ Protonpumpa-gátlók tartós szedése mellett a magyar adatok 21%-os gyakorisággal mutattak H₂-kilégzési teszt pozitívítást.¹³ A bakteriális túlnövekedést okozó anatómiai eltérésekhez tartoznak a szűkületek, a diverticulumok, a sipolyok mellett a sebészi reszekciót követő állapotok, mint például vak bélkacs, ileocecalis reszekció utáni állapot vagy a rövidbél-szindróma.²⁷

A vékonybél bakteriális túlnövekedésének tünetei, diagnosztikája

A vékonybél bakteriális túlnövekedésének jellemző klinikai tünetei a puffadás, a fokozott gázképződés, a flatulencia és a hasi diszkomfort. Súlyosabb esetekben hasmenés, esetleg zsírszéklet is előfordul, aminek hátterében az ozmotikusan aktív metabolitok intraluminalis felszaporodása mellett az epesavak bakteriális dekonjugációja és a bélepitheliumra toxikus litokólsav termelődése áll. A jelentős felszívódási zavar testsúlycsökkenést okoz, mikronutriens-hiány is kialakul, úgy mint B₁₂-, A-, D- és E-vitamin-hiány, vas-, tiamin- és nikotinamid-hiány.¹² Számos kórkép okozhat a vékonybél baktérium-túlnövekedéséhez hasonló tüneteket, panaszokat. A differenciáldiagnosztikában lisztérzékenységre, krónikus pancreatitisre, krónikus mesenterialis ischaemiára, gyulladós bélbetegségekre, irritábilis bélbetegségekre is gondolnunk kell, szem előtt tartva azt is, hogy ezen kórképekben maga az alapbetegség is kiváltó oka lehet a baktérium-túlnövekedésnek.

A diagnosztikában megfelelően validált módszer nincs, korábban arany standardnak a jejunumnedv bakteriológiai vizsgálatát tartották. A módszer invazív, nasojejunalis szonda helyezésével vagy enteroszkóp-

2. táblázat. A vékonybél bakteriális túlnövekedésének és a tartós protonpumpagátló kezelés kapcsolatát vizsgáló tanulmányok eredményeinek összevetése

Szerzők	Teszt	Év	Ország	Betegszám	PPI-használattal összefügg
Fried M ⁹	Aspirátum	1993	Svájc	40	igen
Thorens J ³⁰	Aspirátum	1996	Svájc	47	igen
Lewis SJ ²¹	Aspirátum	1996	Dél-Afrika	20	igen
Lombardo L ²²	Glükóz HBT	2010	Olaszország	450	igen
Compare D ⁵	Glükóz HBT	2011	Olaszország	42	igen
				599	
Hutchinson S ¹⁴	Glükóz HBT	1997	UK	44	nem
Law D ²⁰	Laktulóz HBT	2010	USA	555	nem
Choung RS ⁴	Aspirátum	2011	USA	675	nem
Ratuapli SK ²⁶	Glükóz HBT	2012	USA	1191	nem
				2465	

HBT: hidrogénkilégzési teszt; PPI: protonpumpagátló

pal aspirációs minta nyerhető. A teszt pozitív, ha az aspirátum mikrobiológiai vizsgálata 10^5 CFU-t meghaladó csíraszámot igazol, bár egyes szerzők szerint a 10^3 CFU-t meghaladó csíraszám határértéket véve a teszt nagyobb pontosságú.¹⁶ Ennél egyszerűbb, noninvasív módszerek a hidrogén- és/vagy a metánkilégzési tesztek.³ Ezen gázokat csak a bélbaktériumok képesek előállítani, 20%-uk a kilégzett levegővel távozik. Glükóz vagy laktulóz per os adását követően a kilégzett levegőben a H₂-koncentráció több mint 20 ppm (pars per million) emelkedése számít kórjelzőnek, metán esetén 3 ppm feletti érték a pozitív. Mind a jejunumaspiráció, mind a kilégzési tesztek azonban korlátozott értékűek.¹⁶ Az aspirátumban a baktériumflóra mintegy 40%-a nem azonosítható, a mintavétel során az oropharyngealis flórával történő kontaminációval is számolni kell, a módszer reprodukálhatósága nem jó, másrészt a bakteriális túlnövekedés szegmentális is lehet, ennek megfelelően a mintavétel ép szakaszcsontról is történhet. A kilégzési tesztek értékelhetőségét ronthatja, ha a beteg nem megfelelő diétát tart a vizsgálat előtt, kenyér- és tésztafélék, rostok a teszt előtt 12 órával már nem fogyaszthatók. Kerülendő a dohányzás és a jelentősebb fizikai aktivitás is a vizsgálat előtti két órában.¹⁰ E szabályok betartása esetén is 30–40%-ban téves negatív eredménnyel számolhatunk, ami a hidrogén és a metán együttes meghatározásával csökkenthető.⁶

Kezelés

A vékonybél baktérium-túlnövekedésének kezelésekor figyelembe kell vennünk, hogy mi az előidéző állapot. Ennek kezelése nélkül hiába kezeljük csak a bakteriális túlnövekedést, a tünetek a kezelést követően nagyon

hamar visszatérnek. Fontos szerepe van az étrend megváltoztatásának is, de gondolnunk kell a kialakult tápanyaghiány rendezésére is.^{3, 27} A diéta segítheti a vékonybél bakteriális túlnövekedésének kezelését, azonban megfelelő evidenciák még nincsenek. A tüneteket csökkentheti, ha a beteg könnyen emészthető, gyorsan felszívódó táplálékot fogyaszt. Laktózmentes étrend tartása mellett ajánlott a sok fermentálható oligo-, di-, monoszacharidot és poliolt (FODMAP) tartalmazó ételek kerülése.¹¹ A gyümölcsöknek nagy a fruktóz-, fruktán-, galaktántartalmuk, az édesítőszeret tartalmazó ételek/italok szorbitol- és mannitol-tartalma magas. Baktérium-túlnövekedés esetén kedvező a sok zsírt és kevés szénhidrátot tartalmazó ételek fogyasztása, mert a zsírt a bélbaktériumok rosszul metabolizálják, ezáltal csökken a laktacidózis, csökken a flatulencia, a puffadás és a hasi diszkomfort.

