

300.033

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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





# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ újdonsága

A könyv a hazai palettáról évek óta hiányzó munkát pótol. A vérátömlesztés a mindennapi klinikai/kórházi munka során napjainkban is gyakori (olykor életmentő) beavatkozás. A vérgyűjtéssel, a vérkészítmények minőségi előállításával és a vér beadásával foglalkozó transfuziológia az utóbbi évtizedekben jelentős fejlődésen ment keresztül. A minőségi követelmények javulásával a rászoruló betegek vérellátása egyre biztonságosabbá vált. A könyv célkitűzése, hogy korszerű preparatív és klinikai transfuziológiai ismereteket nyújtson transfuziológusoknak, vérátömlesztést végző klinikusoknak, orvostanhallgatóknak, transfuziológiai szakorvosjelölteknek. Az egyes fejezetek elkészítésére az adott szakterületek elismert képviselői kaptak felkérést. Reményeink szerint a könyv hozzájárul a klinikusok és transfuziológusok közti együttműködés elmélyítéséhez, mely a betegek minőségi vérellátásához nélkülözhetetlen.



medicina

**Medicina Könyvkiadó Zrt.**

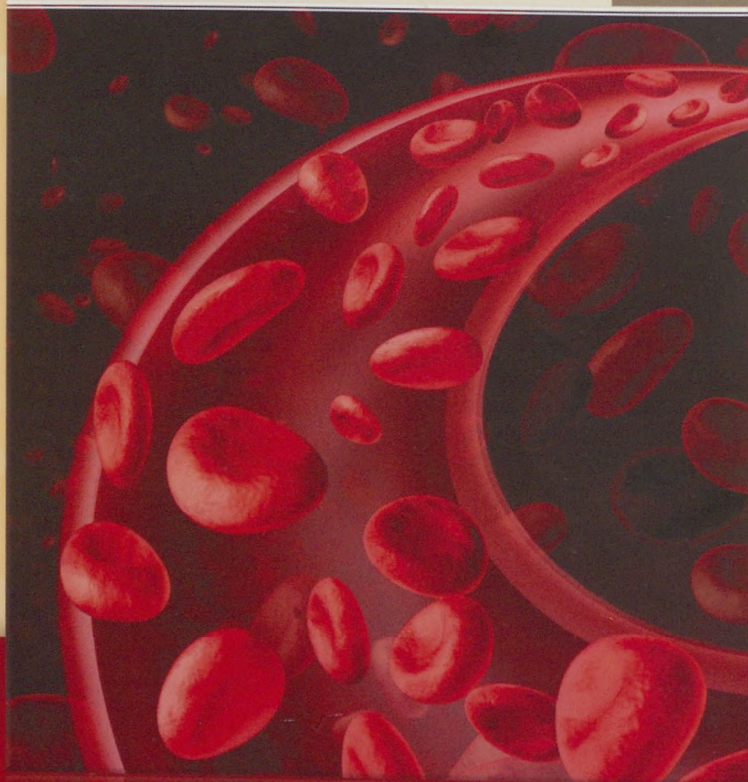
1072 Budapest, Rákóczi út 16.  
tel.: 36(1)312-2650

Ára: 6500 Ft  
Terjedelem: 416 oldal  
Méret: 202x 285 mm

## TRANSZFÚZIÓ

SZERKESZTETTE VEZENDI KLÁRA

medicina



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

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



## MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

**MIBA**

## A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

- ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK**
- |   |            |   |
|---|------------|---|
| DR. ALTORJAY ISTVÁN   | <b>185</b> | GOLIMUMAB (SIMPONI) – KLINIKUS SZEMMEL KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BETEGSÉGEKBE  |
| DR. MOLNÁR TAMÁS  | <b>189</b> | A BIOLOGIKUMOK EVOLÚCIÓJA, A GOLIMUMAB ELŐÁLLÍTÁSA, STABILITÁS, AFFINITÁS   |
| DR. GECSE KRISZTINA<br>BARBARA<br>DR. LAKATOS PÉTER LÁSZLÓ  | <b>193</b> | GOLIMUMAB: ÚJ ANTI-TNF A COLITIS ULCEROSA KEZELÉSÉBEN   |
| DR. MIHELLER PÁL<br>DR. CSONTOS ÁGNES ANNA  | <b>197</b> | A KLINIKAI GYÓGYSZERVIZSGÁLATOK FELÉPÍTÉSE ÉS A VALÓS ALKALMAZÁSI SÉMÁK KÜLÖNBSÉGEINEK HATÁSA A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK (IBD) BIOLÓGIAI KEZELÉSÉBEN |
| DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ<br>DR. SZALAY FERENC<br>DR. ALTORJAY ISTVÁN<br>DR. MIHÁLY EMESE<br>DR. LAKATOS P. LÁSZLÓ<br>DR. TULASSAY ZSOLT | <b>203</b> | RIFAXIMIN AZ EMÉSZTŐRENDSZER BETEGSÉGEIBEN  |
| DR. SZÉKELY HAJNAL<br>DR. TULASSAY ZSOLT  | <b>213</b> | EMÉSZTŐRENDSZERI ANGIODYSPLASIA   |
| DR. PATAI ÁRPÁD V.<br>DR. MICSIK TAMÁS<br>DR. PÉTER ZOLTÁN<br>HORVÁTH RÉKA<br>DR. MOLNÁR BÉLA<br>DR. TULASSAY ZSOLT                 | <b>225</b> | A FOGAZOTT POLYPUSOK JELENTŐSÉGE A VASTAGBÉLRAK KIALAKULÁSÁBAN  |



- DR. SZALAI MILÁN 234 A NEM VARIXEREDETŰ FELSŐ  
DR. RÁCZ ISTVÁN GYOMOR-BÉL RENDSZERI VÉRZÉSEK  
ENDOSZKÓPOS KEZELÉSE
- DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ 245 A DIVERTICULARIS BETEGSÉG MODERN  
DR. BARABÁS LORÁND KLINIKAI MEGKÖZELÍTÉSE  
DR. JUHÁSZ MÁRK  
DR. MIHÁLY EMESE  
DR. TULASSAY ZSOLT
- DR. KISS RÓBERT GÁBOR 252 AZ ANTITHROMBOTICUS KEZELÉS JELEN  
KERESZTMETSZETE SZÍVBETEGSÉGEKBE
- BESZÁMOLÓ**
- DR. SZALAY FERENC 260 A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI  
TÁRSASÁG 56. NAGYGYŰLÉSE
- IN MEMORIAM**
- DR. FORRAI JUDIT 262 MÉLYEN TISZTELT SCHULTHEISZ  
PROFESSZOROM EMLÉKÉRE
- DR. RÉTHELYI MIKLÓS 264 DR. SCHULTHEISZ EMIL (1923–2014)
- DR. SZATHMÁRI MIKLÓS 265 DR. DE CHÂTEL RUDOLF (1938–2014)
- KÖNYVISMERTETÉS**
- DR. DÖBRÖNTE ZOLTÁN 266 GAÁL CSABA: EGY ÉLETÚT GONDOLATAI.  
SEBÉSZFILOZÓFIA – NÉZETEIM
- ELŐZETES PROGRAM**
- 267 A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG  
45. NAGYGYŰLÉSE 2014 –  
ELŐZETES PROGRAM



## E SZÁMUNK SZERZŐI

### Dr. Altorjay István

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

### 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 gyulladásoz bélbetegségekben és irritábilis bél szindromában játszott szerepének vizsgálataiban elért eredményei alapján szerezte 2012-ben. 2008-ban Ray Clouse-díjat nyert az év legjobbának ítélt „Funkcionális Gasztroenterológia és Motilitás” témakörben megjelent cikkével. 2012–2013-ban a Robarts Research Institute és az Academic Medical Centre IBD ösztöndíjasa volt Amszterdamban.

### Dr. Herszényi László

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

### Dr. Kiss Róbert Gábor

1981-ben végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Eleinte az Országos Mentőszolgálat mentőorvosa volt, majd az Alsóerdősor utcában dolgozott a Korányi F. és S. Kórház Kardiológiai osztályán. 1985-től 2007-ig a Szabolcs utcai Kórházban, majd 2007-től a Honvédkórházban dolgozik. Belgyógyász, kardiológus, a belgyógyászati angiológia minősített orvosa. 1992–93–94-ben külföldön kutatott és tanult, először a belgiumi Leuveni Katolikus Egyetemen, ahol tudományos értekezésének anyagát összeállította, majd az USA-beli Mayo Klinikán. Különös érdeklődéssel mélyült el a vérárvadás és az artériás vérrögképződés folyamatának megértésében és gyógyításának lehetőségeiben. A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság elnöke volt, jelenleg pedig a Magyar Kardiológusok Társaságának elnöke. Az Európai és az Amerikai Kardiológus Társaság Fellow-ja. 2011-ben habilitált doktori címet kapott. A Semmelweis Egyetem címzetes egyetemi tanára. 2011-ben a Magyar Köztársaság Érdemrendjének Lovagkeresztjével tüntették ki. Tudományos kutatásainak többek között a következő eredmények tulajdoníthatók: részt vett annak felismerésében, hogy a sztreptokinázzal végzett fibrinolitikus kezelés természetes antithromboticus mechanizmusokat indít el, jelesen a protein C aktivációja révén; részt vett a 7e3 nevű monoklonális antitest in vivo antithromboticus hatásainak vizsgálatában, később az anyag abciximab (Rheopro) néven klinikai használatba került; a catecholaminok jól ismert cardiovascularis veszélyeit és prognózist rontó hatását kiterjesztette a vérlemezkeké kettős gyóvszeres gátlására mutatott rezisztencia lehetséges oki mechanizmusaként.

### Dr. Miheller Pál

1996-ban végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Azóta az egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik. 2001-ben tett belgyógyászati, majd 2003-ban gasztroenterológiai szakvizsgát. Fő érdeklődési területe a gyulladásoz bélbetegségek és azok kezelése.

# MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

**Dr. Szathmári Miklós**

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

**Dr. Hetényi Géza** (1947–1949)

**Dr. Gömöri Pál** (1950–1958)

**Dr. Julesz Miklós** (1959–1962)

**Dr. Magyar Imre** (1963–1982)

**Dr. Lehoczky Dezső** (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

**Dr. Tulassay Zolt**

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

**Dr. Balázs Csaba**

**Dr. De Châtel Rudolf**

**Dr. Czuriga István**

**Dr. Eggenhofer Judit**

**Dr. Gasztonyi Beáta**

**Dr. Herszényi László**

**Dr. Jermendy György**

**Dr. Kahán Zsuzsa**

**Dr. Karádi István**

**Dr. Merkely Béla**

**Dr. Poór Gyula**

**Dr. Rác Károly**

**Dr. Szalay Ferenc**

**Dr. Udvardy Miklós**

**Dr. Vasas Lívia**

**Dr. Wittmann Tibor**

International Editorial Board

**Pierre Corvol** (Paris)

**Fabio Farinati** (Padua)

**Flavio Forrel** (Basel)

**Gergely István** (Marosvásárhely)

**Korbonits Márta** (London)

**Peter Malfertheiner** (Magdeburg)

**Hartmuth Neumann** (Freiburg)

**Jaroslav Regula** (Varsó)

**Davor Stimac** (Rijeka)

**Szabó Gyöngyi** (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefón: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

**MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.**

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefón: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2014

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írás és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

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



**Dr. Molnár Tamás**

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

**Dr. Patai Árpád V.**

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

**Dr. Szalai Milán**

Orvosi diplomát 2007-ben kapott a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. Ezt követően egy éven át az egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 2008-tól a Petz Aladár Megyei Oktató Kórház I. Belgyógyászat-Gasztroenterológia Osztályának munkatársa. Már a belgyógyászati szakvizsga megszerzése előtt tapasztalatot szerzett a sürgősségi betegellátásban, az emésztőszervi vérző betegek akut diagnosztikájában és terápiájában, továbbá a vékonybél kapszulás endoszkópos vizsgálataiban is. Jelenleg a gasztroenterológiai szakképesítés megszerzése előtt áll. Az általános klinikai tapasztalatok mellett elsősorban az obstrukív gastrointestinalis vérzések kapszulás endoszkópos diagnosztikájában és az akut felső gastrointestinalis vérzések endoszkópos ellátásában szerzett tapasztalatokat. Részt vesz a colorectalis polypusok nagyító endoszkópiájára és a narrow band imagingre alapozott szövettani predikációs kutatási programban is.

**Dr. Székely Hajnal**

2001-ben szerzett diplomát a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 2003-ban a Semmelweis Egyetem ÁOK és az Oktatási Minisztérium Ekvivalencia és Információs Központja által szervezett szakmai vizsgát tett. 2004 óta a Semmelweis Egyetem II. számú Belgyógyászati Klinikáján dolgozik. Gasztroenterológia szakvizsgát 2010-ben tett. Az ambuláns betegellátásban és az Endoszkópos Labor munkájában is részt vesz.

---

## ELŐZETES

**A Magyar Belorvosi Archívum 2014/5. számának tervezett tartalomjegyzéke:**

Dr. Jermendy György: Inkretintengelyen ható terápia 2-es típusú cukorbetegségben

Dr. Igaz Péter: Genetikai és bioinformatikai megközelítések jelentősége a mellékvese-daganatok diagnózisában

Dr. Ábrahám György: A rezisztens hipertensio aktuális kérdései

Dr. Zeher Margit: A szisztémás autoimmun betegségek klinikai aspektusai és terápiás kihívásai

Dr. Tóth Kálmán: A stabil koszorúér-betegség kezelésének modern szemlélete

Dr. Márkus Bernadett: Mennyire követjük a GERD kezelésére szóló irányelveket a hazai alapellátásban?

Dr. Rác István: A felső gastrointestinalis traktus nem varixeredetű akut vérzéseinek endoszkópiája és terápiája

Dr. Hersényi László: Az elhízás és az emésztőszervi daganatok kapcsolata

Dr. Schneider Ferenc: Infektológia 2014-ben – hazai és külföldi kitekintés

Dr. Lakatos Péter: Genetikai vizsgálatok alkalmazása a differenciált pajzsmirigyrákos betegek ellátásában

Dr. Altorjay István: A zsigeri vérkeringés zavarai

Dr. Karádi István: Antiatherogen lipidcsökkentő terápia

Dr. Masszi Tamás: Újdonságok a krónikus myeloproliferatív betegségek diagnózisában és kezelésében

Dr. Hunyady Béla: A hepatitis C új, interferonmentes kezelési lehetőségei

Dr. Ternák Gábor: Az antibiotikum-fogyasztás globális hatása gyermek- és felnőttkorban

Dr. Nagy Zsolt: Genetika a hematológiában

Dr. Dank Magdolna: Genetika az általános onkológiában



# GOLIMUMAB (SIMPONI) – KLINIKUS SZEMMEL KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BETEGSÉGEKBEN

Dr. Altorjay István

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A krónikus gyulladásos betegségek terápiája ugrásszerű fejlődésen ment keresztül a biológiai válaszmódosító terápiás szerek megjelenésével. A biologikumok első képviselői a klinikai vizsgálatokban kezdetben reumatológiai, majd később bőrgyógyászati és gasztroenterológiai indikációkban is hatásosnak bizonyult TNF $\alpha$ -gátlók. Az Európai Unióban a teljesen humán, IgG1 típusú monoklonális anti-TNF-alfa antitest, a golimumab (Simponi) törzskönyvezésére 2009-ben került sor reumatológiai indikációkban, majd 2013 júliusában közép-súlyos-súlyos colitis ulcerosában. A krónikus gyulladásos bélbetegségek (IBD) – a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa – patomechanizmusának, klinikumának, gyomor-bél rendszeren kívüli megnyilvánulásainak és terápiás lehetőségeinek feltérképezése, megismerése is igen nagyot fejlődött az elmúlt 20 évben. A közlemény rövid áttekintést ad ezen területek újdonságairól, a golimumabmolekula tulajdonságairól és a golimumab colitis ulcerosa indikációban végzett bevezető vizsgálati, a PURSUIT-SC és PURSUIT-M vizsgálat eredményeiről. A szerző a publikációban megállapítja, hogy a golimumab gasztroenterológiai (colitis ulcerosa) indikációban megfelelő választást az anti-TNF-terápiában még nem részesült, ún. anti-TNF-naív betegek kezelésében.

**Kulcsszavak:** krónikus gyulladásos bélbetegségek, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, TNF-alfa-gátló, golimumab

## ALTORJAY I: GOLIMUMAB (SIMPONI) – CLINICAL ASPECTS IN INFLAMMATORY BOWEL DISORDERS

**SUMMARY:** The therapy of the inflammatory diseases developed dramatically with the appearance of the so-called biological treatments. The first biologics proved to be efficient were the TNF $\alpha$ -inhibitors in rheumatology, dermatology and gastroenterology. The European Medicines Agency registered the fully human IgG1 monoclonal anti-TNF-alfa antibody, golimumab in the rheumatology indications in 2009 and in gastroenterology in the moderate-to-severe ulcerative colitis indication in 2013. The recognition of pathomechanism, signs and symptoms, extraintestinal manifestations, and therapeutic options in the inflammatory bowel diseases (IBD) – Crohn's disease and ulcerative colitis – also developed dramatically in the past 20 years. The publication provides a short overview of the novelties in these areas, the properties of golimumab molecule and the results of golimumab pivotal studies in ulcerative colitis indication – PURSUIT-SC and PURSUIT-M trials. The author states that golimumab is an appropriate therapeutic option to treat anti-TNF-naïve patients in gastroenterology indications (UC).

**Keywords:** inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, TNF-alfa inhibitor, golimumab

Magy Belorv Arch 2014; 67: 185–188.

### Krónikus gyulladásos bélbetegségek

A krónikus gyulladásos betegségek patomechanizmusának tanulmányozása ugyan számos új felismerést hozott az elmúlt két évtizedben, azonban még mindig vannak tisztázatlan területek. Az ebbe a témakörbe sorolható gyulladásos bélbetegségek – colitis ulcerosa, Crohn-betegség, indeterminált colitis – kialakulásával kapcsolatban is vannak új felismerések, főként a legizgalmasabb kutatási területen, a bélbaktériumok és a nyálkahártya kölcsönhatásainak összetettsége vonatkozásában. Elméletileg felmerülhet a krónikus fertőzések

(Mycobacteriumok, Yersinia, Listeria, E. coli törzsek, kanyaróvírus stb.) szerepe, ugyanakkor izgalmas kérdés a mucosa integritásának megváltozása, a nyák összetételének módosulása, a nyálkahártya védekező-képességének és az immuntolerancia átalakulása is. Korábban a szerzett immunitás fontosságát tekintettük inkább elsődlegesnek, így véltünk kü-lönbiséget tenni a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség között abban a vonatkozásban, hogy az előbbiben Th2 túlsúlyt (ehhez kapcsolódóan IL-5-, IL-10-, IL-13-túltermelést) valószínűsítettünk, míg utóbbiban inkább a Th1-dominanciát (IL-1b, IL-6, TNF-alfa, IFN-gamma) tartottuk fon-



tosabbnak. Később ez az éles szétválasztás megdőlt, ugyanakkor előtérbe kerültek a veleszületett (innate) immunitás fontosságára utaló felismerések: a 16. kromozómán található NOD2/CARD15 mutációinak, a toll-like receptor-2 aktivációjának fontossága, a Paneth-sejtekben megváltozott defenzinprodukciónak jelentősége. A szerológiai felismerések (ASCA-pozitivitás ~60% Crohn-betegségben; pANCA-pozitivitás ~60% colitis ulcerosában) az autoimmun mechanizmusok fontosságára utalnak. A genetikai elemzések számos új gént azonosítottak, amelyek a gyulladással járó bélbetegségekre hajlamosító konstellációt eredményezhetnek, mindez fontos lehet a családi halmozódások hátterének felderítésében is. Emellett olyan funkciók változásai, eltérései, mint a baktériumfelismerés, az autophagia, az endoplazmatikus reticulum stressz, a szabadgyök-képződés hatása az epithelbarrier működésre, a T-sejt-differenciálódás is nagy jelentőségűek mind a két IBD-forma kialakulásában.<sup>6</sup>

### *Colitis ulcerosa*

A colitis ulcerosa incidenciája 10–25/100 000 között változik, prevalenciája pedig 80–200/100 000 között van. Az esetek felében csupán a rectosigmoid szakasz, további 30%-ában a teljes bal colon, míg az esetek ötödében a teljes vastagbél érintett.

Szöveti jellemzők: I. akut fázisban: csak a mucosa érintett, granulocytás infiltráció mellett helyesejt-depletio, cryptabscessusok jelenléte jellemző; II. remisszióban: pseudopolypusok megjelenése, esetleg a cryptaszám csökkenése; III. krónikus állapot: epithel-dysplasia megjelenhet, ilyenkor gondolnunk kell a malignizálódás veszélyére.

Klinikai jellemzők: az akut fellángolások, nyugalmi szakaszok váltakozása, véres, nyákos hasmenések jelentkezése. A rectum gyakorlatilag mindig érintett – ennek mértékét a lokális kezelés befolyásolja –, folyamatos a nyálkahártya érintettsége proximális irányban. Krónikus aktivitás mellett a hausratio kismul, a colon megrövidülhet vagy pseudopolypusok jelennek meg.

### *Crohn-betegség*

Crohn-betegség esetén az incidenciát 6–15/100 000-re becsülik, prevalenciája 50–200/100 000 között lehet. Lokalizációját tekintve a tápcsatorna minden szakaszán előfordulhat, de leggyakrabban a terminális ileum és a jobb colonefél együttesen érintett (50–60%). Izolált colon-Crohn: 20–25%; rectumérintettség, gyakran fistulával, tályogképződéssel: 30%. A gyulladás a bélfal teljes vastagságát érinti, ezért fordulhat elő stenosis-, ill. fistulaképződés. A megjelenés általában szakaszos, tehát az ép és az érintett szakaszok éles határral elkülönülnek egymástól.

*Szöveten:* transmuralis érintettség, lymphocytás infiltráció, fokális lymphoid hyperplasia, a submucosá-

ban epitheloid sejt granuloma képződés, a bélfal rétegeinek fibrosisa. A helyesejtek száma megtartott, cryptabscessus ritka.

### **A gyomor-bél rendszeren kívüli megnyilvánulások**

Az ún. extraintestinalis társulások mindkét formában előfordulhatnak, a teljesség igénye nélkül a legfontosabbak az alábbiak:

- Érbetegségek: vasculitisek, thromboemboliás szövődmények.
- Szemészeti eltérések: episcleritis, uveitis, iridocyclitis, conjunctivitis.
- Ízületi eltérések: sacroileitis, spondylitis ankylopoetica, perifériás arthropathiák.
- Vértképzőszervi betegségek: autoimmun haemolyticus anaemia.
- Bőrelváltozások: pyoderma gangraenosum, erythema nodosum.
- Kardiológiai eltérések: pleuropericarditis, myocarditis.
- Veseeltérések: oxalátkövek, vesetubulusok károsodása.
- Májeltérések: primer sclerotizáló cholangitis, steatosis hepatis.
- Tüdőeltérések: alveolitis, tüdőfibrosis.
- Kötőszövetek: amyloidosis.