A kezelés középpontjában a túlnövekedett baktériumflóra eradikálása áll. A széles spektrumú, aerob és anaerob enterális baktériumokkal szemben hatásos antibiotikus kezelést általában hét napig javasolt folytatni. Régebbi vizsgálatokban tetraciklin (1000 mg/nap), norfloxacin (800 mg/nap), amoxicillin/klavulánsav (1500 mg/nap), metronidazol (750 mg/nap), ciprofloxacín (1000 mg/nap), neomycin előnyös hatásáról számoltak be,³ azonban a kis betegszám és a hosszú távú követés hiánya az eredmények értékelhetőségét a legtöbb esetben korlátozza. A legnagyobb tapasztalat a vékonybél bakteriális túlnövekedésének kezelésére a nem felszívódó széles spektrumú rifaximin (600–1600 mg/nap) használatával gyűlt össze. Egyéb antibiotikus kezelésekhöz képest rezisztencia jóval ritkábban fordul elő, másrészt a terápiát követően a H₂-kilégzési teszt is lényegesen nagyobb arányban normalizálódik (60–

70%, szemben a más antibiotikumok esetén igazolt 20–40%-os értékkel).^{19, 25, 28} Hasonló hatékonyság kinolonok adásával is elérhető ugyan, azonban rezisztencia is gyakrabban alakul ki, másrészt *Clostridium difficile* colitis kialakulásával is számolni kell, szemben a rifaximinnel. A sikeres kezelést követően akár 40% körüli relapszusrány is előfordulhat 9 hónappal a kezelést követően, amiben az egyidejű protonpumpagátló kezelésnek (3,5-szeres relatív rizikó, RR), a megelőző appendectomiának (5,9-szeres RR) lehet szerepe.¹⁹ Kiegészítő kezelésként gondolnunk kell a motilitást csökkentő szerek elhagyására, mint például narkotikumok, benzodiazepinek, antidepresszánsok. Ezzel szemben a prokinetikus szerek (metoclopramid, domperidon, erythromycin, tegaserod) adása kedvező lehet. A savszekréciót gátlók ellentmondásos adatai ellenére racionális terápia alkalmazása javasolható, azaz csak megfelelő indikációval és a lehető legkisebb dózisban alkalmazzuk ezeket a szereket. Sok esetben a protonpumpagátlók helyett a H₂-receptor-antagonisták is megfelelőek lehetnek. A pro- és prebiotikumok használatára egyelőre nincs megfelelő evidencia.

Összegzés

A vékonybél bakteriális túlnövekedése gyakori kórkép, sok esetben nehéz elkülöníteni más organikus és funkcionális gastrointestinalis betegségtől, illetve bizonyos betegségekhez társultan is előfordulhat. A vékonybélben idegen baktériumflóra jelenik meg, vagy a saját flóra túlburjánzik, ami a tápanyagok fokozott intraluminális fermentációját okozza, és ennek következtében gyulladás, felszívódási zavar alakul ki. Legtöbbször nem specifikus tüneteket okoz, nehéz elkülöníteni más organikus és funkcionális gastrointestinalis betegségtől. Hét-tíz napos antibiotikus terápiával, elsődlegesen rifaximin adásával és diéta tartásával sikeresen kezelhetjük a vékonybél bakteriális kontaminációját, bizonyos esetekben a nagy relapszusrány miatt havonta ismétlődő kezelésre is szükség lehet. A kezeléssel párhuzamosan keresnünk kell a kiváltó, illetve hajlamosító tényezőket, mert ezek megszüntetésével csökkenthető a kiújulás esélye.

Irodalom

1. **Bohm M, Siwec RM, Wo JM:** Diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Clin Pract* 2013; **28**: 289-99.
2. **Bouhnik Y, Alain S, Attar A, Flourie B, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Rambaud JC:** Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 1327-31.
3. **Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Forstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M:** Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 2978-90.
4. **Choung RS, Ruff KC, Malhotra A, Herrick L, Locke GR, 3rd, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Talley NJ, Saito YA:**

- Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **33**: 1059-67.
5. **Compare D, Pica L, Rocco A, De Giorgi F, Cuomo R, Sarnelli G, Romano M, Nardone G:** Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur J Clin Invest* 2011; **41**: 380-6.
 6. **de Lacy Costello BP, Ledochowski M, Ratcliffe NM:** The importance of methane breath testing: a review. *J Breath Res* 2013; **7**: 024001.
 7. **DiBaise J:** Nutritional consequences of small intestinal bacterial overgrowth. *Practical Gastroenterology* 2008; **32**: 15-28.
 8. **Eggesbo M, Moen B, Peddada S, Baird D, Rugtveit J, Midtvedt T, Bushel PR, Sekelja M, Rudi K:** Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions. *Apms* 2011; **119**: 17-35.
 9. **Fried M, Siegrist H, Frei R, Froehlich F, Duroux P, Thorens J, Blum A, Bille J, Gonvers JJ, Gyr K:** Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. *Gut* 1994; **35**: 23-6.
 10. **Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, Parodi A, Usai-Satta P, Vernia P, Anania C, Astegiano M, Barbara G, Benini L, Bonazzi P, Capurso G, Certo M, Colecchia A, Cuoco L, Di Sario A, Festi D, Lauritano C, Miceli E, Nardone G, Perri F, Portincasa P, Riscicato R, Sorge M, Tursi A:** Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **29 (Suppl 1)**: 1-49.
 11. **Gibson PR, Shepherd SJ:** Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; **25**: 252-8.
 12. **Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ:** Review article: small intestinal bacterial overgrowth--prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **38**: 674-88.
 13. **Hamvas J:** Protonpumpagátló kezelés és a vékonybél bakteriális kontaminációja [Proton-pump inhibitor therapy and small bowel bacterial contamination]. *Orv Hetil* 2012; **153**: 1287-93.
 14. **Hutchinson S, Logan R:** The effect of long-term omeprazole on the glucose-hydrogen breath test in elderly patients. *Age Ageing* 1997; **26**: 87-9.
 15. **Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A, Valestin J, Rao SS:** Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **37**: 1103-11.
 16. **Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, Pimentel M:** A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008; **53**: 1443-54.
 17. **Laterre PF, Colardyn F, Delmee M, De Waele J, Legrand JC, Van Eldere J, Vergison A, Vogelaers D:** Antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: guidelines from the Infectious Disease Advisory Board (IDAB). *Acta Chir Belg* 2006; **106**: 2-21.
 18. **Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Novi M, Sottili S, Vitale G, Cesario V, Serricchio M, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A:** Small intestinal bacterial

- overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 2031-5.
19. **Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Ojetti V, Roccarina D, Villita A, Fiore E, Flore R, Santoliquido A, Tondi P, Gasbarrini G, Ghirlanda G, Gasbarrini A:** Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; **13**: 111-6.
 20. **Law D, Pimentel M:** Proton pump inhibitor therapy does not affect hydrogen production on lactulose breath test in subjects with IBS. *Dig Dis Sci* 2010; **55**: 2302-8.
 21. **Lewis SJ, Franco S, Young G, O'Keefe SJ:** Altered bowel function and duodenal bacterial overgrowth in patients treated with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; **10**: 557-61.
 22. **Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A:** Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; **8**: 504-8.
 23. **Miller LS, Vegesna AK, Sampath AM, Prabhu S, Kotapati SK, Makipour K:** Ileocecal valve dysfunction in small intestinal bacterial overgrowth: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2012; **18**: 6801-8.
 24. **Novák J:** A bakteriális kontamináció és az irritábilis bél szindróma. *Lege Artis Medicinae* 2012; **22**: 169-176.
 25. **Pimentel M:** Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; **18**: 349-58.
 26. **Ratuapli SK, Ellington TG, O'Neill MT, Umar SB, Harris LA, Foxx-Orenstein AE, Burdick GE, Dibaise JK, Lacy BE, Crowell MD:** Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 730-5.
 27. **Sachdev AH, Pimentel M:** Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; **4**: 223-31.
 28. **Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, Lupascu A, Merra G, Cammarota G, Cazzato IA, Gasbarrini G, Gasbarrini A:** High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **25**: 781-6.
 29. **Schloissnig S, Arumugam M, Sunagawa S, Mitreva M, Tap J, Zhu A, Waller A, Mende DR, Kultima JR, Martin J, Kota K, Sunyaev SR, Weinstock GM, Bork P:** Genomic variation landscape of the human gut microbiome. *Nature* 2013; **493**: 45-50.
 30. **Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, Saraga E, Bille J, Gyr K, Duroux P, Nicolet M, Pignatelli B, Blum AL, Gonvers JJ, Fried M:** Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut* 1996; **39**: 54-9.
 31. **Wells JM, Rossi O, Meijerink M, van Baarlen P:** Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; **108** (Suppl 1): 4607-14.

Levelezési cím: Dr. Vincze Áron
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
7632 Pécs, Rákóczi u. 2.
E-mail: vincze.aron@pte.hu

XIV. GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAM

2014. február 14-15. Budapest

Az immár 14. alkalommal a Semmelweis Egyetem által Budapesten rendezett Gasztroenterológiai Továbbképző Tanfolyam a gasztroenterológia legújabb eredményeinek bemutatására, összefoglalására vállalkozott.

Az előadók az időt pontosan igyekeztek tartani, előadásaik gyakorlatiasak, lényegre törők és világosak, tanulságosak, valamint a mindennapi gyakorlatban hasznosíthatók voltak. Az előadók sorában számos külföldről hazalátogatott kolléga is szerepelt, ezzel színesítve a kongresszus programját.

Az első napi szimpóziumok nagy része a gyulladással járó bélbetegségek, valamint az emésztőrendszer daganatainak témakörét dolgozta fel. A második napi előadások a máj és hasnyálmirigy, a gyulladással járó bélbetegségek gyakorlati kérdéseivel, valamint a nyelőcső kórképeivel foglalkoztak.

A nem alkoholos zsírmáj kórképben és gyulladással járó bélbetegségekben az osteoporosisra való fokozott rizikó miatt D-vitamin-pótlására, valamint a megfelelő kalciumellátottságra hívták fel a jelenlévők figyelmét. Mikroszkópos colitis vonatkozásában a budesonidkezelésről nyert jó tapasztalatokról hallhattak a résztvevők.

A fiatal IBD-s betegek gyermekvállalásáról és annak esetleges szövődményeiről is részletesen hallhattak az érdeklődők. Kiemelt jelentőségű, hogy a harmadik trimeszterben biológiai kezelésben (anti-TNF α) részesülő anyák újszülöttjeinek BCG-oltása halasztandó, tekintettel az esetleges súlyos szövődményekre.

Gyulladással járó bélbetegségben az endoszkópia helyére és fontosságára, valamint a gyakori mindennapos hibákra is felhívták a jelenlévők figyelmét.

Az endoszkópia kapcsán az új, innovatív intervenciós kezelések széles spektrumáról kaphatott tájékoztatást a hallgatóság. A narrow-band-imaging (NBI) technikának a dysplasiás eltérések értékelésében nyújtott segítő szerepéről esett szó. Primer szklerotizáló cholangitisben az ERCP, hasnyálmirigy-betegségekben az

endoszkópos ultrahang jelentőségéről hallhattak az érdeklődők.

Ritkábbnak számító kórképekről, úgymint örökletes májbetegségek, cystás fibrosis, valamint carcinoid, is pontos és gyakorlatias összefoglalók hangzottak el. Az antidiabetikum metformin vastagbél-daganat-kockázatot csökkentő és idült hasnyálmirigy-gyulladásban észlelt jó hatásáról is szó esett.

A résztvevők forradalmian új és sikeres kezeléssel hallhattak a hepatitis C-vírus fertőzés vonatkozásában, ugyanis az új NS5A-polimeráz-gátlók eddig kevés regisztrált mellékhatással képesek rendkívül hatékony HCV-eradicációra, és valóban gyógyulást hozhatnak a betegek számára.

Kiemelkedő jelentőségű az a tény, hogy Magyarországon magisztrális receptként elérhetővé vált a bizmut-citrát, amelyet *H. pylori* eradikáció második vonalbeli kezelésében javasolt alkalmazni.

Az előadóteremben mindvégig nagy számban jelenlévők, az előadások kapcsán felvetődő előremutató kérdések az érdeklődést és a témakörök aktualitását támasztják alá. A tudományos ülés résztvevői átfogó ismereteket kaphattak az emésztőszervi betegségek kiemelkedően fontos gyakorlati kérdéseiről.

Az egyik legnagyobb sikert természetesen az idén nagy számban kisorsolt könyvek alkották. A szünetekben kiváló alkalom adódott az előadókkal, a gyógyszercegek képviselőivel, a kiállítókkal és a régi ismerősökkel történő beszélgetésre, valamint Kakucsicsernák Zoltán festőművész képeinek megtekintésére. A könyvesboltnál és antikvár könyveket árusító standnál is rengeteg érdeklődőt lehetett látni.

A kongresszus új ismereteket kínált mind az alapelátásban, mind a szakellátásban dolgozó kollégáknak.

Dr. Lippai Dóra

A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG COLON SZEKCIÓJÁNAK 2014. MÁRCIUS 7-8-ÁN BALATONALMÁDIBAN TARTOTT VÁNDORGYŰLÉSE

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Colon Szekciója 18 éve, március 1-jén, egy havas kora tavaszi napon tartotta alakuló ülését a Miskolci Akadémiai Bizottság székházában. A szerveződés több vonalról indult. Voltak, akik coloproctológiai szekcióban gondolkodtak, a másik véglet csak gyulladós bélbetegség szekcióban. A Colon Szekció koncepciója Újszászy Lászlótól, illetve az ő köré felsorakozóktól származott, akik a betegségecsoport komplex gasztroenterológiai megközelítését helyezték előtérbe. A coloproctológiával szemben az döntött, hogy a proctologia inkább sebészeti profil. A szekció érdeklődését alkotó fő betegségecsoportok a gyulladós bélbetegségek, a colorectalis daganatok és a funkcionális bélbetegségek. Az alapítók ezt a hármas szempontot igyekeztek is tartani, természetesen az aktuális prioritások miatt egy-egy betegségecsoport átmenetileg előtérbe kerülhet.