A fenti felsorolásból talán kiemelhető az ízületi problémák megjelenése, hiszen ezek fordulnak elő leggyakrabban, prevalenciájukat IBD-ben 15 és 30% közé teszik. Az ún. enteropathiás arthritisek közül a leggyakoribb a spondyloarthritis, ami az IBD mellett Whipple-betegségben és coeliakiában is megjelenhet. Rheumatoid arthritis valamivel ritkábban szokott előfordulni. Az ízületi panaszok kialakulásában fontos genetikai faktor a HLA-B27, ez a konstelláció az idiopathiás Bechterew-kórban 90%-ban figyelhető meg, az IBD-hez társuló spondylitisekben ez az arány ennél kisebb (30–80%), ha tehát olyan Bechterew-kóros beteggel találkozunk, akinél ez a genetikai konstelláció nem igazolható, feltétlenül keresnünk kell a gyulladással járó bélbetegséget. A bélbetegségben és az ízületi gyulladásokban egyaránt fontos szerepe van a Th17-mediált gyulladással járó aktivációnak, amelyben az IL-23-receptor polimorfizmusa játszik fontos szerepet. Tekintettel arra, hogy az ízületi panaszok bizonyos esetekben párhuzamosságot mutatnak a bélbetegség aktivitásával, felmerül az is, hogy bakteriális antigének is szerepet játszhatnak a synovialis gyulladás kifejlődésében. Az ízületi panaszok IBD-ben három formában szoktak jelentkezni: axiális típusú panaszok – sacroileitis spondylitisszel vagy anélkül – valamivel többször colitis ulcerosában, férfiakban; perifériás arthritisek – itt két további csoportot kell megkülönböztetni: az ún. 1. típusú aszimmetrikus oligoarthritis, ötnél kevesebb, főleg alsó végtagi nagyobb ízületet érintő akut forma,



illetve az ún. 2-es típusú, szimmetrikus, ötnél több, főleg kisebb ízületet érintő, inkább vissza-visszatérő polyarthritises forma – az utóbbiak valamivel gyakrabban jelentkeznek Crohn-betegséghez társultan.<sup>3</sup>

### A gyulladásos bélbetegségek kezelése

A gyulladásos bélbetegségek eredményes kezelése nagy odafigyelést és tartós gondozást igényel a betegségek hullámzó, visszaesésekkel, esetleg fokozatos hanyatlással kísért lefolyása miatt, ami nem kevés esetben idővel sebészi beavatkozást, bélcsonkolást is szükségessé tesz. A TNF-alfa-gátló kezelés a gyulladásos bélbetegség mindkét formájában forradalmi tekintetű változást hozott, először a Crohn-betegek, valamivel később pedig a colitis ulcerosás betegek számára is elérhető módon. A TNF-alfa-gátló kezelés minden korábbi gyógyszeres kezelési formánál hatékonyabban és főként tartósabban tud remissziót fenntartani a betegek közel 70%-ában. A jelenlegi gyakorlatban két készítmény áll rendelkezésünkre Magyarországon és az EU-ban, nevezetesen az infliximab és az adalimumab. Az előbbi egy ún. kiméra antitest (humán és eger komponenssel), míg a második teljesen humán antitest, amit ún. fágdisplay technikával kínai hörcsög ovarium sejtvonalon állítanak elő. Colitis ulcerosában ezeket a készítményeket 2006-ban (influximab), ill. 2012-ben (adalimumab) törzskönyvezték.

Az indikációt az alábbi esetekben állíthatjuk fel: A) Súlyos, akár hospitalizációt is igénylő esetekben, ahol egyhetes iv. kortikoszteroid-kezeléssel sem sikerül a kielégítő javulást elérnünk. Ilyenkor a colectomia előtti utolsó, ún. bélmentő kezelési lehetőség a TNF-alfa elleni antitest alkalmazása. B) Középsúlyos, orális kortikoszteroid-kezelésre nem reagáló, azathioprinrel egyensúlyba nem hozható betegekben. C) Megfelelő azathioprin dózisú kezelés mellett bekövetkező ismételt relapszusok vagy krónikus aktivitás fennállása esetén, illetve ha a szteroid párhuzamos adása három hónap alatt nem hagyható el. D) Extraintestinalis betegségmanifesztációk esetén is mérlegelendő a biológiai kezelés.<sup>2</sup>

### A golimumab hatásossága colitis ulcerosa kezelésében

A gyulladásos bélbetegségekben alkalmazható TNF-alfa-gátló kezelés aktuálisan új fejezethez érkezik, amennyiben a reumatológiai kórképekben már 2009-ben engedélyezett golimumab (Simponi) 2014-ben a colitis ulcerosa fent jelzett formáiban elérhetővé válik. Az új készítmény bizonyos tulajdonságai alapján nagy várakozással tekintünk az alkalmazás lehetősége elé: a golimumab szintén teljesen humán monoklonális antitest, amit azonban új technológiával, ún. transzgenikus úton fejlesztettek ki: ez azt jelenti, hogy az antitesttermelést kódoló génstruktúrákat megelőzően beépítik az eger genomjába, és ezt követően indul meg az immu-

nizáció és a humán antitestképzés transzgenikus egermyeloma sejtvonalon. A golimumab valamennyi korábbi monoklonális antitestnél nagyobb affinitással kötődik a szolubilis TNF-alfához, és a konformáció stabilitása is kimagasló.<sup>7</sup> Ez tette lehetővé, hogy a subcutan kiszerezésben 100 mg/ml koncentrációjú oldatot alkalmazzanak, és a szokványi injekció dózisa mindössze 0,5 ml legyen, ami a lokális irritáció vonatkozásában kifejezett előnyt jelent. Mivel a keringésben a bevitt hatóanyag 25%-a még egy hónap után, tehát a plazmafelezési idő (14 nap) kétszeresét követően is kimutatható, ezért elégséges, ha havonta egyszer kerül sor az injekció beadására.<sup>1</sup> Az eddigi klinikai vizsgálati tapasztalatok a PURSUIT vizsgálatból vonhatók le, amelyben 6 hét után végezték az első kiértékelést, majd a reagáló betegeket követték a fenntartó szakaszban 54 hétig. Az indukciós vizsgálatba TNF-alfa-gátló-naiv, középsúlyos-súlyos (Mayo-score 6–12) betegeket vontak be. A klinikai választ úgy határozták meg, hogy a Mayo-score legalább 3 ponttal csökkent, és a vérzés megszűnt! 6 hét után a klinikai válasz a 200/100 mg-os indukciós csoportban 51% volt (vs. 30%). Több mint egy súlyos mellékhatást – főként relapszust – ebben a csoportban a betegek 2,7%-ában figyeltek meg (vs. 6,1% a placebo csoportban), míg több mint egy súlyos fertőzést a betegek 0,3%-ában (vs. 1,8%).<sup>4</sup> A fenntartó fázisban négyhetente 1 x 50 mg vagy 1 x 100 mg golimumab adása történt. A klinikai válasz az 54 hét során a betegek 47%-ában (50 mg), ill. 49,7%-ában (100 mg) folyamatosan, 4 hetente értékelve, végig fennmaradt (vs. 31,2%). Súlyos mellékhatás előfordulása 8,4% (50 mg) vs. 7,7% (placebo), súlyos fertőzés pedig 3,2% (50 és 100 mg) vs. 1,9% (placebo) volt. A testsúlyalapú elemzésből azt a következtetést vonták le, hogy 80 kg-os testsúly fölött hatékonyabb a 100 mg/4 hét dózis alkalmazása.<sup>5</sup>

### Összefoglaló megjegyzések

Összességében megállapítható, hogy a golimumab középsúlyos-súlyos colitis ulcerosában gyorsan hat, különösen hatékonyan tűnik anti-TNF-naiv betegekben, tehát első szerként alkalmazva is, valamint az eddigi adatok alapján jól tolerálható és biztonságos készítmény.

A közlemény megjelenését az MSD Pharma Hungary Kft. tette lehetővé. Az itt közölt információk a szerző(k) (eredményeit és) véleményét tükrözik, amely eltérhet az MSD Pharma Hungary Kft. álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó. Dokumentum lezárásának dátuma: 2014. április 28.

### Irodalom

1. Ling J, Lyn S, Xu Z, Achira M, Bouman-Thio E, Shishido A, Ford J, Shankar G, Wagner C, Kim KT, Davis HM, Zhou



- H:** Lack of racial differences in the pharmacokinetics of subcutaneous golimumab in healthy Japanese and Caucasian male subjects. *J Clin Pharmacol.* 2010; **50**: 792-802.
2. **Molnár T, Novák J, Wittmann T, Tulassay Zs; Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szakmai Kollégium:** A felnőttkori idült, ismeretlen eredetű gyulladásoos bélbetegségek biológiai kezelése: klinikai ajánlás: a Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. *Magyar Belorvosi Archivum* 2014; **67**: 45-49.
  3. **Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, Esposito C, Scalera A, Castiglione F, Scarpa R:** Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol.* 2013; dx.doi.org/101155/2013/631408
  4. **Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group:** Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; **146**: 85-95.
  5. **Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P; PURSUIT-Maintenance Study Group:** Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; **146**: 96-109.
  6. **Scharl M, Rogler G:** Inflammatory bowel disease pathogenesis: what is new? *Curr Opin Gastroenterol.* 2012; **28**: 301-309.
  7. **Shealy DJ, Cai A, Staquet K, Baker A, Lacy ER, Johns L, Vafa O, Gunn G 3rd, Tam S, Sague S, Wang D, Brigham-Burke M, Dalmonte P, Emmell E, Pikounis B, Bugelski PJ, Zhou H, Scallon BJ, Giles-Komar J:** Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor  $\alpha$ . *MAbs.* 2010; **2**: 428-439.

Levelezési cím: Dr. Altorjay István  
Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék  
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98  
e-mail: altorjay@med.unideb.hu



# A BIOLOGIKUMOK EVOLÚCIÓJA, A GOLIMUMAB ELŐÁLLÍTÁSA, STABILITÁS, AFFINITÁS

Dr. Molnár Tamás

Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az elmúlt évtizedekben a citokinek pontos megismerése új távlatokat nyitott a krónikus gyulladásos betegségek kezelésében. Ahhoz, hogy a proinflammatorikus citokinek gátlásán alapuló célzott immunterápiát fejleszthessenek ki, szükség volt a monoklonális antitest előállítás lépéseinek kidolgozására, illetve az antitesttel szembeni ellenanyag-képződés csökkentése érdekében a technológia folyamatos fejlesztésére. Jelenleg a klinikumban a monoklonális antitestek három formája érhető el: a kiméra, a humanizált és a legkisebb ellenanyag-képződést indukáló teljesen humán monoklonális antitestek. A krónikus gyulladásos bélbetegségek kezelésében a mai napig egyedül a proinflammatorikus citokinkaskád beindítása szempontjából fontos szereplő, a számos biológiai aktivitással rendelkező tumornekrózis faktor- (TNF-) alfa blokkolására kifejlesztett monoklonális antitestek alkalmazhatók sikerrel. Az infliximab 1999-es (Crohn-betegség, majd 2012-es (colitis ulcerosa) törzskönyvezését követően az Európai Unióban az Európai Gyógyszerügynökség 2013 júliusában engedélyezte a golimumab, egy humán monoklonális antitest törzskönyvezését colitis ulcerosa indikációban. A golimumab modern, transzgenikus gyártási technológiájának köszönhető stabilitása, magas biológiai féleletideje és alacsony inhibitor-koncentrációja alapján várhatóan 4 hetente egyszeri adagolás mellett is kellő hatékonyságú lesz a colitis ulcerosa kezelésében.

**Kulcsszavak:** TNF-alfa, citokin, golimumab, transzgenikus technológia, colitis ulcerosa, EMA (European Medicine Agency, Európai Gyógyszerügynökség)

## MOLNÁR T: THE EVOLUTION OF BIOLOGICAL THERAPY. THE PRODUCTION, STABILITY AND AFFINITY OF GOLIMUMAB

**SUMMARY:** An exact understanding of the cytokines has opened a new perspective in the treatment of chronic inflammatory diseases in the last decades. The development of immunotherapy that is based on the proinflammatory-cytokine-inhibition requires the elaboration of the steps of production of monoclonal antibodies and the continuous improvement of technology in order to reduce anti-drug antibody formation. Currently, three forms of monoclonal antibodies are available: chimeric, humanized and the least antibody inducing fully human monoclonal antibodies. Monoclonal antibodies blocking the TNF-alfa – which plays an important role in the start-up the cytokine-cascade – are the only successful biological treatment in inflammatory bowel diseases today. After the registration of infliximab (1999/ Crohn's Disease and 2006/ulcerative colitis) and adalimumab (2007/ Crohn's Disease and 2012/ulcerative colitis) in the European Union, the new human monoclonal antibody, golimumab was registered by European Medicines Agency in ulcerative colitis indication in July 2013. Golimumab has good stability, high biological half-life, and low inhibitor concentration due to the modern, transgenic technology and so we expect appropriate efficacy by dosing 1 per 4 weeks in the treatment of ulcerative colitis.

**Keywords:** TNF-alfa, cytokin, golimumab, transgenic technology, ulcerative colitis, EMA (European Medicine Agency)

Magy Belorv Arch 2014; 67: 189–192.

Az elmúlt évtizedekben a biológiai terápia, a monoklonális antitestek bevezetése forradalmasította a krónikus gyulladásos betegségek (rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, psoriasis, arthritis psoriatica, sclerosis multiplex, Crohn-betegség és colitis ulcerosa) kezelését. A citokinhálózat és a citokinek funkciójának pontos megismerése váltotta ki azt a robbanásszerű fej-

lődést, amely új terápiás lehetőségeket adott, és új, az eddigiéknél merészebb terápiás célok kitűzését tette lehetővé a klinikusok számára. A terápiás fejlődés házonélvezői a betegek, akik krónikus, szervdestruáló betegségük kezelése révén nemcsak a tünetmentességet, hanem akár a gyógyulás érzését is átélhetik. A citokinek alacsony molekulásúlyú glükoproteinek vagy poli-



peptidek, amelyek intercelluláris hírvivő funkciójuk révén számos folyamat (a szervezet védekezése, a szövetszövetnövekedés, a hibajavítás, a gyulladás aktiválása, a tumornövekedés kontrollja) elindításában és ellenőrzésében szerepet játszanak. Az 1980-as, 1990-es évekből származó molekuláris és sejtszintű tanulmányok igazolták, hogy az immunológiai feladatot ellátó sejtek (T-lymphocyták, macrophagok) és azok, amelyeket nem sorolunk a klasszikus immunsejtek közé (keratinocyták, fibroblastok) a citokinek széles spektrumát termelik az immunválasz során. Mivel minden citokinnek megvan az a képessége, hogy saját és az immunválaszban részt vevő többi citokin termelését és aktivációját képes befolyásolni autokrin és parakrin mechanizmusok révén, az indító szignál gyakran citokinkaskád aktiválásához vezet.<sup>10</sup> Ugyan a krónikus gyulladásos betegségek többsége ismeretlen etiológiájú, közös bennük, hogy genetikailag prediszponált egyénben a vulnerábilis fázisban ható környezeti tényezők egy diszregulált immunfolyamatot indítanak el, amelyre általában a proinflammatorikus citokinek túlsúlya és a szabályozó funkciójú citokinek relatív hiánya vagy diszfunkciója jellemző. A proinflammatorikus citokinkaskád beindításának egyik legfontosabb szereplője a tumornekrózis faktor- (TNF-)alfa. Az 1980-as évek közepére tehető leírása óta ez az egyik legintenzívebben tanulmányozott fehérje. A TNF-alfa előalakját, proproteinjét elsősorban az aktivált monocyták és macrophagok termelik. Ez a 26 kDa súlyú fehérje rögtön áldozatul esik a TNF-alfa-konvertáz enzim (TACE) hasításának, amelyet követően egy 17 kDa súlyú, szolúbilis TNF-monomer szabadul fel az extracelluláris térben. A TNF-alfa homotrimer aktív formáját ubikviter felismerő receptora (TNFr) köti meg, amely két részből áll (p55 és p75). A TACE képes szolúbilis TNFr termelésére is, ezáltal modulálva a TNF-alfa biológiai hatását.

A TNF-alfának szerteágazó biológiai aktivitása van: vasodilatációt indukál, növeli a vaszkuláris permeabilitást, aktiválja a thrombocytákat, és kontrollálja az akut fázis proteinek, egyéb proinflammatorikus citokinek és gyulladásos mediátorok termelését. Bár eleinte úgy gondolták, hogy a TNF-alfa képes haemorrhagiás nekrozist kiváltani a tumorban és a tumornövekedését *in vitro* gátolta is, később kiderült, hogy tumorellenes hatása jelentéktelen, viszont daganatos betegekben a rekombináns TNF-alfa adása sokféle súlyos mellékhatást okozott, amelyek legtöbbször shockszerű tünetekkel járt. Ezt követően gondolták át a TNF-alfa szerepét, és kristályosodott ki, hogy sokkal inkább a citokinek toborzásában, mint a daganat elleni védekezésben játszhat szerepet az emberi szervezetben. Sokféle fertőző betegség (szepszis, malária, tbc, ARDS és AIDS) mellett krónikus autoimmun gyulladásos betegségekben is megemelkedik a szintje, emiatt kiváló célpontnak tűnt ezeknek a nem fertőző állapotoknak a kezelésében.<sup>4</sup>

Ahhoz, hogy az ilyen célzott immunterápia valóság

legyen, szükség volt a monoklonális antitest termelés lépéseinek kidolgozására. Monoklonális antitesteknek nevezzük azokat az immunfehérjéket (ellenanyagok vagy antitestek), amelyek egyazon immunsejttelepben (klónban) termelődtek. Az első, emberi gyógyászatban használt monoklonális antitest az egérben termelt CD3-ellenes, a transzplantáció utáni rejekciót gátló OKT3, amelyet 1986-ban törzskönyvezték.<sup>6</sup>

A monoklonális ellenanyag előállítás alapja a hybridoma technika, amely lehetővé teszi a kezdetben korlátozott osztódási képességű, de specifikus immunológiai tulajdonsággal rendelkező sejt korlátlan ideig való *in vitro* fenntartását. A módszer alapja, hogy az aktivált immunsejteket *in vitro* B-sejt/plazmasejt eredetű tumorsejtekkel fuzionáltatnak.

Az embergyógyászati célra szánt monoklonális antitestek egyetlen sejtklón által termelt, meghatározott specificitású immunglobulin vagy immunglobulin-fragmens [pl. F(ab')<sub>2</sub>] készítmények. Az anyag klónozott és folyamatos sejtvonallá alakított immortalizált B-lymphocytákból vagy rDNS technikával létrehozott sejtvonalakból nyerhető. Jelenleg a következő rDNS-módosított antitestek érhetők el: *Kiméra monoklonális antitestek*: a humán antitest nehéz és könnyű láncának variábilis doménjeit olyan nem emberi fajból származókkal helyettesítik, amelyek a kívánt antigén-specificitással rendelkeznek. *Humanizált monoklonális antitestek*: a nem emberi fajból származó variábilis domének (mindkét láncot beleértve) három rövid, hipervariábilis szekvenciáját humán antitest variábilis doménjébe viszik be; az antigénkötés javítása érdekében más szekvenciamódosítások is történhetnek. *Rekombináns humán monoklonális antitestek*: a humán antitest nehéz és könnyű láncának variábilis doménjeit a humán antitest konstans régiójával kapcsolják össze. Az immunglobulinok négy aminosavláncból épülnek fel, amelyeket diszulfidhidak fognak össze egyetlen molekulává. A négy láncból kettő-kettő egyforma: két rövid, ún. könnyű lánc és kettő hosszabb, ún. nehéz lánc. Az antitestek Y alakúak, és különböző funkciójú részekből állnak. Ez összesen hat-nyolc konstans domént és négy variábilis domént jelent. Az „Y” ágainak végeit Fab-fragmensnek nevezik, ami a nehéz és a könnyű lánc egy-egy variábilis és konstans doménjéből áll, és együttesen alkotja az antigénkötő helyet a monomer N-terminális végén. A két variábilis domén nekik megfelelő antigént köti. Az Fc-fragmens, ami az „Y” alapját adja, két nehéz láncból áll, és két, ill. három domén alkotja (attól függően, hogy milyen izotípusról van szó). Az Fc-rész a különböző sejtek receptoraihoz és a komplementproteinekhez kapcsolódik. A kapcsolódás következtében az ellenanyag különböző hatásokat vált ki, mint például opszonizáció, sejtlyzisz, degranuláció (hízósejt, bazofil és eozinofil granulocyták) és egyéb folyamatokat.<sup>2</sup>

Az első klinikai monoklonális ellenanyag kezelés során rágszáló antitestet alkalmaztak. A kezelés hatásos volt számos esetben, ismételt alkalmazáskor azon-



ban súlyos immunreakciók léptek fel. A problémát a monoklonális ellenanyaggal szembeni antitestképződés okozta (humán anti-mouse antibody; HAMA). Noha az élővilágban konzervált az immunoglobulinok konstans része, mégis számos különbség van az emberi és a rágcsáló immunoglobulinok között. HAMA-t 8–12 nappal a kezelés után tudnak kimutatni, a csúcskoncentráció 25–30 nap után van. A másik két probléma az egér antitest Fc-doménjának és a humán sejt Fc-receptorának változó intenzitású kötődése, illetve a csökkent szérumbeli féléletidő. A HAMA-képződés indukciója volt sokáig a monoklonális ellenanyagok alkalmazásának gátja, és ennek a kérdésnek a megoldása nyolcéves szünetet okozott az első törzskönyvezett antitestet követően. A HAMA-reakciónak két formája van: antiizotipikus és antiidiotipikus. A HAMA-képződés két veszélyt rejt: az első, hogy az újkezelés anaphylaxiát és allergiát válthat ki, a második, hogy az ismételt kezelések kevésbé hatékonyak, mint a korábbiak voltak, vagyis a szer elveszti hatását. A kiméra, humanizált és humán antitestek előállítását jelentette időrendben és előállítási technológiában azt a sorrendet, amely megoldotta ezt a problémát. Az első kiméra antitest a GpIIb/GpIIa receptor specifikus Reopro volt, amelyet a kardiovaszkuláris gyógyászatban 1994-ben alkalmaztak először.<sup>1</sup>

Az IBD kezelésében a TNF-alfa-blokkoló szerek hozták meg a célzott biológiai kezelés alkalmazásának lehetőségét. A krónikus bélbetegségek speciális, egyedi patomechanizmusára utal, hogy más támadáspontú szerek mind a mai napig nem bizonyultak sikeresnek, szemben a más szervrendszereket támadó egyéb autoimmun gyulladási kórképekkel. Az Európai Unióban három szer került törzskönyvezésre az IBD kezelésére: az infliximab colitis ulcerosában (1999) és Crohn-betegségben (2006.), az adalimumab Crohn-betegségben (2007), colitis ulcerosában (2012), míg a golimumab colitis ulcerosában (2013). A különböző ellenanyagok különböznek előállítási módjukban, apoptózist indukáló hatásukban, a TNF-alfa-receptorhoz való kötődésük erősségében és valószínűleg a receptoron tartózkodás hosszában is.<sup>7</sup> Ezen strukturális és farmakodinámiai hatások összessége mellett a stabilitás, oldékonyság és immunogénitász határozzák meg a szer biológiai hatékonyságát.

Az infliximab kimérikus monoklonális IgG1 ellenanyag, amely humán és egér variábilis részeket tartalmaz, specifikusan kötődik a humán TNF-alfához, és intravénásan adagolható az indukció 0., 2. és 6. hetében, majd nyolchetente. Az adalimumab fágdisplay technikával készült humán IgG1 monoklonális ellenanyag, amely szintén humán TNF-alfa-specifikus, viszont subcutan adagolandó kéthetente. A fágdisplay – fágbeutató rendszer – olyan *in vitro* molekuláris biológiai technika, amelynek során a fág felszínén, a fág fehérjéivel fúziós formában különböző fehérjék/peptidek jeleníthetők meg. Antitestek termelésére alkalmas, mert az ún. fágkönyvtárakkal elérhető lehetséges kombiná-

ciók száma hasonló (vagy nagyobb) az élő szervezetben előforduló lehetséges kombinációk számával. Jól tervezhető rendszer, amely lehetőséget biztosít a különböző tulajdonságokkal és kötődési képességekkel rendelkező antitestek létrehozására és termelésére. A leggyakrabban az M13 fagot használják célra, amely egy nem litikus vírus.<sup>8</sup>

A golimumab a legújabb és a legmodernebb eljárással készített, szintén teljesen humán monoklonális antitest, amelyet egy új eljárással, teljesen új gondolatmenet alapján fejlesztettek ki. Az Amerikai Egyesült Államokban és Európában is 2009-ben törzskönyvezték, először reumatológiai indikációban. Ahelyett, hogy az egerben termelt ellenanyagot fágdisplay technikával humanizálták volna, az ellenanyag-termelő transzgenikus egeret humanizálták. Miután az ellenanyag-termelő gént szupprimálták, humán gént inzertáltak helyette. Ezáltal a target antigénnel történt immunizációt követően a genomba illesztett humán gén fog ellenanyagot termelni, amely 100%-ban humán lesz. A golimumab ennek a technológiának a szülőtte, a genetikusan módifikált egér humán anti-TNF ellenanyagot termel. Ez a gyártási eljárás nem igényel utólagos, *in vitro* módosításokat például a komplementkötő képesség fokozása érdekében, mint a más módon gyártott antitestek. A golimumab nagy affinitással kötődik a humán TNF-alfához, stabil komplexet képezve vele. A golimumab egyaránt hatékony a keringő, szolúbilis és a membránhoz kötött humán TNF-alfa megkötésében.<sup>3</sup> Amíg az IBD kezelésében használt anti-TNF ellenanyagok között nincs lényeges különbség a membránhoz kötött TNF-alfa megkötésében, a szolúbilis TNF-alfát a golimumab mindegyiknél jóval erősebben és stabilabban köti meg, ezáltal elégséges havonta egyszer adagolni. A beadás módja itt is subcutan injekció.

A golimumab farmakokémiai tulajdonságait összehasonlították a már korábban megismert, ismert klinikai hatékonyságot mutató szerekkel, mint az infliximab, adalimumab és etanercept. Az utóbbi reumatológiában alkalmazott fúziós fehérje magas TNF-alfa-blokkoló kapacitással. A golimumab affinitása a szolúbilis TNF-alfához az etanerceptéhez volt hasonló, és nagyobb volt mind az infliximabénál, mind az adalimumabénál (2,4-szer, illetve 7,1-szer). Hasonló eredményt mutattak a citotoxicitási és az endothelialis sejtaktivációs vizsgálatok is a szolúbilis TNF-alfa tekintetében. A golimumab IC-50 koncentrációja (azon inhibitor-koncentráció, amely 50%-ban gátolja a fehérje aktivitását) hasonló volt az etanerceptéhez, és 2,5–5,7-szer kisebb volt, mint az infliximab, illetve adalimumab IC-50 koncentrációja. Ezek az *in vitro bioassay* eredmények azt sugallják, hogy a golimumab kisebb koncentrációban hasonló hatékonyságot mutathat, mint a vizsgálatban részt vevő többi TNF-blokkoló. A korábbi vizsgálati eredményekhez hasonlóan, a membránhoz kötött TNF-alfához való affinitása mindegyik TNF-alfa-blokkolónak nagyságrendekkel (20–1400-szor) gyengébb volt, mint a szolúbilis forma esetében



mért értékek. A vizsgálatok azt is igazolták továbbá, hogy a golimumab IgG és Fab fragmens erős szerkezeti stabilitást mutat magasabb hőmérsékleten is, amely a napi gyakorlatban a tárolás és a szállítás szempontjából nagy jelentőségű.<sup>9</sup>

A golimumab farmakokinetikai (PK) tulajdonságait reumatoid arthritises betegekben vizsgálták. A golimumab PK-ja ezen vizsgálatok alapján hasonló a többi monoklonális antitestéhez: mind a maximális szérumkoncentráció, mind a görbe alatti (area under the curve, AUC) szérumkoncentráció dóziszfüggően változik. 0,1–10 mg intravénás beadását követően a golimumab medián plazma-féléletideje 7–19 nap között váltakozott. A biológiai féléletidő hosszabbnak bizonyult: 30 nap után a beadott mennyiség 25%-a még kimutatható volt a keringésben (két plazma-féléletidő elteltével).<sup>5</sup>

### Összefoglaló megjegyzések

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a gyulladásos bélbetegségek kezelésében használatos szerek közül a golimumab gyártási technológiája a legmodernebb. Utólagos módosításra nem szoruló, a szolúbilis TNF-alfát nagy affinitással kötő, magasabb hőmérsékleten is stabil, teljesen humán monoklonális antitestet alkalmazhatunk hamarosan a napi klinikai gyakorlatunkban. Stabilitása, nagy biológiai féléletideje, alacsony inhibitor-koncentrációja alapján várhatóan 4 hetente egyszer, subcutan adagolás mellett is kellő hatékonyságot fog mutatni a betegek kezelése során.

A közlemény megjelenését az MSD Pharma Hungary Kft. tette lehetővé. Az itt közölt információk a szerző(k) (eredményeit és) véleményét tükrözik, amely eltérhet az MSD Pharma Hungary Kft. álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes

alkalmazási előírás az irányadó. Dokumentum lezárásának dátuma: 2014. április 10. GAST-1113053-0005.

### Irodalom

1. **Baumgard CD, Sandborn WJ:** Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; **369**: 1641-1657.
2. **Breedveld FC:** Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000; **355**: 735-740.
3. **Cohen LB, Nanau RM, Delzor F, Neuman MG:** Biological therapies in inflammatory bowel disease. *Trans Res* 2014 (epub).
4. **van Deventer SJ:** Tumor necrosis factor and CD. *Gut* 1997; **40**: 443-48.
5. **Ling J, Linn S, Xu Z, Achira M, Bouman-Thio E, Shishido A, Ford J, Shankar G, Wagner C, Kim KT, Davis HM, Zhou H:** Lack of racial differences in the pharmacokinetics of subcutaneous golimumab in healthy Japanese and Caucasian male Subjects. *J Clin Pharmacol* 2010; **50**: 792-802.
6. **Lonberg N:** Human antibodies from transgenic animals. *Nature Biotechnology* 2005; **23**: 1117-1125.
7. **Hutas G:** Golimumab a fully human monoclonal antibodies against TNF-alfa. *Curr Opin Mol Ther* 2008; **10**: 393-406.
8. **Mittal M, Raychaudhuri SP:** Golimumab and certolizumab: The two new anti-tumor necrosis factor kids on the block. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; **76**: 602-8.
9. **Shealy D, Cai A, Staquet K, Baker A, Lacy ER, Johns L, Vafa O, Gunn G, Tam S, Sague S, Wang D, Brigham-Burke M, Dalmonte P, Emmell E, Pikounis B, Bugelski PJ, Zhou H, Scallon BJ, Giles-Komar JM:** Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor-alfa. *mAbs* 2010; **2**: 428-439.
10. **Taylor PC:** Developing anti-TNF and biological agents. *Rheumatology* 2011; **50**: 1351-1353.

Levelezési cím: Dr. Molnár Tamás  
Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika  
6720 Szeged, Korányi fasor 8–10.  
e-mail: molnar.tamas@med.u-szeged.hu



# GOLIMUMAB: ÚJ ANTI-TNF A COLITIS ULCEROSA KEZELÉSÉBEN

Dr. Gecse Krisztina Barbara, Dr. Lakatos Péter László

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

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A gyulladós bélbetegségek kialakulásában és fenntartásában a gyulladós kaskád diszregulációja fontos szerepet játszik. A golimumab, az infliximabhoz és az adalimumabhoz hasonlóan a tumor nekrozis-faktor- $\alpha$  gátlása révén fejt ki gyulladásgátló hatását. Az Európai Gyógyszerügynökség a közelmúltban a golimumab alkalmazását, a reumatológiai indikációkat követően, középsúlyos és súlyos colitis ulcerosában is jóváhagyta. A PURSUIT-SC kettős vak, randomizált kontrollált tanulmány a 200/100 mg és 400/200 mg dózisban subcutan adott golimumabot találta indukciós kezelésre a legeredményesebbnek. A golimumab indukciós terápia hatékonyságát és biztonságosságát 774 középsúlyos és súlyos colitis ulcerosás beteg bevonásával vizsgálták. A golimumab a hathetes utánkövetés során hatékonynak bizonyult mind a klinikai válasz (51% és 54,9% vs. 30,3%; 200/100 mg, ill. 400/200 mg golimumab sc. vs. placebo,  $p < 0,001$ ), mind pedig a remiszióindukció és az endoszkópos remisszió tekintetében a placebohoz képest. A biztonságosság tekintetében nem volt szignifikáns különbség a golimumabbal és a placeboval kezelt csoportok között. A PURSUIT-M kettős vak, placebokontrollált tanulmányban a golimumabindukcióra reagáló 464 betegben a golimumab szignifikánsan nagyobb arányban eredményezett az 54 hét utánkövetése alatt folyamatosan fenntartott klinikai választ a placebohoz képest (47%, 49,7% vs. 31,2%; 50, ill. 100 mg golimumab vs. placebo;  $p = 0,01$  és  $p < 0,001$ ). A golimumab a fenti két randomizált kontrollált tanulmány alapján hatékony középsúlyos és súlyos colitis ulcerosában a klinikai válasz indukciójára és fenntartására.

**Kulcsszavak:** biológiai terápia, colitis ulcerosa, golimumab, gyulladós bélbetegségek, TNF- $\alpha$

## GECSE KB, LAKATOS PL: GOLIMUMAB: A NOVEL ANTI-TNF IN THE TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS

**SUMMARY:** Immune dysregulation plays a major role in the development of inflammatory bowel diseases. Golimumab, similarly to infliximab and adalimumab exerts its antiinflammatory effect via tumornecrosis-factor- $\alpha$  antagonism. The European Medicine Agency has recently authorized the use of golimumab in moderate-to-severe ulcerative colitis. The PURSUIT-SC double-blind, randomized controlled study found the 200/100mg and 400/200mg doses of subcutaneously administered golimumab the most efficient for induction therapy. Golimumab induction was evaluated in 774 patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. At week 6 rates of clinical response, (51% and 54,9% vs. 30,3%; 200/100mg or 400/200mg golimumab sc. vs. placebo,  $p < 0,001$ ), as well as clinical and endoscopic remission were significantly greater in both golimumab treated groups compared to placebo. The incidence of adverse events were similar in the golimumab treated groups compared to placebo. In the PURSUIT-M double-blind, randomized, placebo-controlled study, which included 464 patients who responded to previous golimumab induction, golimumab was found to induce greater rate of sustained clinical response during the 54 week follow-up than placebo (47%, 49,7% vs. 31,2%; 50 or 100mg golimumab vs. placebo;  $p = 0,01$  and  $p < 0,001$ ). Based on these two randomized controlled trials, golimumab is efficient in inducing and maintaining clinical response in moderate-to-severe ulcerative colitis.

**Keywords:** biological therapy, golimumab, inflammatory bowel diseases, TNF- $\alpha$ , ulcerative colitis

Magy Belorv Arch 2014; 67: 193–196.

**Rövidítések jegyzéke:** ACT: Active Colitis Trial, EMA: Európai Gyógyszerügynökség (European Medicine Agency), CHMP: emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények bizottsága, IBD: gyulladós bélbetegségek, RCT: randomizált kontrollált tanulmány, UC: colitis ulcerosa, TNF- $\alpha$ : tumor nekrozis faktor- $\alpha$ , ULTRA: Ulcerative colitis long-term remission and maintenance with adalimumab



A biológiai terápia bevezetése megreformálta a gyulladós bélbetegségek (IBD) kezelési stratégiáját.<sup>3, 4</sup> Az IBD-ben alkalmazott biológiai szerek olyan monoklonális antitestek, amelyeket a pro- és antiinflammatorikus folyamatok egyensúlyának helyreállítására terveztek. Ezek a gyógyszermolekulák a gyulladós kaszkád egyes kulcsfontosságú lépéseit fékezik meg, így a tumornekrózis faktor- $\alpha$ -t (TNF $\alpha$ ) gátló molekulák (influximab, adalimumab, certolizumab pegol és golimumab), az interleukin-12/23-at gátló molekula (ustekinumab), valamint a leukocita hominghoz szükséges sejtfelszíni integrineket gátló molekulák ( $\alpha$ 4 $\beta$ 1- és  $\alpha$ 4 $\beta$ 7-gátló natalizumab és  $\alpha$ 4 $\beta$ 7-gátló vedolizumab).<sup>2</sup>

A colitis ulcerosa (UC) a vastagbél visszatérő krónikus gyulladása, amelyet véres-nyákos hasmenés, hasi fájdalom, fogyás és rossz közérzet jellemez.<sup>7</sup> A TNF $\alpha$  fontos szerepet játszik a betegség kialakulásában és fenntartásában. A TNF $\alpha$ -gátló influximab (Remicade, MSD Pharma Hungary) és az adalimumab (Humira, AbbVie) hatékonyságát nagy esetszámú, randomizált kontrollált tanulmányok bizonyítják középsúlyos és súlyos colitis ulcerosa indukciós és fenntartó kezelésében.<sup>8, 9, 10, 13</sup> Ugyanakkor az anti-TNF-terápiában részesülő betegek mintegy felében jelentkezik elsődleges hatástalanság, intolerancia, vagy következik be dózisoptimalizálást követően is hosszú távon másodlagos hatásvesztés.<sup>1</sup> Így a terápiás lehetőségek további feltérképezése jelenleg is intenzív kutatások tárgya. A golimumab egy teljesen humán IgG1 TNF $\alpha$ -antagonista monoklonális antitest, amelyet először reumatológiai indikációkban, így középsúlyos és súlyos rheumatoid arthritiben, arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában alkalmaztak hatékonyan.<sup>6, 14</sup> 2013 júliusában az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) a golimumab alkalmazását két nagy esetszámú, randomizált kontrollált tanulmány (RCT) eredménye alapján középsúlyos és súlyos colitis ulcerosában is jóváhagyta.<sup>5</sup>

### **Golimumab a colitis ulcerosa indukciós kezelésében**

A golimumab (Simponi, MSD) egy subcutan adandó anti-TNF $\alpha$  monoklonális antitest. A Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing Investigational Treatment – Subcutaneous (PURSUIT-SC) multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollált tanulmányban a subcutan adott golimumab hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták UC-ban, összesen 1064 beteg bevonásával.<sup>11</sup> A vizsgálatba olyan közepesen súlyos vagy súlyos UC-s (Mayo-score 6–12, endoszkópos Mayo-score  $\geq$ 2) anti-TNF-naív betegeket választottak be, akik egy vagy több hagyományos gyógyszeres terápiára (5-aminosalicilátok, orális kortikoszteroid, tiopurinok) nem mutattak megfelelő javulást, vagy intolerancia, illetve szteroiddependencia jelentkezett. A proctitisben szenvedő, illetve a colectomiára esélyes betegek a vizsgálatban nem vehettek részt.

A fázis II. dóziszvizsgálat során a betegeket ( $n = 169 + 122$ ) 4 csoportba randomizálták, akik a 0. és 2. kezelési héten placebót, 100/50 mg, 200/100 mg vagy 400/200 mg golimumabot kaptak subcutan. A fázis III. vizsgálat során a szer hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták 774 beteg bevonásával, akik a 0. és 2. kezelési héten placebót, vagy a fázis II. vizsgálatban a leghatékonyabbnak bizonyult 200/100 mg vagy 400/200 mg golimumabot kaptak subcutan. Az elsődleges végpont a 6. hétnél bekövetkezett klinikai válasz, a másodlagos végpontok a klinikai remisszió, a mucosagyógyulás és az Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) pontszámában bekövetkezett változás volt. A klinikai választ a Mayo-score  $\geq$ 30%-os és  $\geq$ 3 pontos javulásaként határozták meg, ahol a rectalis vérzés abszolút értéke 0 vagy 1, csökkenése pedig  $\geq$ 1 a kiindulási 0. héthez képest. A klinikai remissziót a Mayo-score  $\leq$ 2 és minden egyes komponens  $\leq$ 1 értéként határozták meg. A mucosagyógyulást a Mayo-féle endoszkópos score 0 vagy 1 jelentette.

A golimumab szignifikánsan nagyobb arányban eredményezett klinikai választ középsúlyos és súlyos UC-ban a placebohoz képest a hathetes utánkövetés során: 51% és 54,9% (200/100 mg, ill. 400/200 mg golimumab sc.) vs. 30,3% (placebo,  $p < 0,001$ ). Szintén szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a golimumab a placebohoz képest a klinikai (17,8%, ill. 17,9% vs. 6,4%, 200/100 mg, ill. 400/200 mg golimumab vs. placebo sc.,  $p < 0,0001$ ) és az endoszkópos remisszió indukciójában (42,3%, ill. 45,1% vs. 28,7%, 200/100 mg, ill. 400/200 mg golimumab vs. placebo sc.,  $p = 0,0014$ ,  $p < 0,0001$ ). Ezzel párhuzamosan az IBDQ-ban is szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenés volt észlelhető mindkét golimumabbal kezelt csoportban a placebohoz képest. A biztonságosság tekintetében a betegek a golimumabot jól tolerálták, mellékhatásprofilja a placebótól szignifikánsan nem különbözött. A hat hét alatt a golimumabbal kezelt betegek 37,5%-ában (200/100 mg sc.) és 38,9%-ában (400/200 mg sc.) jelentkezett mellékhatás, szemben a placebo csoportban jelentkező 38,2%-kal, amelyek közül a leggyakoribb a fejfájás és a nasopharyngitis volt. A súlyos mellékhatások tekintetében (beleértve a súlyos fertőzéseket) sem volt szignifikáns különbség a golimumabbal, illetve a placebóval kezelt csoportok között (3% vs. 6,1%).<sup>11</sup>

### **Golimumab a colitis ulcerosa fenntartó kezelésében**

A PURSUIT-Maintenance (PURSUIT-M) multicentrikus, kettős vak, fázis III. vizsgálatban a korábban a golimumab indukciós terápiára reagáló betegeket ( $n = 464$ ) randomizálták placebo, 50 mg vagy 100 mg golimumabkezelésre (4 hetente, 52 héten át sc.).<sup>12</sup> A vizsgálat elsődleges végpontja az 54 hét során fenntartott klinikai válasz, míg a legfőbb másodlagos végpontok a 30. és az 54. héten vizsgált klinikai és endoszkópos remisszió voltak.