A Szekció első elnöke Újszászy László volt, titkára Kovács Ágota, az első vezetőség tagjai voltak még Nagy Attila, Nagy György és Lakatos László. Az „első generáció” meghatározó vezetőségi tagjai a következő években Nagy Ferenc, Banai János és Bene László voltak még. A szükségszerű korszakváltás most válik teljessé. Az új vezetőség (elnök Molnár Tamás, titkár: Lakatos Péter, tagok: Banai János volt elnök, Kristóf Tünde, Miheller Pál, Palatka Károly, Szepes Zoltán) új szellemet, stílust képvisel, ugyanakkor olyan vezetői vannak, akik már eddig is jelentős nemzetközi elismerést szereztek országunknak és a Gasztroenterológiai Társaságnak is. Új célok kerültek előtérbe (IBD centrumok, IBD nurse képzés stb.).

A Colon Szekció viszonylag hamar a Társaság második legnagyobb taglétszámú és egyik legaktívabb munkacsoportjává vált. Hozzájárult ehhez egyrészt az, hogy a vastagbélbetegségek morbiditása és mortalitása egyre fontosabb népegészségügyi problémát jelent, másrészt a gasztroenterológián belül az utóbbi években mind az alaputatásban, mind a terápiában kiemelkedő haladás tapasztalható ezen a területen. Elég csak a colorectalis carcinoma vagy a gyulladós bélbetegségek gyakoriságának, diagnosztikájának, kezelésének változására utalni.

A Szekció éves legfontosabb kongresszusának nincs pontos elnevezése, a belgyógyászati vagy endoszkópos kongresszusok alapján nevezhetjük Vándorgyűlésnek. Az idei Szekció Vándorgyűlés a sorban a 19. volt, ezúttal Balatonalmádban került megrendezésre március 7-én, illetve 8-án, a Veszprémi Csolnok Ferenc kórház és az MGT Colon Szekció vezetőségének szervezésében.

A kongresszus szomorú aktualitása volt, hogy kevesssel korábban eltávozott sorainkból az alapító Újszászy László, valamint Simon László, aki ugyancsak sokat segített a Szekció megalakulását, működését, és akiknek el nem múló érdemeik vannak a mai magyar gasztroenterológia megteremtésében.

A szakma aktualitásai, a gyakorlati szempontok mindig kiemelt hangsúlyt kapnak a megtárgyalandó kérdéskörök megválasztásában. A kongresszus előadásainak döntő része ezúttal a gyulladós bélbetegségek témaköréből került ki.

Az első blokk a *gyulladós bélbetegségek monitorozásával* foglalkozott. Tudjuk, hogy a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség progresszív kórképek, megfelelő kezelés nélkül az esetek döntő részében szövődményes formák alakulnak ki. Az optimális kezelés alapja azonban a gondos beteg(ség)monitorozás, így remélhető a változások korai felismerése és a szükséges terápiamódosítások megtétele. Más megfontolások, ajánlások érvényesek a kezdeti diagnózis, illetve a későbbi követés során, más a tünetmentes és a tünetekkel járó időszakban. Az előadók (Lakatos Péter, Molnár Tamás, Lakatos László) a monitorozás optimálisnak gondolt stratégiáját tárgyalták a klinikum, az endoszkópos vizsgálatok, a laboratóriumi vizsgálatok, biomarkerek, illetve a képalkotó vizsgálatok alkalmazásával.

„*Tudjuk-e mellőzni ma már a szteroidokat IBD-ben?*” volt a következő blokk címe. A szteroidokat közel 60 éve alkalmazzuk hatásosan gyulladós bélbetegségekben. A jelentős kockázatok miatt azonban mind élesebb támadások érik az alkalmazást. A szteroidok ma is a leghatékonyabb szereink közé tartoznak rövid távon a klinikai javulás, remisszió elérésére, súlyos colitisben bevezetésük a halálozás drámai csökkenését eredményezte. Kétségtelen ugyanakkor, hogy különösen gyermekekben, idősekben, perioperatív állapotban, tartósan adva sok, súlyos, nemritkán maradó mellékhatást okozhatnak. Jelentős hátránya, hogy nem alkalmas nyálkahártya-gyógyulás kiváltására. Farkas Klaudia, Vincze Áron, Veres Gábor és Lakatos László az általános megfontolások mellett colitis ulcerosában, Crohn-betegségben és gyermekkori kórformákban külön is elemezték a szteroidkezelés mai pozícióját. A rendelkezésre álló kiterjedt nemzetközi tapasztalatok, ajánlások alapján ma úgy tűnik, hogy közepesúlyos-súlyos colitis ulcerosában és Crohn-betegségben az első vonalban nem nélkülözhető a szteroidok adása. Gyermekkori IBD-ben az enterális táplálás tűnik alkalmasnak a szteroidok kiváltására.

A gastrointestinalis infekciók klinikai spektruma és

jelentősége földrajzilag és időben is folyamatosan, jelentősen változik. Ma az enterális infekciók közül a nyugati világban a *Clostridium difficile* fertőzés jelenti az egyik legnagyobb kihívást, de izgalmas terület a széklettranszplantáció vagy éppen a bélférgesség kérdése is. Az idevonatkozó aktuális helyzetet mutatták be a következő blokkban Lovász Barbara, Bálint Anita, Farkas Klaudia, Molnár Tamás és Hajdu Edit.

Az életminőség kérdése, a beteg-együttműködés, *betegszervezetek* egyre fontosabb szempontok a medicinában, ezen belül az IBD komplex ellátásában. Az orvos-beteg együttműködés technikájáról, a javítás lehetőségeiről, a betegek elvárásairól hallhattunk egy nagyon fontos blokkban, majd kerekasztal formában beszélték meg a legfontosabb gondolataikat. Az előadók Purebl György, Miheller Pál, illetve a Magyarországi Crohn Colitises Betegek szervezete részéről Daru Katalin voltak.

A Vándorgyűlés meghívott, neves, külföldi *vendég-előadója* ezúttal Peter Irving volt, a londoni St. Thomas Hospitalból. Előadásában („Optimisation of anti-TNF therapy, clinical practice. How I really do it?”) szimpatikusan, életszerűen bemutatta azt, hogy az ismert nemzetközi ajánlásokat hogy lehet alkalmazni olyan körülmények között, amikor azt anyagi korlátok, beszerzési nehézségek nem akadályozzák, és a döntéseket alapvetően csak szakmai megfontolások határozzák meg.