A golimumab 54 héten keresztül szignifikánsan nagyobb arányban eredményezett fenntartott klinikai választ középsúlyos és súlyos UC-ban a placebohoz képest: 47% és 49,7% (4 hetente 50 mg, ill. 100 mg golimumab sc.) vs. 31,2% (placebo,  $p = 0,010$  és  $p < 0,001$ ). A másodlagos végpontok tekintetében mind a 30., mind pedig az 54. kezelési héten nagyobb arányban értek el klinikai és endoszkópos remissziót azok a betegek, akik 100 mg golimumabkezelésben részesültek (27,8 és 42,4%), szemben a placebokezelt csoporttal (15,6% és 26,6%;  $p = 0,004$  és  $p = 0,002$ ). Az 50 mg golimumabkezelésben részesült betegek klinikai remisszió tekintetében nem mutattak szignifikáns különbséget a placebo csoporthoz képest (23,2%). Ugyanakkor a randomizált betegek 41,7%-a volt endoszkópos remisszióban az 54. héten ( $p = 0,011$ ).<sup>13</sup> Az indukció kezdetén 9 alatti és feletti Mayo-score-ral jellemzett betegek post hoc analízise során az 54 héten át

fenntartott klinikai válaszbán nem volt szignifikáns különbség az 50 és a 100 mg golimumabbal kezelt csoportok között. Ugyanakkor mindkét dózis mellett a súlyos, 9 feletti Mayo-score-ral jellemzett betegekben szignifikánsan nagyobb volt a klinikai válasz a placebo csoporthoz képest. Súlyos mellékhatás a betegek 7,7, 8,4 és 14,3%-ában, míg súlyos fertőzések a betegek 1,9, 3,2 és 3,2%-ában jelentkezett a placebo, 50, illetve 100 mg golimumabbal kezelt csoportokban. Az 54 hetes utánkövetés során 3 beteg hunyt el, mind a 100 mg fenntartó dózisu golimumabbal kezelt csoportban, ahol a halál oka az egyik beteg esetében malnutritio és szepszis, a másik beteg esetében szívelégtelenség, a harmadik esetben pedig disszeminált tuberculo-sis volt.<sup>12</sup>

Összehasonlításképpen az 1. táblázatban feltüntet-tük az infliximab, az adalimumab és a golimumab ha-tékonyágát vizsgáló RCT-eket. A PURSUIT vizsgálat

1. táblázat. Anti-TNF $\alpha$  monoklonális antitestek alkalmazásának eredményei colitis ulcerosában

Indukció				
Vizsgálat	anti-TNF $\alpha$	Beteg (n)	Klinikai válasz (anti-TNF $\alpha$ vs. placebo, %)	Utánkövetés
ACT-2	<i>infliximab</i> (5 vagy 10 mg/kg iv.)	364	8. hét 69%, ill. 61% vs. 37% ( $p < 0,001$ )	30 hét
ACT-1	(5 vagy 10 mg/kg iv.)		8. hét 64%, ill. 69% vs. 29% ( $p < 0,001$ )	54 hét
ULTRA 1	<i>adalimumab</i> (80/40 vagy 160/80 mg sc.)	390	8. hét 52%, ill. 54% vs. 45% (ns.)*	8 hét
ULTRA 2	<i>adalimumab</i> (160-80-40 mg sc.)	494	8. hét 50% vs. 35% ( $p < 0,001$ )	52 hét
PURSUIT-SC	<i>golimumab</i> (200/100 vagy 400/200 mg sc.)	774	6. hét: 51,0%, ill. 54,9% vs. 30,3% ( $p < 0,001$ )	6 hét
Fenntartó				
Vizsgálat	anti-TNF $\alpha$	Beteg (n)	Klinikai válasz (anti-TNF $\alpha$ vs. placebo, %)	Utánkövetés
ACT-1	<i>infliximab</i> (5 vagy 10 mg/kg iv.)	364	45%, ill. 44% vs. 20% ( $p < 0,001$ )	54 hét
ULTRA-2	<i>adalimumab</i> (160-80-40 mg sc.)	494	52. hét 30% vs. 18% ( $p = 0,002$ )	52 hét
PURSUIT-M	<i>golimumab</i> (50 vagy 100 mg sc.)	464	47% és 49,7% vs. 31,2% ( $p = 0,010$ és $p < 0,001$ )	54 hét

\* Szignifikánsan nagyobb arányban eredményezett az adalimumab a 160/80 mg-mal kezelt csoportban klinikai remissziót a placebohoz képest (18,5% adalimumab vs. 9,2% placebo;  $p = 0,031$ )



betegbeválogatási kritériumai megegyeztek az infliximab hatékonyságát vizsgáló „Active Colitis Trial” (ACT) vizsgálatban alkalmazottakkal (közepes és súlyos UC, akik egy vagy több konzervatív kezelésre nem reagáltak). Az adalimumab hatékonyságát vizsgáló „Ulcerative colitis long-term remission and maintenance with adalimumab” (ULTRA) vizsgálatba azok a közepes és súlyos UC-s betegek kerülhettek bevonásra, akik orális kortikoszteroidokra és/vagy immunmodulátorokra intoleránssá váltak vagy nem reagáltak.

## Következtetések

A golimumab két, nagy esetszámú RCT-ben bizonyította hatékonyságát a remisszió indukciójában és fenntartásában közepes és súlyos colitis ulcerosában. A golimumab UC-ban történő alkalmazásának európai engedélyezése és a közeljövőben tervezett hazai bevezetése a biológiai terápiás paletta bővülését jelenti. A gyógyszer alternatívát nyújthat a biológiai terápiát igénylő betegek számára.

## Irodalom

1. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y: Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; **13**: 24-30. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.002.
2. Cohen LE, Nanau RM, Delzor F, Neuman MG: Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Transl Res* 2014. Epub, ahead of print.
3. Danese S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Rutgeerts P, Reinisch W: Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis – past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **37**: 855-66. doi: 10.1111/apt.12284.
4. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quarry A, Sands B, Sood A, Watermeyer G, Lashner B, Lémann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S: The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 199-212; quiz 13.
5. EMA: Summary of opinion (post authorisation). Secondary Summary of opinion (post authorisation) 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000992/WC500146562.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000992/WC500146562.pdf).
6. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubeck J,

- Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU: Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 789-96. doi: 10.1136/ard.2008.099010. Epub 2008 Dec 9.
7. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ: Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; **380**: 1606-19. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0.
  8. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R: Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; **60**: 780-7.
  9. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Blank M, Lang Y, Johanns J, Colombel JF, Present D, Sands BE: Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; **18**: 201-11.
  10. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns 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.
  11. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group: Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2014; **146**: 85-95.
  12. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P; PURSUIT-Maintenance Study Group: Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2014; **146**: 96-109 e1.
  13. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB: Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; **142**: 257-65 e1-3.
  14. Shealy D, Cai A, Staquet K, Baker A, Lacy ER, Johns L, Vafa O, Gunn G 3rd, Tam S, Sague S, Wang D, Brigham-Burke M, Dalmonte P, Emmell E, Pikounis B, Bugelski PJ, Zhou H, Scallon B, Giles-Komar J: Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor alpha. *MAbs*. 2010 Jul 8; **2**(4).

Levelezési cím: 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



# A KLINIKAI GYÓGYSZERVIZSGÁLATOK FELÉPÍTÉSE ÉS A VALÓS ALKALMAZÁSI SÉMÁK KÜLÖNBSÉGEINEK HATÁSA A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK (IBD) BIOLÓGIAI KEZELÉSÉBEN

Dr. Miheller Pál, Dr. Csontos Ágnes Anna

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

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A gyulladásos bélbetegségek terápiájában a biológiai terápia, ezen belül különösen a TNF $\alpha$ -ellenes kezelés bevezetése új korszakot hozott. A gastroenterológus a bevezető klinikai gyógyszervizsgálatok eredményeire támaszkodó alkalmazási előírások terápiás javallata és adagolási sémája alapján alkalmazza a biologikumokat munkája során, ezért különösen fontos számára, hogy a gyógyszervizsgálatokban alkalmazott kezelési séma mennyire válik be a mindennapi gyakorlatban. A kezelőorvos leginkább annak a vizsgálatnak örül, amely a napi rutinhoz hasonló körülmények között történik. A golimumab bevezető vizsgálata colitis ulcerosában – a PURSUIT vizsgálat –, azon vizsgálatok egyik első képviselője, amely a klinikai gyakorlatot leginkább követve, az ún. visszahívásos típusú felépítést alkalmazva igyekszik releváns adatokat szolgáltatni arról, hogy mi várható a golimumab rutinszerű alkalmazása során.

**Kulcsszavak:** gyulladásos bélbetegségek (IBD), colitis ulcerosa, tumornekrózis faktor-alfa (TNF $\alpha$ -) gátlók, golimumab, PURSUIT vizsgálat, visszahívásos vizsgálat

## MICHELLER P, CSONTOS ÁA: EFFECT OF DIFFERENCES IN THE STUDY DESIGN TO THE RESULT OF CLINICAL TRIALS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

**SUMMARY:** The introduction of the biologics – particularly the tumor necrosis factor-alpha inhibitors – started a new era of the inflammatory bowel diseases therapy. Gastroenterologists can use them in the daily routine according to the therapeutic indications, posology and method of administration, which are located in the Summary of Product Characteristics based on the results of the pivotal clinical studies. That is why it is a particularly important issue, how the administration scheme of the pivotal clinical trials in practice can work, and the specialists are especially welcome the studies, that are planned in the similar environment to the clinical practice. The pivotal clinical trials of golimumab in ulcerative colitis – the PURSUIT studies – are the first representatives of the trials, the study design of which – the withdrawal design – imitates the clinical environment, and which try to provide relevant data about the expected results of golimumab in real life.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases (IBD), ulcerative colitis, tumor necrosis factor-alpha inhibitors (TNF $\alpha$ - inhibitors), golimumab, PURSUIT study, withdrawal study.

Magy Belorv Arch 2014; 67: 197–201.

A gyulladásos bélbetegségek kezelésében a biológiai terápiák bevezetése új korszakot hozott. Átütő sikere a tumornekrózis faktor-alfa elleni antitest (anti-TNF-) kezeléseknek volt. Évekig az infliximabbal (IFX), majd az adalimumabbal (ADA) folytatott klinikai gyógyszervizsgálatok post hoc analíziseinek eredményeit értékelte a szakmai közösség. Az első vizsgálatok tervezése – klinikai tapasztalat híján – elsősorban az *in vitro* és a korai fázisú *in vivo* vizsgálatok eredményein alapult. Akkoriban a gyógyszervizsgálatokban alkalmazott terápiás protokollt ültettük át a gyakorlatba, bár már voltak olyan nagy európai centrumok, akik nem

csak a klasszikus indukciós és fenntartó kezelési sémát alkalmazták Crohn-betegségben (CD) vagy colitis ulcerosában (UC). A klinikus ma sem értheti egészen, hogy az adott készítményt miért pont abban a ritmusban és abban a dózisban kell alkalmazni az egyes betegségekben, ahogyan az végül is az alkalmazási előírásba bekerült. Bár a gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságai jórészt ismertek, ezek is változóak lehetnek a betegtől, annak testösszetételétől, a betegség stádiumától, az alkalmazott egyéb kezelésektől függően. Tovább bonyolítja a kérdést, hogy a már egy évtizede használt anti-TNF szerek hatásmechanizmusával kap-



csolatban is vannak még megválaszolandó kérdések, a valódi biológiai hatás kaskád messze nem feltérképezett. A kumulálódó biológiai hatások hasznosak is lehetnek, ugyanakkor idáig még fel nem ismert késői mellékhatások alapjául is szolgálhatnak.

Az új biológiai készítmények klinikai kipróbálásának tervezésekor mindenesetre csak az adott szer ismert kémiai, biológiai, farmakokinetikai és egyéb, a molekulához kapcsolódó tulajdonságaira, és a korábban már a piacra bevezetett, a gyakorlatban használt biológiai szerek (praktikusan csak anti-TNF szerek) alkalmazása során nyert klinikai tapasztalatokra és esetleg – publikus információk birtokában – a kompetitor készítmények gyógyszervizsgálatainak eredményeire hagyatkozhatnak.

A hatásmechanizmussal kapcsolatos ismereteink hiányát legjobban talán az anti-IL17-kezelés (secukinumab) példázza.<sup>6</sup> Bár az IL-17-ellenes kezelés az IL17/IL23 citokinrendszer jelentős patogenetikai szerepe miatt teljesen logikus lett volna, a gyakorlatban a secukinumab nemhogy hatékony lett volna CD kezelésében, hanem inkább fokozta a nem kívánt mellékhatások számát.

Volt már arra is példa a gyakorlatban, hogy a vizsgált szer, jelen esetben az antiinflammatorikus hatású IL-10 farmakokinetikai tulajdonságait nem vették kellően figyelembe, így a kezdeti vizsgálatok nem hozták a biológiailag elvárható eredményt.<sup>3</sup> A készítmény hatástalanságához a nem megfelelő betegkiválasztás<sup>9</sup> mellett valószínűleg az is hozzájárul, hogy a készítmény nem jut el a hatás kívánt helyére. Számos próbálkozás van arra, hogy IL-10-et termelő adenovírusvektorral vagy IL-10 lokális kezeléssel próbálják a megfelelő hatást elérni.<sup>8</sup>

Összefoglalva tehát, egy klinikai vizsgálat sikerességét számos szempont befolyásolja. A klinikust azonban mindig jobban érdekli, hogy a gyógyszervizsgálatban alkalmazott, majd a törzskönyvbe bekerülő kezelési séma a gyakorlatban mennyire válik be. Legjobban annak örülünk, ha olyan klinikai gyógyszervizsgálatról hallhatunk, amely a gyakorlati klinikai munkához hasonló körülmények között történik.

### **Indukciós kezelés a gyakorlatban és a klinikai vizsgálatokban**

Az IBD biológiai kezelésével kapcsolatos vizsgálatok mindig az indukciós fázissal indulnak. Ebben a fázisban is több ág lehet, attól függően, hogy a gyógyszer hatékonyságát mely dózisokban szeretné tesztelni a gyártó. A korábbi vizsgálatokban kevesebb, az újabbakban általában több dózis hatékonyságát vetik össze a placebokezeléssel. A randomizáció rendszerint vakon történik, a betegség súlyosságától vagy egyéb paraméterétől függetlenül. Logikus lenne azonban, ha bizonyos objektív paramétereket már ebben a szakaszban is figyelembe lehetne venni. Ilyen például a beteg testsúlya. Az anti-TNF csoporton belül például a testtömeg-

re számított dózisu IFX-szel a kezdeti vizsgálatokban (ACCENT és ACT vizsgálatok) is személyre lehetett szabni a kezelést, és ezt követte a klinikai gyakorlat is. Az ADA esetében azonban mind a klinikai vizsgálatokban (CLASSIC vizsgálatok és GAIN), mind a gyakorlatban testsúlyfüggetlen dózist alkalmaznak. Ennek az uniformizálásnak lehetnek hátrányai. A nagyobb testtömegindexet független kockázati tényezőnek találták a dózisznövelés szükségességének szempontjából<sup>2</sup> az ADA-val kezelt IBD-s betegeknel. A kezdeti terápia sikert az ADA dózisa nem befolyásolta psoriasisban, de a nagyobb súlyú betegek korábban voltak kénytelenek a kezelést elhagyni hatásvesztés vagy mellékhatások miatt.<sup>1,7</sup> Szerencsésebb az a klinikai vizsgálati terv, amely a betegek többségét egy dóziskereső fázis után randomizálja a leghatékonyabb dózisu kezelésekre. Még szerencsésebb lenne, ha a hatékony dózisok közül valamilyen, a betegre vagy betegségének fajtájára/súlyosságára jellemző paraméter alapján választanák ki a két hatékony dózis közül a kisebbet vagy a nagyobbat. Erre azonban rendszerint már nem kerül sor, mert ilyen típusú beosztás után nehezen lehetne értelmezni a kezelés hatékonyságát és az esetleges mellékhatásprofil.

A vizsgálatok egy részében az indukciós fázisból csak a hatékonynak ítélt kezelésben részesülők lépnek tovább. A valós életben ettől az elvtől a döntéshozatal során jelentősen eltérhetünk.

A hatékonyságot általában a gyógyszervizsgálatokban megszokotthoz képest korábban megítéljük. Régi tapasztalat, hogy az indukciós terápia első adagjai után jó eséllyel meg lehet jósolni a komplett indukciós kezelés sikerességét. Ez már CD-ben az első anti-TNF gyógyszervizsgálat, az ACCENT I elemzéséből is kiderült.<sup>5</sup> A későbbi, más anti-TNF szerekkel végzett vizsgálatok is igazolták ezt a tényt UC vonatkozásában is.<sup>10,11</sup> A klinikai gyakorlatban súlyos vagy fulmináns esetekben az adott kezelésekről az indikáció alapját képező gyógyszervizsgálathoz képest gyakran előbb kell döntenünk.

Ugyanakkor a nem súlyos vagy fulmináns esetekben a klinikai gyakorlatban a hatékonysággal kapcsolatos döntéshozatal lehet a gyógyszervizsgálatban megszokotthoz képest későbbi is. Mivel az esetek többségében a legerélyesebb immunszuppresszió számító anti-TNF-kezelés után legtöbbször csak a műtét jön szóba, előfordul, hogy részleges remisszió vagy reagálás esetén a hivatalos indukciós periódust megnyújtjuk egy-egy kezelési ciklussal, és csak ezt követően döntünk az alternatív terápia (pl. műtét) mellett. E stratégia mind orvosi, mind gazdasági szempontból vitatható, a megfelelő döntés korai meghozatala mindenképpen előnyösebb a betegnek és a társadalomnak is.

Az esetek bizonyos hányadában – pl. klinikailag aktuálisan nem súlyos, de szteroidfüggő betegek esetében – morális szempontból megengedhető egy placebo-kontrollos klinikai vizsgálat elkezdése. Súlyosabb esetben viszont nem jó szívvel engedjük betegünket



hamis hatóanyagot alkalmazó klinikai vizsgálatba. Ilyenkor a hosszú távú kimenetel szempontjából biztosabbnak érezzük akár a műtéti megoldást is, mint egy hatástalan (esetleg placebót tartalmazó) kezeléssel további időt veszíteni. Sajnos a klinikai gyógyszervizsgálatoknak csak töredéke engedi meg, hogy a betegek egy része nyíltan hatóanyagot tartalmazó kezelésben részesüljön.<sup>4</sup>

A hatékonyság eldöntésének mérőszámai is befolyásolják a vizsgálat kimenetelét. A klinikai gyógyszervizsgálatokban általában egy klinikai indexrendszer numerikus értékeit, illetve központi laborokban meghatározott laboratóriumi paramétereket és/vagy központi elemzésnek és pontozásnak alávetett endoszkópos leleteket vesznek figyelembe. A gyakorlatban, ha a számos, kezdetben rossz állapotot tükröző objektív paraméter közül néhány vagy egy jelentősen javul, és a beteg is jól érzi magát, akkor a kezelést hatékonynak tartjuk. A klinikai vizsgálatokkal szemben a laboratóriumi paraméterek regresszióját kevésbé vesszük figyelembe, döntésünket leginkább az objektív klinikai állapot, az endoszkópos kép és a beteg életminősége befolyásolja.

### **A fenntartó kezelés különbségei a gyakorlatban és a klinikai vizsgálatokban**

A klinikai gyógyszervizsgálatok egy részében mindkét típusú karból (placebo és a hatóanyag eltérő dózisa) azokat a betegeket engedik a fenntartó kezelésbe, akiknél az indukciós kezelés hatékony volt. Az előző fejezetben már szó volt róla, hogy a klinikai gyakorlatban ez a határ néha kevésbé éles, az adott időhatáron belül eredményesen kezelt, de a klinikai gyógyszervizsgálatban elvárt indexcsökkenést nem elérő betegeket is időnként fenntartó kezelésben részesítünk. Ilyenkor fokozott klinikai kontroll szükséges, és egy második választó pontot is be kell iktatni a kezelési menetrendbe. Saját gyakorlatunkban ez általában a 2. fenntartó injekció vagy infúzió után szokott következni.

A fenntartó kezelés általában uniformizált szokott lenni az egyes gyógyszerprogramokban. Lehetőség lenne olyan fenntartó kezelésre is, amely pl. a hatékony indukciós kezelés dózisaától vagy egyéb tényezőktől függően határozza meg a fenntartó kezelést. Erre legjobb (és talán az egyedüli) példa a később részletesen tárgyalásra kerülő golimumab vizsgálat colitis ulcerosában (PURSUIT).

A klinikai gyakorlatban a fenntartó kezelés mellett bekövetkező relapszust gyakran másként értékeljük, mint egy gyógyszervizsgálatban. Gyakori, hogy a visszaeső betegeket a vizsgálatból – bizonyos kritériumok teljesülése esetén – kizárják. A gyakorlatban átmeneti szteroid- vagy egyéb kezeléssel az ilyen visszaeséseket megpróbáljuk kezelni. A gyakorlatban azonban mindig fontos, hogy ezeknek a relapszusoknak a valódi okát feltárjuk – amit a klinikai gyógyszervizsgálatok inkább csak lehetőségként kínálnak fel –, ugyanakkor meg-

győződünk, hogy a kezelés biztosan hatástalan-e: gyűjlt vagy csak enyhe eltéréseket mutató nyálkahártya esetén a panaszok háttérben egyéb okot kell keresnünk. Természetesen – a „good clinical practice” jegyében – a gyógyszerprogram keretében is törekszünk erre.

A klinikai vizsgálatok és a napi gyakorlat jelentős különbsége, hogy míg az előbbiben egy adott, előre meghatározott, statisztikai számításokra alkalmas végpontig zajlik a vizsgálat, addig a napi gyakorlatban a hosszú távú, tartós hatékonyság a „végpont”. A napi rutin szempontjából tehát az az értékesebb vizsgálati protokoll, ahol a tartós hatékonyság, a tartós klinikai válasz vagy remisszió szerepel végpontként.

A klinikai vizsgálatokban gyakrabban várják el UC-ben az endoszkópos ellenőrzést, mint a gyakorlatban. Ha a beteg klinikailag jól van, akkor a klinikai rutinban a fenntartó kezelés során egy évnél korábban ritkán ellenőrizzük a nyálkahártyát, megelőgszünk a parciális Mayo-score alacsony értékével is.

### **Új szemlélet a klinikai gyógyszervizsgálatokban – a PURSUIT vizsgálatok**

A klinikai gyógyszervizsgálatok eredményei és a valódi klinikai gyakorlatban gyűjtött tapasztalatok egyes gyógyszerekkel kapcsolatban nagy eltérést mutathatnak. Ennek kiküszöbölésére a PURSUIT vizsgálat tervezői tudatosan törekedtek. A vizsgálatban egy humán anti-TNF készítmény, a golimumab hatékonyságát vizsgálták UC betegeknél. E törekvés sikerességét a jövőnek kell igazolnia, de a gyakorlathoz igazított vizsgálati protokoll miatt a vizsgálatban részt vevő betegek máris nyertek a tervezés előnyeiből.

A PURSUIT vizsgálat indukciós periódusában intravenás és subcutan indukcióra is volt lehetőség. Ilyenkorábban nem volt. Ennek a lehetőségnek az volt a célja, hogy a megfelelő indukciós kezelési módot meg lehessen határozni. A subcutan alkalmazott golimumabbal végzett PURSUIT-SC vizsgálatban is több indukciós dózist próbáltak ki a placebo mellett (100/50 mg, 200/100 mg, illetve 400/200 mg a 0. és a 2. héten). Az első 169 beteg dóziskereső, fázis II. típusú vizsgálatban vett részt. Az eredmények értékelése közben folyt tovább a betegek beválogatása, és a következő 122 beteget ugyanezekbe a csoportokba randomizálták. Az eredményeket elemezve kiderült, hogy a legkisebb dózis nem hatékony, ezért a 3. betegcsoport (n = 774) már csak a 200/100 mg vagy a 400/200 mg kezelést kaphatta randomizálva. Összesen tehát 1065 subcutan golimumabkezelésben részesülő beteg adatát tudták elemezni. A II. fázisú vizsgálat adaptív randomizációjakor figyelembe vették a vizsgálóhelyet. A továbbiakban a kezeléseket kiosztása úgynevezett „blokk-randomizáció” alapján történt, ami lehetővé tette, hogy a végső csoportok ugyanakkorak legyenek. Ez a felépítés a korábban élesen szétválasztott fázis II. és fázis III. vizsgálati típust olvasztja egybe. Egy betegcsoport-



ton láthatjuk a „kipróbálási” és az „igazoló” fázis eredményeit is, ami sokkal jobban modellezi a valós életben történő kezeléseket.

A PURSUIT-SC másik jelentős különbsége a korábbi vizsgálatokhoz képest a korai értékelés. A hatékonyságról a 6. héten kellett dönteni, az esetek nagy részében orvosi (és nem feltétlenül adminisztratív) szempontok alapján, ez jobban megfelel a napi klinikai gyakorlatnak, mint a későbbi döntéshozatal.

További életszerű tulajdonsága a vizsgálatnak, hogy a döntéshozatal a klinikai állapoton, az endoszkópos képen és a beteg életminőségén múlt.