A magyar gasztroenterológia, de mondhatjuk, hogy a népegészségügy egyik neuralgikus kérdése a *colorectalis rákszűrés*. Ha megnézzük a nemzetközi morbiditási és mortalitási adatokat és a vastagbélrákszűrés mai lehetőségeit, a lakosságszűrés hazai bevezetésének fontosságát nem kell bizonyítani. A kérdéskör hazai történetét (vesszőfutását?) ismertette Rác István, aki saját tapasztalatai mellett az újra, bizonytalanul megindult apró lépéseket (házi orvosok pályáztatása alapján három kisebb régióban immunalapú székletteszt, majd a kiszűrteknél kolonoszkópia) vázolta. Lakosságszűrés tehát továbbra sincs, csak kisebb „pilot” szűrések, modell (időhúzás?) jelleggel.

A vastagbélbetegségek kutatásában, kezelésében végzett kiemelkedő teljesítmény elismeréséül alapította a Szekció a *Prónay-díjat*, minden évben a vezetőség döntése alapján. Ebben az évben a díjat Molnár Tamás kapta, aki főként a gyulladásozós bélbetegségek ellátásában vívott ki maga és munkacsoportja számára nemzetközi hírnevet, követve a nagy elődök munkásságát. Emlékelőadásában az elmúlt 10 év előadásaiból, közleményeiből választott ki egyet-egyét részletesebb bemutatásra. A közlemények többsége a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség kezelésével foglalkozott, sok értékes gondolatot ismerhetett meg a hallgatóság.

A *funkcionális bélbetegség* témaköre ezúttal kicsit háttérbe szorult a döntően IBD tematikájú programban. Hogy mégis hasznos és értékes áttekintést kapjunk erről a területről, arról Izbéki Ferenc gondoskodott, aki a funkcionális bélbetegségekkel (irritábilis bél szindróma, funkcionális hasmenés, székrekedés) és a funkcio-

nális anorectalis betegségekkel (funkcionális inkontinencia, funkcionális székürítési zavarok, proctalgia fugax) kapcsolatos legfontosabb és legújabb információkat közvetítette.

A *bélbetegségek endoszkópiájával* kapcsolatos újabb technikákat Szepes Zoltán mutatta be. A szegedi munkacsoport (SZTE I. Belgyógyászati Klinika) élen jár az újabb endoszkópos módszerek hazai bevezetésében, elterjesztésében is. Az előadásban az Európai Kongresszuson, illetve a hazai Endoszkópos Vándorgyűlésen bemutatott anyagokból választotta ki a legérdekesebbeket.

A programot tizenegy, magas színvonalú, *önálló munka* színesítette, amelyek a nemzetközi kongresszusok igény szintjét is kielégítették. Néhányat kiemelve az előadások tematikájából: argonplazma-kezelés krónikus gastrointestinalis vérzésekben, tuberkulin börteszt, MR, rectalis és perinealis UH perianalis Crohn-betegségben, calprotectin klinikai alkalmazása, táplálási team.

A legrégebben alkalmazott anti-TNF szer az *influximab* és a hazai bevezetés előtt álló legújabb, transzgenikus technikával kifejlesztett anti-TNF szer, a *golimumab* eddigi eredményeinek bemutatásával szervezett szponzorált szimpóziumot az MSD gyógyszergyár.

Az *influximab* felnőtt- és gyermekkori IBD-ben másfél éve a leghatékonyabb szereink közé tartozik, míg a *golimumab* a legújabb, ami az eddigiek szerint colitis ulcerosában jelent további lehetőséget.

A biohasonló (*bioszimiler*) szerek olyan biológiai gyógyszerek, amelyek az eredeti, referenciakészítmény szabadalmi védeltségének lejártát követően kerülnek forgalomba, és a minőség, biztonságosság, hatékonyság tekintetében nem mutathatnak klinikailag jelentős eltérést a referenciaterméktől. A generikumokkal szemben a biohasonlók szerkezetükben nem egyeznek teljesen az innovatív készítményeikkel, mivel ezeket is élő sejtekben, biotechnológiai módszerekkel állítják elő. A gyártási folyamat során kialakuló elkerülhetetlen különbségek miatt ezért kételyek merülnek fel a szerkezeti heterogenitás, tisztaság, immunogenitás, az extrapolált indikációk, a felcserélhetőség és a helyettesíthetőség vonatkozásában. A biohasonlók kifejlesztésének fő oka az árcsökkenés, és hogy ezáltal több beteg férhessen a biológiai terápiához. Az EGIS Gyógyszergyár által szervezett szimpózium a bioszimiler készítmények legizgalmasabb kérdéseit taglalta.

A kongresszus színhelye a balatonalmádi Ramada szálló volt, ami mind a szakmai kívánalmak, mind a komfort, kikapcsolódás tekintetében kitűnő háttérrel adott a rendezvénynek a szép, kora tavaszi Balatonparton.

Összességében a Colon Szekció 2014. évi Vándorgyűlése sokirányú, tartalmas programot ölelt át. A színvonalat a szerencsésen megválasztott témák mellett a jól felkészült előadók, a több mint 160 regisztrált, lelkes, aktív hallgatóság biztosította.

Dr. Lakatos László

FIGYEGAMU (FIATAL GYERMEK-GASZTROENTEROLÓGUSOK MUNKACSOPORTJA) RENDEZVÉNY SZAKMAI ÖSSZEFOGLALÓJA

2014. február 7-én és 8-án kétnapos gasztroenterológiai, hepatológiai és táplálkozástudományi konferenciát rendeztünk Balatonalmádiban, ahol a legkiválóbb felnőtt- és gyermek-gasztroenterológus szakértőket sikerült megnyerni arra, hogy mélyítsék tudásunkat az adott témában. Az előadók egy része egymásnak családtagjai is voltak (Lakatos László és Péter, Pák Péter és Gábor, Pár Alajos és Gabriella, Szepes Zoltán és Attila), amely tovább erősítette a konferencia baráti hangulatát. Az előadásokon kívül kiscsoportos foglalkozás keretében egyrészt mindenki kipróbálhatta endoszkópos tudását egy bábun, másrészt szakértők segítségével táplálkozástudományi gyakorlaton is részt vehettek. Az alábbi összefoglaló a FIGYEGAMU (2014. február 7-8.) Balatonalmádiban tartott első kongresszusán tartott előadásainak legfontosabb „útravaló tudnivalóit” tartalmazza, természetesen a teljesség igénye nélkül.

Gyulladásos bélbetegség (IBD)

Sajnos jól ismert adat, hogy a gyermekkori Crohn-betegség (CD) előfordulása rohamosan növekszik. A hazai regiszter adatai (HUPIR) alapján megállapítható, hogy a kórkép gyakorisága 20%-kal nőtt 2007 óta. Ezen belül az öt éves életkor alatti incidencia háromszorosára nőtt. A terápiás cél manapság Crohn-betegségben a **mély remisszió (deep remission)**, ami 10 alatti PCDAI-értéket (gyermekkori CD-aktivitási index) és a mucosalis gyógyulást jelenti. Újdonság, és hazánkban is egyre több helyen elérhető a **széklet calprotectin** vizsgálata. Előnye, hogy segítségével invazív endoszkópos beavatkozás nélkül megítélhető a nyálkahártya állapota, a gyulladásos aktivitás. Tudnunk kell azonban, hogy a széklet calprotectin lassabban csökken, mint amilyen gyorsan a bélnyálkahártya eróziói gyógyulnak, azaz lehet, hogy makroszkóposan már nincsenek fekélyek, de a széklet calprotectin még emelkedett. A vizsgálat szenzitivitása viszont kiváló.