A fenntartó vizsgálatba (PURSUIT-M) mind az intravénás, mind a subcutan indukcióban részesülő betegek bekerültek ( $n = 1228$ ). A reagáló betegek ( $n = 464$ ) a korábbiaktól eltérően nem egyforma, hanem adaptív fenntartó kezelésben részesültek. A randomizációkor figyelembe vették a vizsgálóhelyet, a belépéskor szedett kortikoszteroid mennyiségét és a korábban hatékonynak bizonyult iv. (1 mg/kg vagy 2 mg/kg) vagy sc. (100/50 mg, 200/100 mg, 400/200 mg) golimumab dózist. Az adaptált randomizáció miatt ez a típusú gyógyszervizsgálati menetrend is jobban megfelel egy valós klinikai helyzetnek.

További életszerű jelensége a vizsgálatnak, hogy a késői klinikai döntéshozatali helyzetnek megfelelően az indukciós kezelésre nem reagáló betegek is kaphattak 100 mg/4 hét golimumabkezelést, és az újabb döntési pont a fenntartó kezelés 12. hetében, vagyis a 2. fenntartó kezelés után következett be.

A vizsgálat legújszerűbb tulajdonsága, az úgynevezett „visszahívásos vizsgálati protokoll” alkalmazása. Ez azt jelenti, hogy a betegek klinikai állapotát nemcsak az előre meghatározott időpontokban (34. és 52. hét), hanem minden egyes vizit alkalmával ellenőrizni kellett. Amennyiben a beteg nem felelt meg a tartós klinikai válasz kritériumának, akkor a kezelést ugyan folytathatta, de a végső elemzésnél a nem reagáló csoportba került. Ugyanakkor, ha volt kisebb visszaesés, de ez az endoszkópiával kiegészített teljes Mayo-score alapján nem érte el a kritikus értéket, akkor a beteg a kezelés folytatása mellett tartós klinikai választ elérőnek számított. A vizsgálat során tehát a korábbiakban megszokotthoz képest – amikor csak két alkalommal volt kötelező aktivitási indexet számolni – minden egyes vizitnél, összesen 15 alkalommal számítottak aktivitást. Ha kellett, a klinikai score mozgását endoszkópiával lehetett/kellett megerősíteni, és csak a tartósan, mind a 15 alkalommal klinikai választ elérő beteget tekintették a vizsgálat elsődleges végpontját teljesítőnek – tartós klinikai választ elérőnek. Bár ez a vizsgálati felépítés igen szigorúnak tűnik, mégis életszerű, hiszen a klinikai gyakorlatban is minden alkalommal döntést hozunk a panaszok alapján a kezelés folytatásáról, és ha nem vagyunk biztosak a dolgunkban, akkor objektív vizsgálatot (pl. endoszkópiát) is végzünk.

A korábbi vizsgálatokban előszeretettel alkalmazták a „last observation carried forward” (LOCF) mód-

szert a betegek kezelésre való válaszában értékelésük. Ez azt jelentette, hogy az utolsó viziten mutatott eredmény alapján sorolták be a beteget a végső számitáskor a végpontot teljesítő vagy nem teljesítő csoportba. Ha a beteg az utolsó viziten jól volt, akkor a vizsgálat végén ő a sikeres csapatot erősítette – még akkor is, ha a vizsgálatból már annak az első harmadában kilépett. Ilyen típusú vizsgálati protokollt már nem is engedélyez az amerikai és európai gyógyszerhatóság.

A „non-responder imputation” (NRI) típusú vizsgálatok során azt a beteget, aki bármely okból nem fejezi be a vizsgálatot, a sikertelen kezelési csoportba sorolják. Természetesen ez túl szigorú módszer, ennek megoldása lehet a módosított NRI (mNRI) típusú vizsgálat, amikor csak azt a beteget sorolják a sikertelenül kezelték közé, akinek a kezelését valóban orvosi okból kellett felfüggeszteni.

Beláthatjuk, hogy bár a legszigorúbb, de mégis a legéletszerűbb vizsgálati mintázat a PURSUIT-M-ben alkalmazott visszahívásos vizsgálat (vagy angol terminológiával: „withdrawal study design”).

A PURSUIT-M vizsgálatban a szigorú feltételek ellenére jó eredmények születtek. A tartós klinikai választ az 50, illetve 100 mg GLM-mel kezelt csoportban a betegek 47%-a, illetve 49,7%-a elérte. A másodlagos végpontokat, vagyis a klinikai remissziót és a nyálkahártya-gyógyulást is dózistól függően (50, ill. 100 mg GLM) a betegek 23,2, ill. 27,8%-a, valamint 41,7 és 42,4%-a elérte.

A PURSUIT-M vizsgálatban a kizárási kritériumok liberalizálásával – vagyis a relapszusok rugalmas kezelési lehetőségével – megvalósul az a napi rutin során is folytatott gyakorlat, ami a folyamatos fenntartó kezelést jelenti.

## Összefoglaló megjegyzések

A klinikai gyógyszervizsgálatok menete és az eredményekre építő törzskönyvi indikációk alapján végzett klinikai kezelésekre eredménye gyakran eltérő. Ennek oka a betegbeválogatáson kívül minden bizonnyal a gyógyszervizsgálatok menetrendjében keresendő. Ezek ugyanis számos ponton eltérnek a napi rutintól. A PURSUIT vizsgálat az első olyan vizsgálatok egyike, amely igyekszik a napi gyakorlatot megtartva, releváns statisztikai módszereket alkalmazva értékes adatokat szolgáltatni arról, hogy mi lesz várható a golimumab rutinszerű alkalmazása során UC-s betegek kezelésekor.

A közlemény megjelenését az MSD Pharma Hungary Kft. tette lehetővé. Az itt közölt információk a szerző(k) (eredményeit és) véleményét tükrözik, amely eltérhet az MSD Pharma Hungary Kft. álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó. Dokumentum lezárásának dátuma: 2014. június 25. GAST-1113053-0011.



## Irodalom

1. Bhalme M, Sharma A, Keld R, Willert R, Campbell S: Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 543-549.
2. Bultman E, de Haar C, van Liere-Baron A, Verhoog H, West RL, Kuipers EJ, Zelinkova Z, van der Woude CJ: Predictors of dose escalation of adalimumab in a prospective cohort of Crohn's disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 335-341.
3. Buruiana FE, Sola I, Alonso-Coello P: Recombinant human interleukin 10 for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD005109.
4. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-1549.
6. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, Wehkamp J, Feagan BG, Yao MD, Karczewski M, Karczewski J, Pezous N, Bek S, Bruin G, Mellgard B, Berger C, Londei M, Bertolino AP, Tougas G, Travis SP, Secukinumab in Crohn's Disease Study G: Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012; 61: 1693-1700.
7. Lafuente-Urrez RF, Perez-Pelegay J: Impact of obesity on the effectiveness of adalimumab for the treatment of psoriasis: a retrospective study of 30 patients in daily practice. *Eur J Dermatol* 2014, 24: 217-23
8. Lindsay JO, Ciesielski CJ, Scheinin T, Brennan FM, Hodgson HJ: Local delivery of adenoviral vectors encoding murine interleukin 10 induces colonic interleukin 10 production and is therapeutic for murine colitis. *Gut* 2003; 52: 363-369.
9. Marlow GJ, van Gent D, Ferguson LR: Why interleukin-10 supplementation does not work in Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3931-3941.
10. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns 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: 2462-2476.
11. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB: Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-265 e251-253.

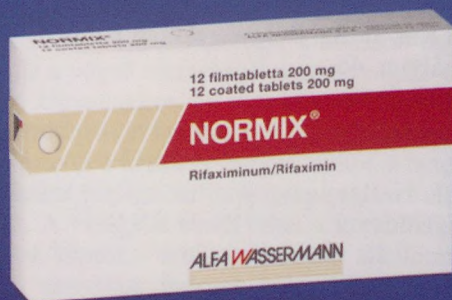
Levelezési cím: Dr. Miheller Pál  
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika  
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
e-mail: pmiheller@gmail.com





## EGYENES ÚT A BÉLRENDSZER GYÓGYULÁSÁHOZ

- Széles antibakteriális spektrum<sup>1</sup>
- A bélben hat – gyakorlatilag nem szívódik fel a GI traktusból (<0,4%)<sup>1</sup>
- Elhanyagolható a szisztémás mellékhatások kockázata<sup>1</sup>
- Akut gastroenteritis és utazók hasmenése: lerövidíti a betegség időtartamát<sup>2,3</sup>
- Hepaticus encephalopathiában: kezeli a kifejlődött epizódokat és csökkenti a kiújulás kockázatát<sup>4,5</sup>
- Divertikuláris betegségben: csökkenti a tüneteket és a komplikációk veszélyét<sup>6,7</sup>
- IBS-ben: tartós megkönnyebbülést okoz olyan baktérium- okozta tünetekben, mint a puffadás és a hasmenés<sup>8,9</sup>



ALFA WASSERMANN

Goodwill  
PHARMA

**25%-os TB támogatással rendelhető.  
A Normix közgyógy keret terhére is írható!**

### Normix 200 mg filmtableta 12x

ATC: A07AA11; OGYI-T-6639/01 Hatóanyag: 200 mg rifaximinum (rifaximin) filmtablettáknak (polimorf a forma). **Terápiás javallatok és adagolás:** Akut fertőzései gastroenteritis nem gyulladásos formái (2x400 mg/nap, 3 napig); Diverticulitis nem komplikált esetet, ha a kezelőorvos az antibiotikus kezelést indokoltnak tartja (2x400 mg/nap, 5–7 napig); Clostridium difficile okozta körkék közél, „egyszerű colitis” (2x400 mg/nap, 10 napig); Colorectális, illetve vastagbélműtétek perioperatív profilaxisa harmadik generációs cefalosporinnal kombinálva (2 tableta (400 mg) 12 óránként, a profilaxis időtartama 3–5 nap a műtét előtt); Kontaminált vékonybél szindróma (2x400 mg/nap, 5–7 napig); Encephalopathia hepatica (2 tableta (400 mg) 8 óránként, a kezelés ideje nem haladhatja meg a 7–15 napot, időtartamát a klinikai válasz alapján kell meghatározni). **Ellenjavallatok:** Rifaximinnel, ill. a készítmény bármely összetevőjével szembeni ismert túlérzékenység. Bélelzárodás, részleges bélelzárodás, súlyos fekélyesizéciók bélrendszerben. Lázzal, véres széklettel járó bélfertőzés. Mellékhatás: hányinger, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom, hasi görcsök, melyek általában enyhék, spontán megszűnnek, dózis csökkentést vagy a terápia felfüggesztését nem teszik szükségessé. Ritkán urticaria-szerű bőr reakciók, egyéni intolerancia előfordulhat. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Alfa Wassermann S.p.A. Via Enrico Fermi 1,65020 Alanno Scalo

(Pescara), Olaszország. Árak: bruttó fogy. ár: 1.968 Ft., 25%-os norm. támogatás összege: 492 Ft., térítési díj: 1.476 Ft. (forrás: www.oep.hu/pupha) Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). A gyógyszer felírása előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel az alkalmazásra (4.2.), a figyelmeztetésekre (4.4.) és a mellékhatásokra (4.8.). A rövidített alkalmazási előírást az OGYI/21812/2012. sz. alk. előírás alapján készült. A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2012.06.27.

**Kommunikációs partner:** Goodwill Pharma Consulting Kft. 1095 Budapest, Lechner Ódon fasor 1. V./517.Tel./fax: +36 62 443 571. Amennyiben termékünk alkalmazása során „nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@goodwillpharma.com e-mail címen vagy a +36 20 555 1160 telefonszámon.

A dokumentum lezárásának időpontja: 2014.09.22 NRX/UH/14/09

**Referenciák:** 1: Scarpignato C et al. Chemotherapy. 2005;51 (Suppl 1):36-66. 2: Sanfilippo A et al. Med Praxis. 1984;5:375. 3: Steffen R et al. Am J Gastroenterol. 2003;98:1073-4. Mas A et al. J Hepatol. 2003;38:51. 5: Bass NM et al. N Eng J Med. 2010;362:1071-6. Colecchia A et al. World J Gastroenterol. 2007;13:264. 7: Bianchi M et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:902-10.8: Pimentel M et al. Ann Intern Med. 2006;145:557-563.9: Pimentel M et al. NEngJ Med. 2013;64:22-32.



# RIFAXIMIN AZ EMÉSZTŐRENDSZER BETEGSÉGEIBEN

Dr. Herszényi László<sup>(1)</sup>, Dr. Szalay Ferenc<sup>(2)</sup>, Dr. Altorjay István<sup>(3)</sup>, Dr. Mihály Emese<sup>(1)</sup>,  
Dr. Lakatos P. László<sup>(2)</sup>, Dr. Tulassay Zsolt<sup>(1)</sup>

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

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

(3) Debreceni Tudományegyetem Egészségügyi Centrum Belgyógyászati Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A rifaximin a bélből fel nem szívódó antibiotikum, amely baktericid hatású a Gram-pozitív, a Gram-negatív baktériumokra és az anaerob kórokozókra egyaránt. A tápcsatornában helyileg hat, általános hatása, mellékhatása csekély. A szerzők a rifaximinkezelés lehetőségeit és eredményeit mutatják be a tápcsatorna különböző eltéréseiben. A dolgozat a szer hatását tekinti át hepaticus encephalopathiában, vastagbél-diverticulosisban, utazók hasmenésében, gyulladásos bélbetegségben, irritábilis bél szindrómában és a bél dysbacteriosisban.

**Kulcsszavak:** rifaximin, hepaticus encephalopathia, vastagbél-diverticulosis, utazók hasmenése, gyulladásos bélbetegség, irritábilis bél szindróma, az emésztőrendszer dysbacteriosis

HERSZÉNYI L, SZALAY F, ALTORJAY I, MIHÁLY E, LAKATOS PL, TULASSAY Z: RIFAXIMIN IN THE DISEASES OF GASTROINTESTINAL TRACT

**SUMMARY:** Rifaximin is a poorly absorbed antibiotic with a broad-spectrum bactericide activity against Gram-positive and Gram-negative aerobic and anaerobic enteric bacteria. Rifaximin has a local enteric effect, with minimal risk of systemic toxicity or side effects. The authors summarize the usefulness and clinical efficiency of rifaximin in the management of several gastrointestinal disorders such as hepatic encephalopathy, diverticular disease, travelers' diarrhoea, inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome and enteric dysbiosis.

**Keywords:** rifaximin, hepatic encephalopathy, diverticulosis, travelers' diarrhoea, inflammatory bowel disease, irritable bowel diseases, enteric dysbiosis

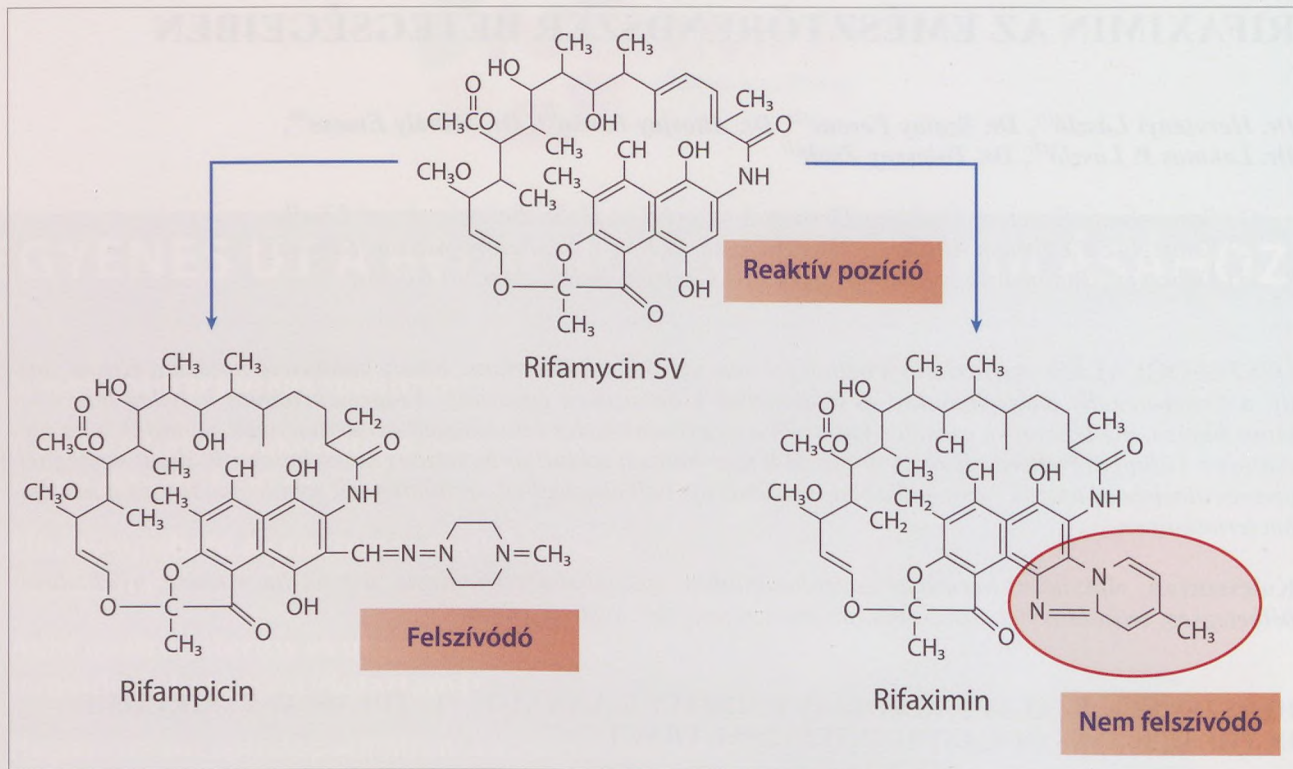
Magy Belorv Arch 2014; 67: 203–212.

A nem felszívódó antibiotikumok az emésztőrendszer betegségeinek kezelésében különös jelentőségűek. A tápcsatornából nem szívódnak fel, azon végighaladva helyileg fejtik ki hatásukat. A rifaximin a rifamicin fél-szintetikus származéka, amelyhez a keringésbe történő felszívódását gátló, benzimidazol gyűrű kapcsolódik (*I. ábra*). Az orálisan adott rifaximinnek mindössze 0,4%-a szívódik fel, csak a tápcsatornára hat, mellékhatása csekély.<sup>33</sup> A molekula fiziológiás pH-tartományban ikerionos természetű: a pirido-nitrogén pozitív, az imidazol-nitrogén pedig negatív töltésű. Ez a tulajdonság felelős a farmakokinetikai viselkedésért. A rifamicin passzív diffúzióval szívódik fel; két, ellentétes töltést hordozó nitrogén és a fenolos hidroxilcsoportok együttes jelenléte miatt azonban a molekula az emésztőrendszerben előforduló valamennyi pH-n ionizált állapotban van, amely megakadályozza a felszívódását. A rifaximinmolekulák egymással kapcsolódhatnak is mind oldatban, mind szilárd állapotban, és az így megnövekedett molekulatömeg szintén szerepet játszik a

felszívódás megakadályozásában. A baktericid hatású antibiotikum *in vitro* egyaránt hat a Gram-pozitív és a Gram-negatív baktériumokra, az anaerob kórokozókra, így hatékony *Clostridium difficile* (*C. difficile*) fertőzésben is. Alkalmazása biztonságos, a rezisztencia kialakulásának kockázata csekély.

A rifaximinmolekula irreverzibilisen kötődik a baktériumok DNS-függő RNS-polimeráz enzimének béta-alegységéhez, gátolva ezzel a baktérium RNS- és fehérjeszintézisét. Az antibiotikus hatáson túl immunmoduláns tulajdonságú is, befolyásolja a proinflammatorikus citokinek kifejeződését a pregnan-X jelfogó – NF- $\kappa$ B kölcsönhatás révén.<sup>37</sup> A bélflóra összetételét egészében nem változtatják meg, de azon belül a kedvező hatású baktériumok (*Bifidobacterium* törzsek és *Faecalibacterium prausnitzii*) arányát növeli. A rifaximin hatása csak a tápcsatornában érvényesül, ezért alkalmazásának áttekintésekor az emésztőrendszer különböző eltérései érdemelnek figyelmet.





1. ábra. A rifaximin és az anyavegyület kémiai szerkezete

## Hepaticus encephalopathia

A *hepaticus encephalopathia* (HE) májelégtelenség és/vagy portoszisztémás shunt keringés következtében jelentkező, potenciálisan reverzibilis agyi működészavar okozta neuropszichiátriai tünetegyüttes, amelynek széles skálája a csak neurofiziológiai vagy pszichometriai próbákkal kimutatható enyhe vagy más néven minimális hepaticus encephalopathiától (MHE) a mély kómáig terjed.

A *portoszisztémás encephalopathia* (PSE) a hepaticus encephalopathiának az a formája, amelyik portalis hipertóniához, többnyire a májcirrhosis vaszkuláris dekompensációjához társul, és rendszerint valamilyen tényező váltja ki.

**Kóreredet:** Az encephalopathia kialakulásában a megnövekedett vérammóniaszinttel összefüggő neurotoxicitás a legjelentősebb tényező, de emellett a gyulladásos citokineknek, fokozott vér-agy permeabilitásnak, az oxidatív és nitrozatív stressznek is szerepe van. Az idegi működés megváltozását az astrocyták duzzanata és károsodása, agyödema okozza, amelynek kiáltásában számos toxikus anyag vesz részt.

Normális körülmények között a fehérjelebontás termékeként keletkező ammóniát a máj az ureaciklus révén karbamiddá alakítja, és ezzel méregteleníti. Májelégtelenségben vagy portalis shunt keringésben ez a méregtelenítés elmarad. Encephalopathiás betegekben, bár nem minden esetben, a vér ammóniaszintje növeke-

det, ami az epizód elmúltával csökken. Más toxikus metabolitok, mint *merkaptánok* (a metionin intestinalis metabolizmusa révén keletkeznek), rövid szénláncú zsírsavak és *fenol*, az aromás és az elágazó láncú aminosavakból képződő *hamis neurotranszmitterek* (pl. octopamin), az agyban a gátló *gamma-aminovajsav* (GABA) felszaporodása, az *endogén benzodiazepinek* megváltozott anyagcseréje, a GABA-jelfogók ammónia és diazepinek általi aktiválása, a *vér-agy gát fokozott átjárhatósága* mind szerepet játszhatnak az összetett folyamatban. Újabbban a bazális ganglionokban *fokozott mangánlerakódást* figyeltek meg, de ennek pontos szerepe nem tisztázott.

Az egyébként egyensúlyban lévő májcirrhosisos betegen a hepaticus encephalopathiát többnyire valamilyen esemény váltja ki, például emésztőrendszeri vérzés, fokozott fehérjefogyasztás, székrekedés, túlzott húgyhajtókezelés, hypokalaemia, uraemia, fertőzés és a központi idegrendszerre ható gyógyszerek, főleg szedatívumok (1. táblázat).

**Klinikai tünetek:** A HE klinikai megjelenése változatos. Kezdetben csak pszichés tünetek, nyugtalanság, álmodás, az alvás-ébredlést ritmusának megváltozása, a szellemi teljesítőképesség hanyatlása, a számolási képesség romlása, depresszió, máskor eufória, agresszivitás, viselkedészavar, kritikátlan magatartás jelzik a betegséget. Később letargia, álmodás, dezorientáció, neurológiai tünetek, flapping tremor, a kézírás jelentős rosszabbodása jelentkezik. A somno-



### 1. táblázat. A hepaticus encephalopathia kiváltó okai

Fokozott nitrogénterhelés
Emésztőrendszeri vérzés
Túlzott fehérjefogyasztás
Azotaemia
Székrekedés
Elektrolit- és anyagcserezavar
Hypokalaemia
Alkalosis
Hypoxia
Hyponatraemia
Hypovolaemia
Gyógyszerek
Altatók, nyugtatók
Húgyhajtók (lásd elektrolitzavarok)
Egyéb okok
Fertőzés
Műtét
Idült májbetegséghez társuló akut májbetegség
Májbetegség rosszabbodása
Portoszisztémás shunt (TIPS)

lencia, a beszédartikuláció zavarai, a flapping tremor fokozódása, a stupor, a hiperaktív reflexek a betegség előrehaladására utalnak. Ha a beteg már nem ébreszthető és fájdalomingerekre sem reagál, az már kóma, az encephalopathia IV. stádiuma. A HE súlyosságát jelző stádiumbeosztást és a jellemző tüneteket a 2. táblázat mutatja.

**Kórisme:** A HE az alapbetegség, a jellegzetes klinikai tünetek és a vérammóniaszint növekedése alapján ismerhető fel.

A kezelés célja kettős, a kiváltó ok megszüntetése és az ammóniaszint csökkentése. Fontos a bél dekontaminálása, főleg a vastagbél kiürítése, amelynek egyszerű eszköze a magas beöntés, tehát a caecumig terjedő tisztítás. Az esetek jelentős részében a kiváltó ok megszüntetése önmagában javítja vagy megszünteti a HE-t.

Az ammóniaképzés csökkentésére a fehérjefogyasztás szüneteltetése logikus lenne, ez azonban az első néhány napon túl nem ajánlott, sőt ellenjavallt. Ennek oka, hogy az encephalopathiás betegek többnyire fehérje-kalória malnutritio állapotában vannak, és fe-hérjefogyasztás nélkül a szervezet saját tartalékát használja fel. Ez tovább súlyosbítja a hypalbuminaemiát, továbbá a malnutritio és az izomtömeg fogyatkozása önmagában kockázati tényező a HE és a májcirrhosis egyéb szövödményei szempontjából.

**Nem felszívódó diszacharidok:** A laktulóz (galaktózido-fruktóz) és lactitol kedvező hatása több tényezőnek köszönhető. Részben ozmotikus hashajtók, részben a baktériumok által történő lebontásuk során a vastagbélben csökken a pH, ami gátolja az ammónia fel-

### 2. táblázat. A hepaticus encephalopathia szakaszai és tünetei

Szakasz	Klinikai jellemzők
0 (MHE)	csak pszichometriás próbákkal, neurofiziológiai vizsgálatokkal kimutatható eltérések
I.	apátia vagy nyugtalanság, az alvási ritmus megfordulása meglassult intellektus, csökkent számolási készség romló kézírás, apraxia, eufória, viselkedési zavarok
II.	letargia, álomosság, dezorientáció, flapping tremor
III.	somnolentia, stupor (de még ébreszthető) hiperaktív reflexek, a beszédartikuláció zavara, zavartság, flapping tremor
IV.	kóma (fájdalom ingerekre sem reagál)

MHE= minimális hepaticus encephalopathia

szívódását, és úgy változtatják meg a bélflórát, hogy az ammóniatermelő baktériumok (*Klebsiella*, *Proteus*) száma csökken.

**Nem felszívódó antibiotikum:** E szerek közül a neomycint ma már nem alkalmazzuk oto- és nephrotoxicitása miatt. A választandó gyógyszer a rifaximin, ami gyakorlatilag nem szívódik fel, és nincs toxikus hatása. Számos véletlen besorolású, ellenőrzött tanulmány metaanalízise bizonyította a rifaximin kedvező hatását HE-ben. Nemcsak a tüneteket enyhíti, hanem a halálozást is csökkenti.<sup>4, 17</sup> Tartós alkalmazása csökkenti a visszaesések és a kórházi kezelés szükségességének számát.<sup>49</sup> A rifaximin heveny HE-ben is kedvező hatású, csökkenti a kórházi kezelés időtartamát és a halálozást.<sup>24</sup> A minimális HE-ben alkalmazott rifaximinkezeléssel az autóbalesetek kockázata is csökkenthető.<sup>3</sup>

**Egyéb lehetőségek:** Az elágazó szénláncú aminosavakat (BCAA) tartalmazó, orálisan adható gyógyszerek javítják a HE tüneteit, de a túlélést nem befolyásolják. A probiotikumok egy újabb nyílt vizsgálat szerint a HE epizódok gyakoriságát csökkentik, de a kórházi kezelést igénylő encephalopathia előfordulását nem befolyásolták a laktulózhoz képest.<sup>1</sup>

Súlyos esetekben szükség lehet plazmacserére, modern abszorpciós elven alapuló eszközök (MARS, Prometheus) alkalmazására vagy májtültetésre.

**Megelőzés:** HE után a remisszió fenntartására, az újabb encephalopathiás epizód megelőzésére a laktulóz- és a rifaximinkezelés a legalkalmasabb.<sup>4</sup> Újabb ellenőrzött vizsgálat szerint öt éven át folyamatosan adott rifaximin megelőző kezelés közben nemcsak az encephalopathiás epizódok, hanem a varixvérzés, a spontán bakteriális peritonitis és a hepatorenalis szindróma is ritkábban fordult elő.<sup>49</sup>



## Vastagbél-diverticulosis

A diverticulosis a leggyakoribb vastagbéltérés a nyugati világban, amely magába foglalja a diverticulosis és a diverticulitist. A diverticulosis incidenciája 75–150/100 000 fő/év, prevalenciája nagymértékben életkorhoz kötött: 40 évnél fiatalabbakban kevesebb mint 5%, 65 évnél idősebbekben pedig elérheti a 65%-ot; a diverticulitis miatt kezelt betegek 80%-a 50 évnél idősebb. A diverticulosisos betegek 80–85%-a élete során tünetmentes marad, míg 15–20%-ukban eltérő súlyosságú tünetek jelentkeznek. Megkülönböztetünk tüneteket okozó (szimptomatikus), szövődménymentes, nem komplikált, rekurrens szimptomatikus és szövődményes diverticulosisot. A diverticulosisos betegek kb. 20%-ában jelentkezhet heveny vérzés vagy diverticulitises szövődmény.<sup>27</sup>

A diverticulosis betegség kóreredete nem teljesen ismert (3. táblázat). A lehetséges kórtani tényezők közé

### 3. táblázat. A diverticularis betegség kórtani és kockázati tényezői

Rostszegény étrend  
Intraluminális nyomásfokozódás a vastagbélben  
Bakteriális túlnövekedés  
Bakteriális áthelyeződés  
Immunválasz aktivációja  
Dysbiosis  
Nyálkahártya-gyulladás  
Vastagbél-dysmotilitás  
Zsigeri túlérzékenység  
Csökkent fizikai aktivitás  
Székrekedés  
Elhízás

tartoznak a rostszegény étrend, a vastagbélben az intraluminális nyomás fokozódása, a bakteriális túlnövekedés, a bakteriális áthelyeződés, valamint az immunválasz aktivációja. A tünetek kialakulásában a dysbiosis, a kisméretű nyálkahártyagyulladás, a vastagbél-dysmotilitás és a zsigeri túlérzékenység egyaránt felelősek lehetnek. A diverticulosis betegség kockázatát növelheti a csökkent fizikai aktivitás, a székrekedés és az elhízás.<sup>6, 45</sup>

A tünetmentes diverticulosis nem igényel gyógyszeres kezelést. A tüneteket okozó, de szövődménymentes diverticulosis betegségben a kezelés célkitűzése a diverticulosisal összefüggő tünetek (hasi fájdalom, puffadás, székletrendváltozás) gyakoriságának és súlyosságának csökkentése, valamint a szövődmények megelőzése.

Tüneteket okozó, szövődménymentes diverticulosis betegségben az első heveny szakot követően a betegek kb. 60%-ában egy éven belül újabb heveny epizód

következhet be, 4%-ban pedig szövődmény léphet fel, ezért klinikai szempontból alapvető fontosságú a visszatérések-visszaesések megelőzése. A visszaesés megelőzésére a fel nem szívódó antibiotikumok alkalmazása jön szóba.<sup>45, 48</sup>

A mesalazin gátolja a gyulladást, a szabad gyökök képződését és intrinszc antioxidáns hatású. A mesalazin hatékonyan alkalmazható a diverticulitis heveny szakában és a visszaesés megelőzésében. Tüneteket okozó, a visszaesés szempontjából nagy kockázatú szövődménymentes betegekben a folyamatos mesalazin fenntartó kezelés csökkenti a visszaesések arányát.<sup>44</sup>

A probiotikumok alkalmasak lehetnek a heveny szövődménymentes diverticulitis kezelésére. A probiotikumok kedvező hatásának módja: antimikrobiális anyagok képzése, a patogén kórokozók kapcsolódásának és áthelyeződésének gátlása, a nyálkahártya-védelem fokozása. A probiotikumok remissziót fenntartó és diverticulitist megelőző hatásának igazolására további tervezett, véletlen besorolású vizsgálatok szükségesek.

A rifaximin rosszul felszívódó antibiotikum, célzottan hat az enterális kórokozókra. A rifaximin hatásának módja szövődménymentes diverticulosis betegségben többrétű (4. táblázat). Feltételezhető, hogy az elsődleges mechanizmus a bakteriális túlnövekedés mérséklése és a bél mikroflórájának helyreállítása, amelyek következtében mérséklődik a bakteriális túlnövekedés által előidézett nyálkahártya-károsodás, csökken a rostok leépítése és a gázképződés, nő a széklet mennyisége, és összességében csökken a bélben az intraluminális nyomás.

### 4. táblázat. A rifaximin hatásának lehetséges módja diverticulosisban

A bakteriális túlnövekedés mérséklése  
A bél mikroflórájának helyreállítása  
A bakteriális túlnövekedés által előidézett nyálkahártya-károsodás mérséklése  
A rostok lebontásának csökkentése  
A gázképződés mérséklése  
A széklet mennyiségének növelése  
Az intraluminális nyomás csökkentése a vastagbélben

Több véletlen besorolású, ellenőrzött vizsgálat igazolta, hogy a ciklikusan (havonta 7 napig) alkalmazott rifaximinkezelés hatékonyabban csökkenti a diverticulosis betegséggel összefüggő tüneteket, a betegség súlyosságát és a szövődmények előfordulásának gyakoriságát, mint önmagában a rostpótlás.<sup>8, 20, 28, 38</sup>

Az is igazolódott, hogy frissen lezajlott diverticulitis után az egyéves ciklikus rifaximinkezelés és rostpótlás jelentősen csökkenti a diverticulitises visszaesések arányát.<sup>19</sup> A vizsgálatok metaanalízise szerint a



tünetmentesség eléréséhez a kezelési minimum (number needed to treat, NNT) háromnak, míg a szövődmények megelőzéséhez az NNT kilencnek felelt meg. A hosszú távú rifaximinkezelés biztonságosnak bizonyult.<sup>5, 25</sup>

Az újonnan fellépő, szövődménymentes diverticulitist konzervatíván kezeljük, mert igazolódott, hogy az első gyulladási epizód kezelését követően a betegek 70%-a panaszmentessé válik. Ugyanakkor ismert, hogy visszatérésben 60%-os a szövődmények kockázata. A konzervatív kezelés fő célkitűzése a tünetmentesség elérése és a szövődmények megelőzése.

## Utazók hasmenése

Az utazók hasmenése (travelers' diarrhoea) a fejlett országokból fejlődő országokba utazók 20–50%-ában alakul ki, amelyet rendszerint fertőzött víz vagy élelmiszer okoz. A baktériumok, elsősorban az enterotoxigén *Escherichia coli* (ETEC) és az enteroaggregatív *E. coli* (EAEC) a heveny esetek 80%-áért felelősek, míg az igazolható kórokozók maradékában *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, valamint vírusok és protozoonok kóroki szerepe jön szóba. Az utazók hasmenésének harmadában nem igazolható kórokozó. A fejlődő országok fokozott kockázatú régióknak számítanak, ezekben az országokban kéthetes tartózkodás során az utazók hasmenése 20–90%-ban alakul ki. A csekély kockázatú régiókban az utazók hasmenésének gyakorisága kevesebb, mint 8%. A 8–20% közötti gyakoriság közepes kockázati régióknak számít.<sup>40</sup>

Az utazók hasmenése súlyos állapotot is előidézhet. A hasmenéses egyének harmada-ötöde 1-2 napos ágyynyugalmat is igényel. A hasmenés rendszerint egy hétnél rövidebb ideig tart, 2–10%-ban azonban elhúzódhat 2 hétnél is tovább, a betegek 10%-ában pedig posztinfekciós irritábilis bél szindróma (IBS) alakulhat ki.

Utazók hasmenésében a rifaximin hatásosságát és biztonságosságát többközpontú, véletlen besorolású, párhuzamos csoport elrendezésű, kettős vak, placebóval ellenőrzött vizsgálatban, 380 férfi és nő, főleg guatemalai, mexikói és kenyai turistákban vizsgálták.<sup>39</sup> A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az első adag bevétele és az utolsó nem formált székletürítés között eltelt idő (time to last unformed stool: TLUS). Míg a placebo csoportban a TLUS átlagértéke 60,0 óra volt, a kezelt csoportokban a TLUS átlagértéke jelentősen rövidebbnek, rifaximin 600 mg/nap kezelésben részesülő betegek esetében 32,5 órának, rifaximin 1200 mg/nap kezelés esetén pedig 32,9 órának bizonyult. A két kontinens három vizsgálohelyéről származó eredmények alapján a rifaximin mind napi 600 mg, mind napi 1200 mg adagban jelentősen csökkentette az utazók hasmenésének időtartamát (TLUS).

Post hoc elemzés véletlen besorolású, kettős vak, placebóval ellenőrzött vizsgálatot értékel, amelyekben három napon át napi 3 x 200 mg rifaximint alkalmaztak utazók hasmenésének kezelésére.<sup>14</sup>

A két vizsgálatban a rifaximin csoport betegeinek 37,9%-ában, a placebóval kezelték 46,1%-ában a kezelés előtti székletmintákban nem sikerült kórokozót kimutatni. A rifaximin ebben az elemzésben is szignifikánsan csökkentette az utazók hasmenésének időtartamát (TLUS) a placebohoz képest (33 óra vs 68 óra,  $p = 0,0015$ ). Ezek az eredmények összhangban állnak azzal a feltevessel, hogy a meghatározható ok nélkül jelentkező utazók hasmenését vélhetően nem felismert patogén baktériumok okozzák. A vizsgálatok alapján a rifaximin mind a patogénpozitív, mind pedig a patogénnegatív utazók hasmenésében hatékony gyógyszer.

Egy véletlen besorolású, kettős vak, többközpontú vizsgálatban az utazók hasmenésének kezelése során Taylor és *mtsai* a rifaximint ciprofloxacinnal és placebóval hasonlították össze.<sup>42</sup> A TLUS elsődleges végpontot tekintve a rifaximin és a ciprofloxacin egyaránt hatékonynak bizonyult. Ennek alapján a rifaximin hatékony alternatívája a szisztémás antibiotikumoknak az utazók hasmenésének kezelésében, különösen azokban a betegekben, akikben a kinolon ellenjavallt.

A rifaximin ideális gyógyszer az utazók baktérium okozta hasmenésének megelőzésére (kemoprofilaxisára) és akár hosszú időn át biztonságosan alkalmazható a nagyobb kockázatú nemzetközi utazók körében.<sup>12, 13, 22</sup>

## Gyulladásos bélbetegségek

A gyulladásos bélbetegségek (IBD), a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) élethosszig tartó betegségek. A kezelés célja a klinikai remisszió és a szövődmények megelőzése, amelynek módja az elmúlt években változott. A korábbi lépcsőzetes (step-up) kezelés helyett a rossz kórjóslatú betegekben előtérbe került a korai agresszív, egyénre szabott kezelés.<sup>10, 18</sup>

A konzervatív kezelés gyógyszerei az 5-aminoszalicilátok (5-ASA), a kortikoszteroidok, az immunmodulátorok [azathioprin (AZA), methotrexat (MTX)] és az anti-TNF készítmények (influximab, adalimumab, golimumab). Az antibiotikumok szerepe az IBD kezelésében régóta ismert és elismert. Elsősorban a szövődmények kezelésében (pl. sipoly, súlyos aktív, lázas állapot, fertőzések), illetve a műtét utáni időszakban használtak. Nemzetközi (ECCO) vélemény alapján elsősorban a metronidazol és/vagy a ciprofloxacint javasolt, az aktív betegség kezelésére azonban önmagában az antibiotikum nem alkalmas.<sup>47</sup>

A megjelent tanulmányok esetszáma csekély, és elsősorban a klinikai tünetek javulását vizsgálták. CD-s betegekben végzett vizsgálat szerint a remisszió elérésben a metronidazol nem hatékonyabb a placebónál, de az aktivitási index értéke (CDAI: Crohn's Disease Activity Index) 67–97 ponttal csökkent ( $p = 0,002$ ).<sup>18</sup> Izolált vékonybél-érintettségben a metronidazol nem hatásosabb a sulfasalazinnál.<sup>46</sup> Colombel vizsgálatában, az enyhe-középsúlyos CD kezelésében nem volt különbség a mesalazin és a ciprofloxacin hatékonyságában.<sup>9</sup> A kortikoszteroid-kezeléshez hasonlítva



az antibiotikum-kezelés eredményei szerényebbek.<sup>9</sup> Az antibiotikumok hatását immunszuppresszív szerekkel és biológiai szerekkel összehasonlítva súlyos betegségben önmagában nem vizsgálták. Az antibiotikum-kezelést alkalmazó véletlen besorolású (randomizált), ellenőrzött tanulmányokat (RCT) metaanalízis foglalta össze.<sup>32</sup> 10 CD-ben (1160 beteg) és 9 colitis ulcerosában elvégzett RCT (662 beteg) elemzése során az antibiotikum a placebohoz képest jelentősen jobb a klinikai remisszió kiváltásában, CD-ben és UC-ben is ( $p = 0,03$ ). A sipoly aktivitása is csökkent minden vizsgált antibiotikum esetén (NRR = 5). Az antibiotikumok különbözősége (antituberkulotikus kezelés, makrolidok, flourokinolonok, 5-nitroimidazolok és a rifaximin) miatt az adatok korlátozott értékűek.<sup>32</sup>

Egy ausztrál véletlen besorolású vizsgálatban 216 CD-s betegben hármas antimycobacterialis kezelés két év után nem volt hatékonyabb a klinikai remisszió fenntartásában a placebo csoporthoz képest. A kezelés 16 hetében az antibiotikummal kezelték közül azonban többen kerültek klinikai remisszióba (66%) a placebo csoporthoz képest (50%).<sup>35</sup>

Nemzetközi egyetértésen alapuló ajánlás antibiotikumot csak szepikus szövődmény, *C. difficile* fertőzés, amoebiasis endémiás területre utazás, bakteriális flóra elszaporodás okozta tünetek vagy perianalis érintettség, pouchitis és műtét esetében javasol.

Kérdéses, hogy újabb antibiotikumoknak lehet-e ennél szélesebb körben létjogosultsága a gyulladással járó bélbetegségek kezelésében. Az utóbbi néhány évben sok adatot közöltek a rifaximin hatékonyságáról.

Az IBD-ben kialakuló *C. difficile* fertőzés kezelésében a rifaximin, illetve más antibiotikumok (pl. vancomycin és metronidazol) hatékonysága nem különbözik.<sup>11</sup>

Shafran nyílt vizsgálatban 29 enyhe-középsúlyos CD-s a beteg 41–59%-ában figyelt meg klinikai remissziót a rifaximinkezelés megkezdése után 1–4 hónappal.<sup>36</sup> Nagyobb esetszámú ( $n = 68$ ) nyílt tanulmányában a betegek 65%-ában ért el klinikai remissziót a kezelés 4. hónapjában. A betegek közel fele azonban együttes szteroidkezelésben is részesült.<sup>37</sup> Az UC-ben alkalmazott rifaximinkezelésről kevés adat ismert. Középsúlyos-súlyos UC-s vizsgálatban a betegek klinikai tünetei jelentősen javultak a kezelés első 2 hetében.<sup>16</sup> IBD-ben szenvedő 23 gyermekben (12 CD, 11 UC) a rifaximin hatásosságát és biztonságosságát vizsgálva 10–30 mg/ttkg adagot alkalmazva a gyerekek jól tűrték a gyógyszert, és panaszai is jelentősen csökkentek.<sup>26</sup> Centrum adatok alapján a rifaximin a pouchitis kezelésében is hatékonyan bizonyult.

Enyhe-középsúlyos CD indukciós kezelésében a rifaximin hatását RCT-ben ( $n = 83$ ) vizsgálva a betegek két különböző dózisu rifaximin- vagy placebokezelésben részesültek. A betegek 20%-a párhuzamosan immunszuppresszív kezelést, kb. 50%-a mesalazint kapott. Nagy adagú rifaximinkezeléssel a sikeresség aránya nagyobb volt, és a növekedett CRP-s betegek kli-

nikai remissziója is gyakoribb volt. A rifaximin mind egyedül, mind más antibiotikumokkal együtt adva jelentősen segíti a remissziót aktív CD-ben.<sup>32</sup>

Nagy esetszámú RCT ( $n = 402$ ) vizsgálta a rifaximin dóziszfüggő (napi két alkalommal adott 400 mg vs. 800 mg vs. 1200 mg vs. placebo) hatékonyságát és biztonságosságát középsúlyos ( $220 < \text{CDAI} < 400$ ) szövődménymentes CD-s betegekben. A 12 hetes indukciós kezelés végén  $2 \times 800$  mg rifaximinnal a betegek 62%-a került remisszióba ( $\text{CDAI} < 150$ ), ami jelentősen nagyobb, mint a placebo csoport 43%-a ( $p = 0,005$ ). A különbség a 12 hetes követés során is észlelhető volt (45% vs. 29%,  $p = 0,02$ ).<sup>31</sup> Az eddigi eredmények alapján a rifaximin szerepe felmerül enyhe-középsúlyos, luminalis, szövődménymentes CD rövid távú kezelésében. További tanulmányok szükségesek a rifaximinkezelés hosszú távú klinikai hatékonyságának és az endoszkóppal észlelhető javulás mértékének a meghatározására.