Az elmúlt években egyre több evidencia utalt arra, hogy a táplálkozás szerepet játszik az IBD patomechanizmusában. Ezt támasztja alá, hogy az **EEN (kizárólagos enterális táplálás)** jelenleg elsőként választandó a remisszió indukciójára. Sajnos hosszú távú fenntartó terápiaként már nem ennyire jók az eredmények, de a szteroidspórolás szempontjából a remisszióindukcióban egyértelműen előnyös. A mucosalis gyógyulási arány EEN-nél 74%, szteroidnál pedig csak 33%.

Adalimumab és biohasonlók

A gyermekkori Crohn-betegségben 2007 óta hazánk-

ban is elérhető az anti-TNF-alfa terápia (infliximab). 2013 óta a teljesen humanizált változat, az adalimumab is alkalmazható, amelynek előnye, hogy subcutan adható, így nem igényel kórházi felvételt és infúziót. Ezenkívül az akut allergiás reakció előfordulási aránya is csekélyebb. Újdonságként megemlítendő, hogy az infliximabhoz hasonló hatóanyag is elérhető hazánkban, ami a bioszimilerek családjába tartozik. Utóbbiak olyan biológiai terápiás elemek, amelyek az eredetihez hasonlóak, „szimilerek”. A biohasonló az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) meghatározása szerint olyan készítmény, amely egy, az EU-n belül már törzskönyvezett biológiai gyógyszerhez – az ún. referencia-gyógyszerhez – hasonlít. A nagymértékű hasonlóság bizonyítását a referencia és a biohasonló készítmény minőségének, biztonságosságának, hatásosságának közvetlen összehasonlításával kell elvégezni. A biohasonlók engedélyezése az EU-ban szigorú irányelvek alapján történő és összetettebb folyamat, mint a generikumok esetében. Az ECCO állásfoglalása szerint a legtöbb, IBD-ben használható biohasonló készítményt ebben a betegcsoportban is össze kell hasonlítani a megfelelő originális készítménnyel.

Coeliakia, búzaallergia és a gluténszenzitivitás

Coeliakia a klasszikus gastrointestinalis és bőrtünetek (dermatitis herpetiformis, Dühring-kór) mellett ún. extraintestinalis tünet formájában jelentkezhet. Elgondolkodtató, hogy az utóbbiak sokkal gyakoribbak felnőttkorban, mégis ezeket tekintjük atipikus megjelenésnek. Mivel az autoantitestek nemcsak a bélbolyhokban, hanem az erekben, agyban, vesékben, nyirokcsomókban, appendixben, májban, izmokban is lerakódhatnak, így nem meglepő a szertágazó tünetek.

Jelenleg a gluténhez kapcsolt betegségeket három csoportba sorolhatjuk: **Coeliakia**, a jól ismert autoimmun betegség, ahol az autoantigén a transzglutamináz. **Búzaallergia**, ahol az allergiás reakció lehet IgE- és nem IgE-mediált is. Gluténszenzitivitás, amelynek patomechanizmusa nem teljesen tisztázott. Lényegében olyan gluténra adott adverz reakció, amikor sem coeliakia, sem immunmediált ételallergiás komponens nincs jelen. Ismert olyan vélemény, hogy inkább az IBS (irritábilis bél szindróma) fogalomkörbe tartozik. Egyes tapasztalatok szerint bizonyos kórképek (pl. autizmus, hiperaktivitás szindróma) javulnak gluténmentes diéta mellett.

ERCP

Ismert, hogy az ERCP (endoszkópos retrográd cholangio-pancreatographia) gyakori szövődménye a pancre-

atitis, azonban tudnunk kell, hogy a hyperamilasaemia (az esetek 75%-ában) nem azonos az ERCP szövőd-ményeként fellépő pancreatitisszel. Az ERCP utáni pancreatitis megelőzésében előnyös hatású a NSAID kúp alkalmazása, ezen kívül csökkentheti a kockázatot a kevesebb számú kanulálási kísérlet és a profilaktikus pancreasstent-behelyezés. Nagyméretű epeúti kövek-nél egyszerű és biztonságos megoldás lehet a stentbe-helyezés. Randevútechnikának nevezzük az interven-ció radiológia és az endoszkópia találkozását: ameny-nyiben az endoszkópos nem látja jól az epeutakat, akkor a stentbevezetéséhez először a radiológus transcu-tan be-helyez egy vezetődrótot.

Endoszkópos ultrahang

Az endoszkópos ultrahang a gyermek-gasztroenteroló-giában kevésbé elterjedt, a felnőtt gasztroenterológu-sok számára azonban lassan nélkülözhetetlenné válik a mindennapokban. Az endoszkópos UH kétféle fejjel használható: a radiális fej a diagnosztikában és a tu-morstagingben alkalmazható, míg a lineáris fej a fi-nomtú-biopszia nélkülözhetetlen eleme. Hátránya a költségvonzat mellett a hosszú tanulási görbe. Az endoszkópos UH-val végzett staging 20–40%-ban változtatja meg a beteg sorsát, kevés központban elérhető. Ki-emelésre érdemes, hogy finomtú-biopsziával olyan területekről vehetünk biopsziát, amelyek más mód-szerrel nem elérhetőek (mediastinalis nyirokcsomók). Crohn-betegekben a perinealis UH kiválthatja az MRI-vizsgálatot a perianalis szövőd-mények feltérképezésé-ben. Előnye a rectalis UH-val szemben, hogy nem kell altatni a beteget, könnyen elérhető.

Fibrosis – napjaink civilizációs betegsége

A lakosság morbiditásának és mortalitásának vezető okai a nyugati társadalmakban az olyan krónikus be-tegségek, amelyek patomechanizmusában az extracel-luláris mátrix (ECM) felhalmozódása komoly szerepet játszik. A szöveti hegesedés, fibrosis patomechanizmu-sának első lépése a szöveti károsodás és a következményes krónikus gyulladás, citokinek, növekedési fak-torok felszabadulása. A második lépés a myofibroblas-tok kialakulása (alfa-SMA marker), amelyek prolife-rálnak és kollagént szintetizálnak, következményes ECM-átépüléssel. Bár számos elmélet létezik, a myo-fibroblastok eredete nem ismert. Új eredmény, hogy míg eddig a fibrosisban a TGF- β szerepét tartották központi elemnek, kiderült, hogy az IL-24 még erő-sebb kollagénszintézist indukáló hatással rendelkezik. Az IL-24-et Th2-sejtek és monocyták termelik, recep-tora megtalálható az epithelialis és subepithelialis myofibroblastokon.