## Dysbacteriosis

A dysbacteriosis az egészséges egyének tápcsatornájában található baktériumtömeg mennyiségi és/vagy minőségi összetételének megváltozása. Dysbacteriosis a tápcsatorna gyomrot követő bármely szakaszán kialakulhat, klinikai jelentősége változó. Szisztémás antibiotikus kezelés a vastagbél területén a gombák átmeneti elszaporodását teszi lehetővé, illetve *C. difficile* fertőzés alakulhat ki. A colon flórájának torzulását a diverticulosis is elősegítheti.

A vékonybél területén létrejövő dysbacteriosis elnevezést az utóbbi időben részben felváltotta a vékonybél bakteriális túlnövekedés (small intestinal bacterial overgrowth = SIBO). Ez azt jelenti, hogy a vékonybél területén megnövekszik a baktériumok mennyisége, és nagyobb számban jelennek meg Gram-negatív anaerob – egyébként inkább a colonra jellemző – baktériumtörzsek is.<sup>30</sup> E coli törzsek, *Enterococcusok*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* válik kimutathatóvá. Ezek a törzsek fermentálják a vékonybélbe jutott szénhidrátokat, és fokozott gázképződést okoznak.

A SIBO kialakulását számos tényező segítheti elő, így a megváltozott bélmotilitás (pl. sclerodermában, diabetes mellitusban, narkotikumok, antikolinerg gyógyszerek használata), achlorhydria (anaemia perniciosában, illetve tartós PPI-kezelés), anatómiai tényezők: vékonybél-diverticulumok, sipolyok, Bauhin-billenyű-elégtelenség, posztoperatív vak bélkacsok.<sup>30</sup>

A SIBO kórisméjében az arany standard eljárás a jejunumváladék tenyésztése. A kórisme akkor állapítható meg, ha a proximális jejunumban kimutatott baktériumok száma  $> 10^3$  CFU/ml.

A klinikai gyakorlatban különféle kilégzési tesztek terjedtek el, ezek azonban nem érzékenyek és nem fajlagosak.

A SIBO kezelésében számos széles spektrumú anti-



biotikum bizonyult átmenetileg hatékonynak – tetracyclin, doxycyclin, klavulánsavas amoxicillin, metronidazol, különféle fluorokinolonok –, azonban a nem kevés szisztémás mellékhatás miatt ezeket széles körben nem használják.

A neomycin kezdetben hatékonynak bizonyult, 111 beteget feldolgozó tanulmányban 50%-kal javította az IBS tüneteket a placebohoz képest, főként azokban, akikben a laktulózzal kapcsolt H<sub>2</sub>-kilégzési teszt pozitív volt.<sup>29</sup> A kezdetben jól válaszoló betegek 75%-a azonban az első visszaeséskor már nem javult, tehát jelentős rezisztencia alakult ki.

Az eddigi legsikeresebb és legtartósabb kezelési eredményt a rifaximinnel mutatták ki.<sup>50</sup> Lauritano és *mtsai* a SIBO visszatérését tanulmányozták, 80 beteget kezeltek 10 napig 3 x 400 mg rifaximinnel. A SIBO három hónap után 12,6%-ban, hat hónap után 27,5%-ban és kilenc hónap után 43,7%-ban tért vissza. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy SIBO esetén 3 havonta célszerű a rifaximinkezelés ismétlése.<sup>21</sup> A napi 1200 mg hatékonyabb a kisebb adagoknál.

### Irritábilis bél szindróma

Az irritábilis bél szindróma (IBS) az emésztőrendszeri betegségek között az egyik leggyakoribb tünetcsoport. Kialakulásának módja nem ismert, a tünetek kiváltásában több tényező szerepe is szóba jöhet. A tápcsatorna mozgászavara, fokozott érzékenysége, a motoros működés szabályozásának eltérései és a betegek lelki alkata egyaránt fölvetődött a tünetek keletkezésének hátterében. Számos adat támogatja azt a feltevést is, hogy a panaszok kialakulását fertőzés előzi meg, és a bélnyálkahártyában fokozottan megjelenő citokinek befolyásolják a bél simaizomzatának működését. Az IBS kórtanában új szempontként vetődött fel a vékonybél bakteriális túlnövekedésének (SIBO) és a vastagbél megváltozott baktériumflórájának szerepe is.<sup>41</sup> A feltételezett többtényezős kóreredit és a kellően nem feltárt keletkezési mód miatt az IBS hatékony kezelése sem ismert, és legtöbbször pusztán a panaszok tüneti befolyásolásával próbálkozunk.

A baktériumflóra változásának kóroki szerepe újabb kezelési lehetőségeket is fölvetett. A probiotikumok nem bizonyultak kellően hatásosnak.<sup>23</sup> Nem felszívódó antibiotikummal is történtek vizsgálatok. A neomycin és a szisztémás antibiotikum kezelés hatása nem meggyőző.<sup>2</sup> Az eredmények értékét a betegkiválasztás módszere, a kezelési végpontok meghatározása és a statisztikai módszerek egyaránt befolyásolták. Kérdéses a laktulóz-H<sub>2</sub>-kilégzési teszt (LHBT) használatának jogossága is. A vizsgálatokban az IBS keletkezésének és a kezelés indokának a vékonybél megváltozott baktériumflóráját tételezték fel. A SIBO kórisméjében az LHBT azonban nem kórjelző az orocoecalis átjutási idő (OCTT) változékonysága miatt. A SIBO igazolására az újabban használt LHBT/OCTT teszt érzékenyebb és fajlagosabb módszer.<sup>51</sup>

A rifaximin hatékonyságáról az elmúlt három évben eredeti vizsgálatok és metaelemzések egyaránt megjelentek.<sup>29, 34</sup> A közlemények közül kiemelkedik Pimentel két azonos elrendeződésű kettős vak, placeboval ellenőrzött eredeti vizsgálata (TARGET 1, TARGET 2), amely székrekedéssel nem járó IBS-ben szenvedők bevonásával történt.<sup>29</sup> A vizsgálatban 1260 személy vett részt, akiket véletlenszerűen két csoportba soroltak. A betegek egyik csoportja 3 x 550 mg rifaximin-, a másik pedig placebokezelésben részesült 14 napon át. A betegeket a kezelés befejezése után további 10 héten át ellenőrizték. A kezelés elsődleges végpontja a tünetek mérséklődésének összehasonlítása volt a két betegcsoportban, a másodlagos végpont pedig egy tünet, a puffadás csökkenésének vizsgálata volt. A két kezelési mód hatékonyságának megítélése tehát a betegek tüneteinek elemzésén alapul.

Az IBS tünetei az antibiotikum csoportban a betegek 41%-ában, a placeboval kezelték 32%-ában csökkentek. A puffadás csökkenése 40% (rifaximin), illetve 30% (placebo) volt. A panaszok a kezelés befejezésekor és a tízhetes ellenőrzéskor egyaránt enyhébbek voltak.

Nem tisztázott, hogy a rifaximin miként befolyásolja az IBS tüneteit. Nem ismert, hogy az antibiotikum milyen hatása felelős a tünetek mérséklődéséért. Valószínűleg összetett hatásmódról, több támadásponttól lehet szó. Általános magyarázatként az vetődik fel, hogy a szervezet bélbaktérium-flórájának mennyiségét, elhelyezkedését és összetételét egyaránt befolyásolja. Feltételezhető az is, hogy a baktérium összetételén túl, a baktérium által termelt anyagok és a szervezet nyálkahártya-immunrendszerének kölcsönhatása is megváltozik. Az antibiotikum befolyásolja mind a szervezet, mind pedig a baktériumok válaszkészségét. Ismertek olyan vizsgálatok is, amelyek arra utalnak, hogy a rifaximin az emésztőrendszer és a vastagbél motilitását is befolyásolja, amely az IBS-sel összefüggő tünetekre is kedvező lehet.<sup>43</sup> A rifaximin hatásmódjára utalhat az is, hogy a vékonybél baktérium-túlnövekedése és az IBS szoros összefüggése az utóbbi időben kétségessé vált.<sup>41</sup> A SIBO laktulóz-kilégzési teszttel az IBS-es betegek 80%-ában igazolható volt. Kiderült azonban, hogy ezzel a vizsgálattal jelentős az álpozitív esetek száma, és más vizsgálatok nem erősítették meg ezt a jelentős arányt.<sup>15</sup> A szabványos, elfogadott fajlagos módszernek, a jejunumnedv tenyésztéses bakteriológiai vizsgálatának alkalmazásával az IBS-es betegek csupán 4%-ában mutatható ki SIBO.<sup>15</sup> A protonpumpagátlók (PPI) tartós használata során gyakrabban alakul ki a vékonybél baktériumfertőzöttsége. A nehezen felszívódó antibiotikumok hasznáról beszámoló vizsgálatok döntő többségében részt vett betegek nem szedtek PPI szert.<sup>26, 29</sup>

A rifaximin hatásának legvalószínűbb módja ezért a vastagbél baktériumflórájának befolyásolása. Ez a bakteriális erjedés (fermentáció) csökkenéséhez, a gázképződés mérséklődéséhez vezet, csökkenti a baktéri-



umok által termelt anyagok felszabadulását és a szervezet ezekre adott válaszreakcióját, amelyek összességé egyébként a tünetek kialakulásához vezet.

A véletlenszerűen besorolt, placeboval ellenőrzött, kettős vak módon végzett TARGET vizsgálatok szerint tehát a rövid távú rifaximinkezelés 10 héten át kedvezően befolyásolja az IBS általános tüneteit és különösen az egyik vezető tünetet, a puffadást.<sup>29</sup> A két vizsgálat arra utal, hogy az eredmények megismételhetők. Kétséges azonban az is, hogy a két csoport között tapasztalt különbség (9, illetve 10%) eléri-e a klinikai szempontból is értékelhető változás szintjét.

Az antibiotikum kedvező hatása azonban a betegek jelentős részében nem volt kimutatható. Ennek alapján felvethető az is, hogy a rifaximin csak a betegek meghatározott alcsoportjában lenne hatékony, bár a vizsgálatok szerint a kezelés idősebbekben és nőkben eredményesebb. Egyéb jellegzetesség, az antibiotikumra fogékony alcsoport körvonalai azonban nem állapíthatók meg. A kezelésre nem válaszoló esetek hátterében felvethető az is, hogy az IBS keletkezésében különböző tényezők szerepe lehet az elsődleges. Nem homogén kórereditű kórképről van szó, ezért a tünetek csak azokban az esetekben javultak, amelyek kiváltásában a bélbaktériumok állnak előtérben.

Az IBS idült lefolyású kórkép, ezért a rövid távú vizsgálatok hatékonyságának értéke korlátozott. Az eddigi adatokból nem ítéltető meg, hogy a 14 napos rifaximinkezelés megváltoztatja-e a betegség természetes lefolyását, várható-e a tünetek újbóli megjelenése, az IBS kiújulását ismételt rifaximinkezelés befolyásolja-e és melyik az a betegcsoport, amelyben a tünetek mértéke ezzel a kezeléssel leginkább csökkenthető. Kérdés az is, hogy ismételt antibiotikum-kezelés során fokozódik-e a *C. difficile* fertőzés kockázata? A folyamatban lévő, az ismételt kezeléssel is adatot gyűjtő TARGET 3 vizsgálat a felvetődő kérdésekre részben választ adhat.<sup>7</sup>

Az eddigi eredmények arra utalnak, hogy a rövid távú rifaximinkezelés az IBS-es betegek egy részében a tünetek mérséklésének hatékony és biztonságos módja. A kezelés során nem fokozódik a fertőzés, elsősorban a *C. difficile* okozta tünetek gyakorisága. A kezelés az IBS-es betegek bizonyos alcsoportjában hatékony lehet. E betegcsoport meghatározása és a hosszú távú hatás igazolása további vizsgálatokat igényel.

## Irodalom

1. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sharin SK: Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 1043-1050.
2. Attar A, Fluorié B, Rambaud J-C, Franchisseur C, Ruszniewski P, Bouhnik Y: Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. *Gastroenterology* 1999; **117**: 794-797.
3. Bajaj JS, Pincerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM: Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012; **55**: 1164-1171.
4. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP: Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1071-1081.
5. Bianchi M, Festa V, Moretti A, Ciaco A, Magone M, Tornatore V, Dezi A, Luchetti R, De Pascalis B, Papi C, Koch M: Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *APT* 2011; **33**: 902-910.
6. Boynton W, Floch M: New strategies for the management of diverticular disease: insights for the clinician. *Ther Adv Gastroenterol* 2013; **6**: 205-213.
7. ClinicalTrials.gov. Study to assess the efficacy and safety of rifaximin administered BID in the treatment of patients with diarrhea-associated irritable bowel syndrome. *Clinicaltrials.gov*. December 21, 2009. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00269412?term=rifaximin+IBS&rank=9>. Accessed January 15, 2013.
8. Colechia A, Vestito A, Pasqui F, Mazzella G, Roda E, Pisitoia F, Brandimarte G, Festi D: Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 264-269.
9. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, Nottoghem B, Mary JY: Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 674-678.
10. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management *J Crohns Colitis* 2010; **4**: 28-62.
11. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice GA, Rector TS, Wilt TJ: Comparative Effectiveness of Clostridium difficile Treatments. A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2011; **155**: 839-896.
12. DuPont HL, Jiaand ZD, Okhuysen PC, Ericsson CD, de la Ca-daba FJ, Ke S, DuPont MW, Martinez-Sandoval F: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travellers' diarrhea. *Ann Intern Med*. 2005; **142**: 805-812.
13. DuPont HL: Travelers' diarrhoea: antimicrobial therapy and chemoprevention. *Nat Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; **2**: 191-198.
14. DuPont HL, Haake R, Taylor DN, Ericsson CD, Jiang ZD, Okhuysen PC, Steffen R: Rifaximin treatment of pathogen-negative travelers' diarrhea. *J Travel Med* 2007; **14**: 16-19.
15. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moayyedi P: Small intesti-



- nal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**: 1279-1286.
16. **Gionchetti P, Rizzello F, Ferrieri A, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, Peruzzo S, Miglioli M, Campieri M:** Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 1999; **44**: 1220-1221.
  17. **Kimer N, Krag A, Møller S, Bendsten F, Gluud LL:** Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; **40**: 123-132.
  18. **Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Veres G, Lovasz BD, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L:** Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 579-88.
  19. **Lanas A, Ponce J, Bignamini A, Mearin F:** One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis* 2013; **45**: 104-109.
  20. **Latella G, Pimpo MT, Sottili S, Zippi M, Viscido A, Chiaromonte M, Frieri G:** Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis* 2003; **18**: 55-62.
  21. **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 overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008, **103**: 2031-2035.
  22. **Layer P, Andersen V:** Review article: rifaximin, a minimally absorbed oral antibacterial, for the treatment of travelers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **31**: 1155-1164.
  23. **Lee KJ, Tack J:** Altered intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; **22**: 493-498.
  24. **Levy CB, Philips JA:** Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2007; **52**: 737-741.
  25. **Maconi G, Barbara G, Bosetti C, Cuomo R, Annibale B:** Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2011; **54**: 1326-1338.
  26. **Muniyappa P, Gulati R, Mohr F, Hupertz V:** Use and safety of rifaximin in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; **49**: 400-404.
  27. **Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K:** Colonic diverticular haemorrhage associated with the use of NSAIDs, low dose aspirin, antiplatelet drugs, and dual therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; doi:10.1111/jgh.12595 (Epub ahead of print).
  28. **Papi C, Ciaco A, Koch M, Capurso L:** Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial. *APT* 1995; **9**: 33-39.
  29. **Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP; TARGET Study Group:** Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; **364**: 22-32.
  30. **Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES:** Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; **56**: 802-808.
  31. **Prantera C, Lochs H, Grimaldi M, Danese S, Scribano ML, Gionchetti P; Retic Study Group (Rifaximin-Eir Treatment in Crohn's Disease):** Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; **142**: 473-481.
  32. **Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, Kohn A, Luzi C:** An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996; **91**: 328-332.
  33. **Scarpignato C, Pelosini I:** Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; **51** (suppl. 1): 36-66.
  34. **Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L, Lembo A, Chey WD, Yu J, Paterson C, Bortey E, Forbes WP:** Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; **39**: 1161-1168.
  35. **Selby W, Pavli P, Crotty B, Florin T, Radford-Smith G, Gibson P, Mitchell B, Connell W, Read R, Merrett M, Ee H, Hetzel D; Antibiotics in Crohn's Disease Study Group:** Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007; **132**: 2313-2319.
  36. **Shafraan I, Johnson LK:** An open-label evaluation of rifaximin in the treatment of active Crohn's disease. *Curr Med Res Opin* 2005; **21**: 1165-1169.
  37. **Shafraan I, Burgunder P:** Adjunctive antibiotic therapy with rifaximin may help reduce Crohn's disease activity. *Dig Dis Sci* 2010; **55**: 1079-1084.
  38. **Stallinger S, Eller N, Högenauer C:** Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. *Wien Klin Wochenschr* 2014; **126**: 9-14.
  39. **Steffen R, Sack DA, Riopel L, Jiamg ZD, Stürchler M, Ericsson CD, Lowe B, Waiyaki P, White M, DuPont HL:** Therapy of traveler's diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 1073-1078.
  40. **Steffen R:** Epidemiology of travelers' diarrhea. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: S536-S540.
  41. **Tack J:** Antibiotic therapy for the irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2011; **364**: 81-82.
  42. **Taylor DN, Bourgeois AL, Ericsson CD, Steffen R, Jiang ZD, Halpern J, Haake R, DuPont HL:** A randomized, double blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of traveler's diarrhoea. *Am J Trop Med Hyg* 2006; **74**: 1060-1066.
  43. **Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, Nasi G:** Assessment of oro-caecal transit time in different localization of Crohn's disease and its possible influence on clinical response to therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; **15**: 67-74.
  44. **Tursi A:** New physiopathological and therapeutic approaches to



- diverticular disease: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2014; **15**: 1005-1017.
45. **Tursi A, Joseph RE, Streck P**: Expanding applications: the potential usage of 5-aminosalicylic acid in diverticular disease. *Dig Dis Sci* 2011; **56**: 3112-3121.
46. **Ursing B, Alm T, Barany F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevels J, Huitfeldt B, Järnerot G, Krause U, Krook A, Lindström B, Nordle O, Rosén A**: A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. *Gastroenterology* 1982; **83**: 550-62.
47. **Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, Beaugerie L, Gomollón F, Häuser W, Herrlinger K, Oldenburg B, Panes J, Portela F, Rogler G, Stein J, Tilg H, Travis S, Lindsay JO; European Crohn's and Colitis Organisation**: Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations *J Crohns Colitis*. 2013; **7**: 1-33.
48. **Vennix S, Morton DG, Hahnloser D, Lange JF, Bemelman WA; The Research Committee of the European Society of Coloproctology**: Systematic review of evidence and consensus on diverticulitis: an analysis of national and international guidelines. *Colorectal Dis* 2014; doi:10.1111/codi.12659 (Epub ahead of print).
49. **Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD**: Long term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; **28**: 450-455.
50. **Yang J, Lee HR, Low K, Chatterjee S, Pimentel M**: Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS. *Dig Dis Sci* 2008; **53**: 169-174.
51. **Yu D, Cheeseman F, Vanner S**: Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut* 2011; **60**: 334-340.

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



# EMÉSZTŐRENDSZERI ANGIODYSPLASIA

Dr. Székely Hajnal, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II Sz. Belgyógyászati Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az angiodysplasia az emésztőrendszer leggyakoribb érmalformatiója. Bármely szakaszon, de többnyire a coecum és a felszálló vastagbél területén alakul ki. Mindkét nemben hasonló arányban, elsősorban idősebb életkorban jelentkezik – az esetek  $\frac{2}{3}$ -a 70 évnél idősebbekben fordul elő. Az esetek 40–75%-ában az érelváltozások többszörösek. Kialakulásuk módja nem minden részletében tisztázott. Az életkor előrehaladtával bekövetkező degeneratív elváltozások és neurohormonális eltérések krónikus, intermittáló kismértékű obstrukciót eredményeznek a kis vénákban. Ennek következtében a kapillárisokban pangás alakul ki a prekapilláris záróizom elégtelen működéséhez vezetve, és lehetővé téve az arteriovenosus kapcsolat kialakulását. A hypoxia, a helyi nyomásviszonyok és az angiogenetikus tényezők szerepe is vélhető. A betegek sok esetben tünetmentesek, ilyenkor az angiodysplasiák incidentálisan kerülnek felismerésre. A laesiók többsége soha nem vérzik. Más esetben emésztőrendszeri vérzésre utaló panaszokat és tüneteket eredményezhet – a vérzés a betegek többségében enyhe, krónikus, visszatérő, ritkán azonban akut, életet veszélyeztető mértékű is lehet. Az angiodysplasia a felső traktus vérzések 5%-át, az alsó emésztőrendszeri vérzések 7%-át, az obskúrus vérzések 50%-át okozza. Az esetek 90%-ában a vérzés spontán szűnik, de az újravérzés kockázata nagy. A diagnózis alapja az endoszkópia. A laesiók lokalizációja, száma, a vérzés (okkult vagy manifeszt) jellege, a vérzés dinamikája (aktív vagy inaktív) és a vérszegénység súlyossága befolyásolják a vizsgálat és kezelés módszereit. Támogató intézkedések, endoszkópos vérzéscsillapítási módszerek, gyógyszeres kezelés, intervenció radiológiai beavatkozások vagy sebészeti megoldások alkalmazhatók. E lehetőségek és a kombinációs stratégia jelenleg nem elég pontosan körvonalazottak. Az endoszkópos úton elérhető érlesiók esetében az argonplazma-koagulációval való destrukció az elsőként választandó módszer. A gyógyszeres kezelés (thalidomid, octreotid) az endoszkópos kezelési lehetőségek elégtelensége és gyakori újravérzés esetén javasolható, második vonalbeli lehetőség. Transzkatéteres angiográfia intervencióval együtt súlyos vérzések eseteiben jön szóba. A betegek kis hányada szorul sebészeti megoldásra.