HEPATOLÓGIA

Alfa₁-antitripszin-hiány

Az alfa₁-antitripszin-hiány aluldiagnosztizált kórállapot. Csecsemőkorban jellemzően súlyos májbetegség formá-

jában jelentkezhet, akár már féléves korban kialakulhat a cirrhosis. Későbbi életkorban inkább a tüdőbetegség (emphysema) dominál, felnőttkori megjelenéseként egy-egy krónikus gyulladásos kórállapot kapcsán derül-het fény rá. Érdekes, hogy a kóros fehérjét hordozók 30%-ában nem alakul ki májbetegség, 2-3%-ában sú-lyos csecsemőkori formában, míg 10–15%-ban csecse-mőkor után GOT-, GPT-emelkedés formájában találko-zunk a betegséggel. A terápia elsősorban tüneti, szup-portív, illetve az érintett szerv transzplantációja. Gén-terápiás megoldásokkal jelenleg is zajlanak klinikai vizsgálatok, sőt mivel az alfa₁-antitripszin az immunoló-giai folyamatokban több ponton is szerepet játszik, fel-merül, hogy a génterápiás eljárások nemcsak az alfa₁-antitripszin-hiányos betegekben alkalmazhatók, hanem más krónikus betegségekből is előnyösek lehetnek.

Steatosis hepatis

A steatosis a máj nem specifikus reakciója valamilyen szövétkárosító ágensre (alkohol, gyógyszer). Akkor beszélünk steatosisról, ha a májsejtek több mint 5%-ában van jelen zsír. Fontos gyakorlati ismeret, hogy még jó minőségű UH-készülékkel is csak akkor kóris-mézhető a körkép, ha a máj zsirtartalma eléri a 20–25%-ot, vagyis már jóval túllépte az egészségesnek tartott 5%-ot. Primer formája a NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), a NASH (non-alcoholic steatohe-patitis) és a metabolikus szindróma részjelenségeként kialakuló steatosis. Érdekes, hogy a fruktózfogyasztás, ami az elmúlt 40 évben tízszeresére nőtt, növeli a zsír-máj kialakulásának kockázatát. A másodlagos forma hátterében állhat coeliakia, HCV 3 genotípus, Wilson-kór, jejunoilealis anastomosis. Felnőttekben az ismeretlen eredetű GOT- és GPT-emelkedést leggyakrab-ban a NASH, NAFLD okozza.

Wilson-kór

Wilson-kórban a májbetegség bármilyen megjelenési formájával találkozhatunk: steatosis hepatis, cirrhosis hepatis, akut májelégtelenség. Kiemelésre érdemes, hogy akut haemolysis kapcsán is gondoljunk erre a gyógyítható körképre. Adoleszcens kori megjelenési formája „juvenilis Parkinsonnak” tűnhet, de magatar-tászavarok, pszichiátriai és neurológiai tünetek esetén organikus okként fel kell merülnie a Wilson-kórnak. Leggyakoribb a H1069Q mutáció (71%) hazánkban. Ne feledkezzünk meg a tünetmentes testvérek szűrésé-ről, mert a betegség kialakulása a korai kezeléssel megelőzhető. A D-penicilliamin és cink adása mellett fontos diétás intervenció a magas réztartalmú ételek kerülése (csokoládé, máj, kakaó, gomba).

*Dr. Müller Katalin Eszter
Dr. Dezsőfi Antal
Dr. Gárdos László
Dr. Vannay Ádám
Dr. Veres Gábor*

A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG FELHÍVÁSA

Tisztelt Kollégák!

HIPERTONOLÓGIA LICENC

2013 novemberétől lehetőség nyílt Magyarországon a hipertónológia licenc vizsga letételére, amely államilag elismert formában igazolja e szakterületen az elméleti és gyakorlati jártasságot. A háziorvos, belgyógyász, gyermekgyógyász, kardiológus, nefrológus, geriáter és szülész-nőgyógyász szakorvosok részére ez további szakmai ellátási és a későbbiekben reményeink szerint többletfinanszírozási lehetőséget jelent. Mind a háziorvosi praxisban, mind pedig a belgyógyászat és társterületei keretén belül elkülönített rendelési lehetőséget jelenthet a licenccel rendelkező számára.

KÉPZÉSI ÉS VIZSGA FELTÉTELRENDSZER

A négy orvosegyetem, illetve orvostudományi centrum hipertónológia szakmai grémiuma megalakult. A grémium feladata áttekinteni a területi illetékesség szerint vizsgára jelentkezők megfelelőségét. A képzési terv elfogadásától, a már letöltött gyakorlati idő beszámíthatóságáig bezárólag a grémium dönt és javasolja a vizsgára bocsátást. A vizsgáztatást is az egyetemek végzik. Az elméleti és gyakorlati képzőhelyek akkreditációja folyamatban van, és hamarosan nyilvános kiírásra kerül, hasonlóképpen a vizsgáztatók névsora is. A hipertónológia szakterületén dolgozók esetében lehetőség van (a grémium döntése alapján) az eredeti képzési időtől való eltekintésre és csak vizsgára történő bejelentkezésre. Egyébként a képzési idő 24 hónap, melyet követően lehet vizsgázni.

Az elméleti tudás megszerzéséhez segítség a 2013 őszén megjelent „A hipertonia és a kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve” című könyv, illetve 2014 májusában kiadásra kerülő „A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori ellátásának szakmai irányelvei”

kiadvány (Hypertonia és Nephrologia folyóirat májusi szupplementuma). Információk a licencképzés és vizsga feltételeiről a 23/2012 (IX.14.) és a 69/2013. (XI.19.) EMMI rendeletben olvashatók.

Szorgalmazzuk és javasoljuk mind a háziorvos, mind a belgyógyászati területek szakorvosainak a licencvizsga megszerzését, amely előfeltétele egy-egy minősített ellátóhely vezetésének, létrehozásának. A későbbiekben ezen ellátóhelyeket (praxis, szakrendelés, szakambulancia, fekvőbeteg-ellátóhely) hálózatba szervezzük a közvetlen kapcsolattartás lehetősége, a legjobb ellátási gyakorlat megismerése és bemutatása céljából.

A 3,5 millió becsült hypertoniás lakos ellátását Magyarországon csak az alapellátás képes biztosítani, mely tevékenységéhez minden támogatásra és továbbfejlesztési lehetőségre szükség van. Egy ilyen lehetőség a hipertónológia licenchez tartozó tudás megszerzése és a jártasság bizonyítása a vizsga letételével.

A hipertónológiával kapcsolatos gyakorlati kérdésekről a Magyar Hypertonia Társaság

TAVASZI KONGRESSZUSÁN

külön szekciót szervezünk, amelyre mindenkit szívesen látunk és meghívunk. Az egynapos Tavaszi Kongresszus a HYPERTONIA VILÁGNAPJÁN kerül megrendezésre, 2014. május 17.-én (Budapest, Danubius Hotel Hélia; 10–17 óra között). További információk: www.hypertension.hu

Budapest, 2014. április 7.

Prof. Dr. Kiss István
a Magyar Hypertonia Társaság elnöke,
az MHT Elnöksége és Vezetősége nevében

TISZTELETTEL ÜDVÖZÖLJÜK A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG TAGJAIT

A Magyar Belgyógyász Társaság országos érdeklődésre számot tartó következő Nagygyűlésére 2014 őszén kerül ismét sor.

Lapunk, a Magyar Belorvosi Archívum ez évben is folytatja kiemelkedő munkáját. Az MBA-t ma a leg-rangosabb magyar nyelvű folyóiratok között tartják számon. A rendszeres, tartalmas megjelenés, a naprakész információk továbbítása a kitűnő szerkesztői és kiadói munka biztosítja azt, hogy Társaságunk folyóirata magas szinten betöltse hivatását.

A Nagygyűlés előadásainak összeállításánál az eddigi hagyományokat követjük, és fő témaként olyan témaköröket jelöltünk meg, amelyekben az utóbbi időben szemléletváltozás következett be, illetve amelyek már régen nem szerepeltek összefoglaló előadással Nagygyűlésünk programjában. Ezen kívül a szakpolitika legaktuálisabb kérdéseinek bemutatására is sor kerül. A plenáris ülések mellett ez alkalommal is sor kerül szatellita szimpóziumokra, szabad előadásokra és poszterbemutatókra, valamint a családorvosok fórumára.

Kedves Kolléga! Reméljük, hogy a Magyar Belgyógyász Társaság 2014. évi 45. Nagygyűlésén személyesen is üdvözölhetjük.

Őszintén reméljük, hogy a Magyar Belgyógyász Társaság 45. Nagygyűlésének programja elnyeri tetszését és aktívan részt vesz kongresszusunkon előadóként és hallgatóként egyaránt.

A Társaság adatainak nyilvántartását 2014-ben is szeretnénk megújítani, ezért tisztelettel kérjük, hogy ha adataiban változást történt, akkor azt az alábbi elérhetőségeken jelezze (Jancsóné Gudman Krisztina Magyar Belgyógyász Társaság, 1088 Bp., Szentkirályi u. 46., fax: 06-1-266-4616, e-mail: gudman.krisztina@med.semmelweis-univ.hu, titkarsag@belgyogyasz-tarsasag.hu. A honlapra belépve is megteheti az adatok módosítását.

2014. évben esedékes tagdíj – 35 év felett 3500 Ft, 35 év alatt, illetve nyugdíjasnak 1500 Ft.

A tagdíjat csekken vagy bankátutalással kérjük befizetni. Kérjük, hogy a csekket olvashatóan töltsék ki, írják rá: MBT 2014 tagdíj.

A tagdíjat átutalással is ki lehet egyenlíteni a 11708001-20382306-os számlaszámlára. Ebben az esetben feltétlenül írják meg a nevüket (kiváltképpen ha cégen keresztül utalja), és tüntessék fel az MBT 2014. évi tagdíj megjelölést.

A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság XII. Országos Kongresszusát 2014. október 2–4. között Szilvásváradon („La Contessa” kastélyszálló) tartja.

Jelentkezés, illetve előadáscím és -kivonat beküldési határideje: 2014. május 31.

Részletek a www.haemostasis.hu honlapon

vagy

Dr. Kolev Kraszimir, Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet (1094 Budapest, Tűzoltó u. 37–47.;
Tel.: +36 (1) 459-1500/60035; Fax: +36 (1) 267-0031; E-mail: kolev.krasimir@med.semmelweis-univ.hu).

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 45. NAGYGYŰLÉSE

Budapest, Hotel Novotel Centrum, 2014. november 27–29.

Előzetes program a témafelelősök, moderátorok nevével

2014. NOVEMBER 27., CSÜTÖRTÖK

8.50 Megnyitó
9.00-10.00 Hematológia
Masszi Tamás, Budapest, Losonczy Hajna, Pécs

10.00-11.00 Fertőző betegségek
Ternák Gábor Pécs, Schneider Ferenc Szombathely

Szünet

11.30-13.00 Elnöki szimpózium: Quo vadis medicina?
Rácz Károly, Budapest

Ebéd

**14.00-15.00 Tudományos ülés Szegedi Gyula
akadémikus emlékére**
Zeher Margit, Debrecen

15.00-16.00 Szatellita szimpózium

Szünet

16.30-18.00 Bejelentett előadások és poszterek
Hematológia, onkológia
Kardiológia, hipertónia

2014. NOVEMBER 28., PÉNTEK

9.00-10.30 Genetika a belgyógyászatban
Lakatos Péter, Budapest, Igaz Péter, Budapest

Szünet

11.00-12.30 Endokrinológia
Rácz Károly, Budapest, Nagy Endre, Debrecen

12.30-13.00 Közgyűlés, kitüntetések átadása

Ebéd

14.00-15.00 Szatellita szimpózium

15.00-16.00 Interaktív esetmegbeszélések
Szalay Ferenc, Budapest,

16.00-18.00 Bejelentett előadások és poszterek
Endokrinológia, nefrológia, diabetológia
Gastroenterológia, hepatológia, egyéb

2014. NOVEMBER 29., SZOMBAT

**8.00-9.00 Poszterek vitája: Esetek, Hepatológia, IBD,
Immunológia, Pulmonológia, Egyéb**

A BELGYÓGYÁSZAT AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Előadók

9.00-10.45 Altorjai István, Debrecen
Jermendy György, Budapest
Karádi István, Budapest
Tóth Kálmán, Pécs
Gasztonyi Beáta, Zalaegerszeg

Szünet

11.15-13.20 Szathmári Miklós, Budapest
Hunyady Béla, Kaposvár-Pécs
Rácz István, Győr
Hersényi László, Budapest
Pákh Gábor, Esztergom
Ábrahám György, Szeged

Ebéd

14.00-16.00 Családorvosi szekció ülése
Kalabay László, Budapest

16.00-16.30 Tesztírás PhD hallgatók részére is
Elnöki zárszó

Előadás/poszter összefoglalók beküldése és jelentkezés
elektronikus úton:

mbtny.felabor.hu honlapon keresztül
az MBT 45. Nagy-gyűlés címszó alatt lehetséges.
További információ a technikai szervező címén:
felabor.hungary@gmail.com