**Kulcsszavak:** angiodysplasia, obskúrus emésztőrendszeri vérzés, okkult emésztőrendszeri vérzés, enteroszkópia, argonplazma-koaguláció

## SZÉKELY H, TULASSAY Z: GASTROINTESTINAL ANGIODYSPLASIA

**SUMMARY:** Angiodysplasia (AD) is the most common vascular malformation of the gastrointestinal tract in the general population. AD may develop in any part of the tract, but most frequently in the coecum and ascending colon. It affects both genders, and its prevalence increases with age. In more than half of the cases these vascular lesions are multiple. The aetiology and mechanism for the development of AD is not fully understood. Degenerative and neurohormonal alterations may lead to chronic, intermittent, incomplete obstruction of the small submucosal veins. This leads to congestion of the capillaries, failure of the pre-capillary sphincters, resulting in the formation of arterio-venous collaterals. The role of hypoxia, ischaemia and angiogenetic factors may be also presumed. Patient's may be asymptomatic; in these cases the angiodysplasia is discovered incidentally. Most of these lesions do not bleed. Some of the patients may present with signs and symptoms consistent with gastrointestinal bleeding; the bleeding is mostly mild, chronic, recurrent, but sometimes may be acute, even life threatening. The angiodysplasia is considered the source of bleeding in 5% of upper, 7% of lower and 50% of obscure gastrointestinal haemorrhages. The localisation, the number of these lesions, the type of bleeding (occult or manifest), the activity of the bleeding and the severity of the anaemia may influence the type and order of the diagnostic tools and therapeutic methods. Supportive measures, endoscopic haemostatic modalities, medical therapy, interventional radiological methods or surgical interventions are the possible therapeutic alternatives. Endoscopy is currently the modality of choice to diagnose and treat these lesions. Argon plasma coagulation is the preferred endotherapeutic option. Pharmacological treatment (thalidomide, octreotide) can serve as a second line of therapy in selected group of patients. Transcatheter angiography with or without intervention is effective in management of patients with severe bleeding. Surgical intervention is rarely necessary.

**Keywords:** angiodysplasia, obscure gastrointestinal bleeding, occult gastrointestinal bleeding, enteroscopy, argon plasma coagulation.

Magy Belorv Arch 2014; 67: 213–223.



Az angiodysplasiát (AD) első alkalommal 1839-ben írták le, de csak 1974-ben használták a ma ismert terminológiát. Az AD olyan szerzett érelváltozás, amit kóros, tágtult, kanyargós, rendszerint kis (<10 mm) vénák képeznek az emésztőrendszeri nyálkahártya és submucosa rétegében. Szövettanilag ezen kis erek endothelialis béléssel rendelkeznek, és kevés vagy hiányzó simaizomréteg jellemzi. A gyomor-bél rendszer bármely szakaszán kialakulhatnak, nem jellemzi családi halmozódás, nem társulnak bőr- vagy szisztémás érintettséggel.<sup>26</sup>

## Epidemiológia

Az átlagnépességben az AD a leggyakoribb emésztőrendszeri érmalformatio. Ötvenéves kor előtt ritka, az esetek 2/3-át 70 évnél idősebb betegekben közölték. Krónikus veseelégtelenségben szenvedőkben fiatalabb életkorban jelentkezik. Jelentőségét az adja, hogy vérzésforrásként szerepelhet: az összes emésztőrendszeri vérzés 2–8%-áért felelős, az obskúrus emésztőrendszeri traktus vérzések leggyakoribb okát képezi, elsősorban az idősebb népességben. Obskúrus emésztőrendszeri vérzésen (OGIB) perzisztáló vagy visszatérő haemorrhagiát értünk, melynek okát sem felső, sem alsó emésztőrendszeri endoszkópos vizsgálattal nem sikerül feltárni. Klinikailag vashiányos vérszegénység, a székletben okkult vér pozitívitás (okkult vérzés), illetve haematochezia/melaena formájában (manifeszt vérzés) jelentkezhet.

Az 50 év feletti populációban az OGIB esetek 50%-ában AD a vérzésforrás.<sup>21</sup> A súlyos, életet veszélyeztető vékonybél-eredetű vérzéseknek is leggyakoribb oka ebben a korcsoportban (35%).<sup>19</sup> A vékonybélben döntően a jejunumban (93%), ritkán az ileumban helyezkednek el. A betegek több mint 70%-ában többszörös vékonybél-eltérések alakulnak ki, 60%-ban ezek több régióban helyezkednek el, 50%-ban egyidejűleg a vastagbélben is kimutathatóak.<sup>2</sup> A nem varixeredetű felső emésztőrendszeri vérzések 4–7%-ában a vérzés AD-ból származik. Az esetek többségében (77%) legalább egy alkalommal manifeszt vérzés (haematemesis vagy melaena) háttérben került felismerésre, a többi esetben okkult vérzést eredményezett.<sup>26</sup> A vastagbél az AD leggyakoribb előfordulási helye az emésztőrendszerben. A nyugati népességben az eltérések többsége (54–82%) a coecum és a felszálló vastagbél területén helyezkedik el.

A felső és alsó emésztőrendszeri traktus érintettsége esetén a betegek 40–60%-ában egyidejűleg több laesio fordul elő. A vastagbél AD eseteiben 30%-ban többszörös eltérések mutatkoztak (2–10 között), 9%-ban az AD diffúz lehet (több, mint 10 laesio). Az elváltozások fele közepes méretű (2–5 mm), 20%-uk 5 mm-nél nagyobb. A vastagbél angiodysplasiás eseteinek 27%-ában az eltérések két vagy több vastagbélszakaszon helyezkednek el. Szinkrón laesiók a betegek 20%-ában jelentkezhetnek.<sup>2, 5, 26</sup> A vastagbél-AD-s betegek 56%-ában okkult vagy manifeszt vérvesztést

igazolható: haematochezia (41%), vérszegénység (37%), a székletben okkult vér teszt pozitívitás (33%), melaena (7%) formájában.<sup>5</sup>

Adatelemzés alapján azt találták, hogy AD-s esetekben a vérzés kockázati tényezőjének tartható az antikoaguláns, illetve az NSAID szerek szedése. Vastagbél-AD-ból eredő vérzés vonatkozásában a vérzést előjelző tényezők a kórházi kezelés, a 80 év feletti életkor, súlyos társbetegségek (aortabillentyű szűkülete, veseelégtelenség, von Willebrand-betegség, májcirrhosis és tüdőbetegségek), az afroamerikai és hispán etnikum, valamint a többszörös vagy diffúz laesiók. Az endoszkópos vizsgálat során észlelt aktív vérzés esetén a jobb oldali lokalizáció (OR: 1,85) és az 5 mm feletti méret (OR: 1,38) bizonyultak előjelzőnek.

A nagyobb számú eltérés (>10) esetén a kumulatív hatás, nagyobb (>5 mm) méret esetén az AD létrejöttét befolyásoló helyi tényezők kifejezettebb érvényesülése fokozza a vérzés kockázatát.

Az aktívan vérző elváltozások 68%-át endoszkóposan kezelték. A kezelés előjelző tényezői a vérvesztést igazoló eltérések, az endoszkópia ideje alatt észlelt aktív vérzés, a fiatal (20–39 év) és az idős (80 év feletti) életkor, kórházi bennfekvés, 5 mm-nél nagyobb méret és a jobb oldali lokalizáció voltak. Az endoszkópos kezelést elsősorban egyetemi központokban végezték, többnyire 5 mm feletti laesiók esetében és kórházi bennfekvés alatt (OR: 4,30).<sup>5</sup>

## Patogenezis

Az AD kialakulásának módja nem tisztázott minden részletében. Az eregységet képező véna, kapilláris és artéria területén az életkor előrehaladtával bekövetkező degeneratív elváltozások és neurohormonális eltérések krónikus, intermittáló, kismértékű obstrukciót eredményeznek. Ebben a folyamatban a bélnyálkahártya muscularis propria réteg kontraktilitásának szerepét is felvetik: a vastagbél érellátásában szereplő erek intramuralis szegmentumai részleges, visszatérő elzáródást szenvednek a bélmotilitás következtében, elsősorban azokon a pontokon, ahol áthaladnak a vastagbél izomrétegén. A kapillárisokban pangás alakul ki, ami a prekapilláris záróizom elégtelen működéséhez vezet, és idővel lehetővé teszi az arteriovenosus kapcsolat kialakulását.<sup>8, 14, 26</sup>

Az AD predilekciós helyeinek ismeretében a helyi nyomásviszonyok szerepe is feltételezhető. A bélrendszerben a nyomás az átmérő növekedésével és a bélfal vastagságának csökkenésével növekszik, így a coecum és a felszálló vastagbél szakasz területén kifejezettebb – ezeken a szakaszokon a leggyakoribb az AD előfordulása.<sup>26</sup>

A vastagbél-AD eseteiben az angiogenetikus tényezők (endothelialis növekedési faktor – VEGF és fibroblast növekedési faktor – FGF) fokozott expressziója is bizonyítható volt, így vélhetően szerepük van az érelváltozások létrejöttében és azok vérzési kockázatá-



nak meghatározásában. Az angiogenezis olyan alapvető biológiai folyamat, amelynek célja a szövetek érelátottságának fokozása hypoxia vagy ischaemia eseteiben. Új erek képződését eredményezi (neovaszkularizáció) a pro- és antiangiogenetikus tényezők egyensúlyának eltolódása eredményeként.<sup>26</sup> Az AD létrejöttében a hypoxia miatt a VEGF által kórosan szabályozott angiogenezis szerepe is felvethető. Ezáltal primitív, fragilis erek képződnek, amelyeknek hiányzik a simaizomrétege, emiatt fogékonyak a rupturára.<sup>25</sup>

## Kockázati tényezők és társbetegségek

### *Az aortabillentyű szűkülete – aortastenosis*

1958-ban ismerték fel az aortastenosis (AS) és a vérző AD közötti lehetséges összefüggést; a két eltérés együttes előfordulását Heyde-szindrómának nevezték el.<sup>26</sup> Okkult émesztőrendszeri vérzésben szenvedő betegekben az AS előfordulását az átlagnépességhez képest lényegesen gyakoribbnak (25,5% vs. 4,4%) találták. A két entitás kapcsolatát támogató adat az is, hogy a krónikus gastrointestinalis vérzés mérséklődése vagy megszűnése figyelhető meg tartósan azon AS-es betegek többségében, akik billentyűműtéten esnek át (91 beteg adatát elemző tanulmány véleménye szerint).<sup>1, 26</sup>

Elégséges adat ismert az AS és a vérző AD kapcsolatának bizonyítására, de az ok-okozati összefüggés vitatott. AS-es betegekben a gyakoribb AD-eredetű vérzés háterében a szív csökkent pumpafunkciója, a csökkent szöveti perfúzió, ischaemia, hypoxia és következményes neoangiogenezis állhat.<sup>26</sup>

Az AD következtében kialakult fokozott vérzés-kockázatot a kóros von Willebrand-faktor (vWF) is magyarázhatja. A vWF a trombocytáknak az érfal károsodott endothelrétegéhez való adhéziója és aggregációja folyamatában lényeges. A szűk aortabillentyűn való áthaladáskor a vWF nagy molekulású multimerai károsodnak, alacsonyabb faktorszintet eredményezve. Az AS és az AD létrejöttében szereplő életkorfüggő tényezők az említett szerzett hemosztatikus károsodással és vélhetően más, kevésbé ismert patogén tényezőkkel együtt befolyásolhatják az AD klinikai megnyilvánulását.

Prospektív vizsgálatban a vWF-multimerek, a trombocytaműködés rendeződését és a haemorrhagiás diathesis mértékének csökkenését észlelték az aortabillentyű-szűkület műtéti megoldását követően. A fémbillentyű-beültetést ilyen esetekben gondosan mérlegelni kell, a műtétet követő tartós orális antikoaguláns kezelés ugyanis fokozza az AD-eredetű vérzés kockázatát.<sup>1, 26</sup>

### *Krónikus veseelégtelenség*

Az AD gyakoribb krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben, és ez összefügg a vesebetegség fennállásának idejével és súlyosságával. Az AD ebben a betegcsoportban az alsó emésztőrendszeri traktus véreseinek 19-32%-áért felelős.<sup>8, 26</sup> Krónikus vesebete-

gekben a vastagbélfal ereiben a hypoxia kifejezettebb lehet, elsősorban több társbetegség miatt (diabetikus microangiopathia, perifériás érbetegség), ami befolyásolja a vastagbél mikrocirkulációját, csökkentve a nyálkahártya oxigenizációját.

Másik lehetséges kóros tényező a megváltozott kalcium-anyagszere. Krónikus vesebetegekben a hypercalcaemia – ami a szekunder hyperparathyreosis következménye – az intestinalis erek kalcifikációját eredményezheti, csökkentve az erek permeabilitását és a bélnyálkahártya keringését, ezáltal hypoxiát, a kis erek sérülését eredményezve.

Az összefüggés másik eleme az obstipáció lehet. Hemodializált betegek körében a székrekedés gyakorisága 63% (az átlagnépesség 10-20%-ához képest). Ennek legfontosabb okai a kevesebb rostfogyasztás, a foszfátkötők alkalmazása és a diabetes mellitus társulása. Az intraluminalis nyomás növekedése a bélfalban levő nyomás növekedését, az intramurális erek elzáródását okozhatja, a nyálkahártya-hypoxia hozzájárulhat a kis erek morfológiájának és szerkezetének károsodásához.

A krónikus vesebetegeket a haemorrhagiás diathesis is jellemzi. Ennek legfontosabb oka a trombocyták funkciózavara, amit az uraemia okoz. A trombocytá-aggregáció-gátló készítmények (szív-érrendszeri javallattal), illetve a heparin gyakori alkalmazása a hemodialízis során, valamint a mesterséges hemofilter felületekkel való kontaktus hozzájárulnak a diathesishez, magyarázva a hemodializált betegekben az alsó emésztőrendszeri vérzések gyakoribb előfordulását.

A trombocytá-funkciózavart nem vérlemezke-eredetű okok is befolyásolják, a toxinok és a nitrogén-oxid fokozott felszabadulása gátolják a trombocyták egymással, illetve érfallal való interakcióját. A hemostázis zavarához a csökkent eritropoetintermelés és bizonyos gyógyszerek hatása is hozzájárulhat.<sup>8, 16, 17, 26</sup>

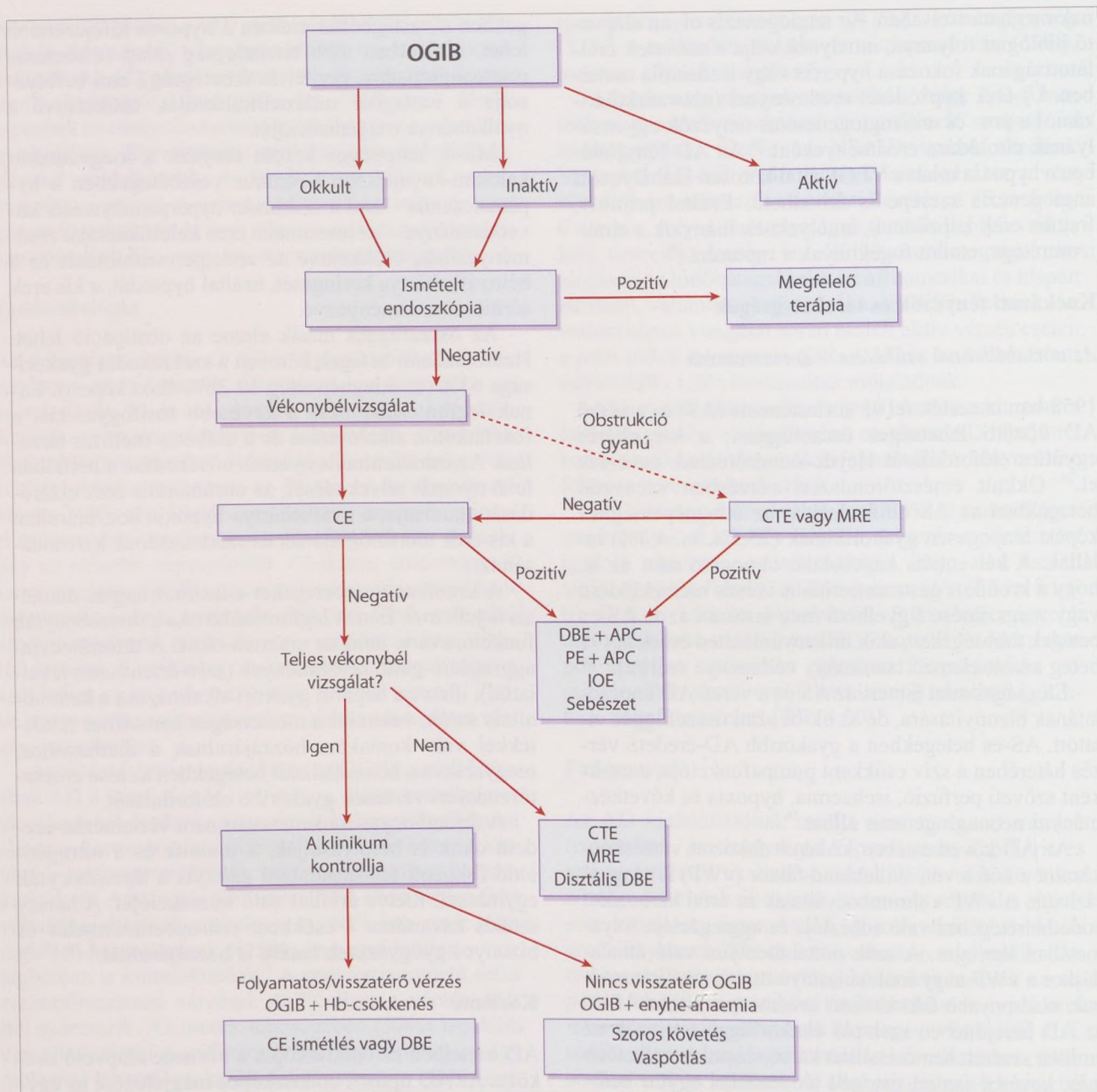
## Kórisme

AD eseteiben az endoszkópia a kórisme alapvető eszköze. Az AD típusos endoszkópos megjelenése az egyszeri vagy többszörös, élénkvoros, 2–5 mm vagy nagyobb (10 mm), lapos vagy kissé előemelkedő, élesen határolt értágulat, ágszerű mintával. Kontaktus kapcsán könnyen vérzik.<sup>7, 25, 26</sup>

A felső gastrointestinalis traktus, illetve a vastagbél AD-it standard endoszkópos vizsgálatok során ismerik fel. A vékonybél vizsgálatára a kapszulaendoszkópia (CE), a kettős ballon enteroszkópia (DBE), az egyes ballon enteroszkópia (SBE), a spirálinteroszkópia (SE), a push enteroszkópia (PE) vagy az intraoperatív enteroszkópia (IOE) áll rendelkezésre. Az egyes módszereket az előnyök, a diagnosztikus érték, a terápiás lehetőségek, a helyi jártasság és elérhetőség ismeretében választhatjuk.<sup>26, 29</sup>

OGIB esetében a követendő vizsgálati és terápiás algoritmust az 1. és 2. *folymatábrák* tartalmazzák.





1. ábra. Okkult emésztőrendszeri vérzés: a vizsgálatok algoritmusza

Rövidítések: CE: kapszulás endoszkópia, CTE: komputertomográfias enterográfia, MRE: mágneses magrezgés enterográfia, DBE: kettős ballon enteroszkópia, APC: argonplazma-koaguláció, PE push enteroszkópia, IOE: intraoperatív enteroszkópia

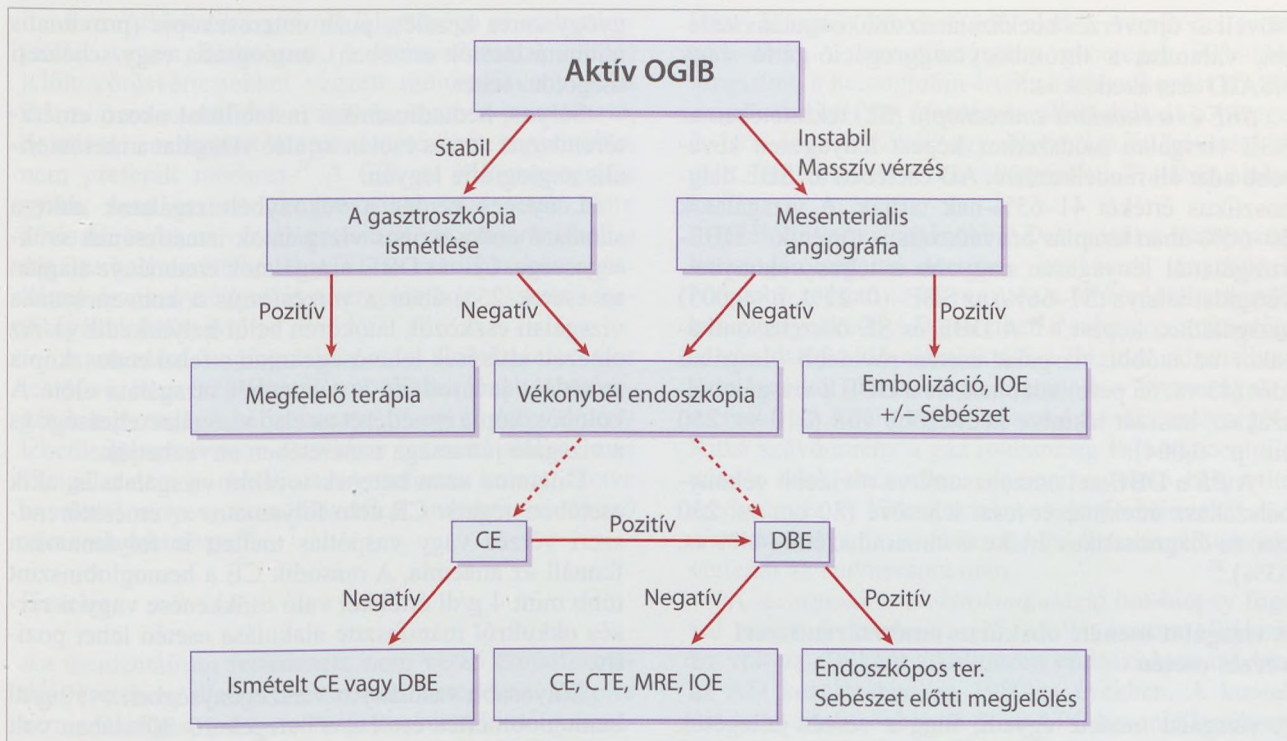
A CE az elsőként választandó vizsgálati módszer OGIB eseteiben. Nem invazív, jól tolerálható, biztonságos, kényelmes, a betegek számára a szokásos napi tevékenység ellátását lehetővé tevő módszer, amely a legnagyobb arányban (több, mint 80%) biztosítja a vékonybél teljes hosszának áttekintését.<sup>25, 26</sup>

Kettőszázhuszonhét tanulmány adatát feldolgozó, 22 840 CE-vizsgálat alapján azt közölték, hogy a vizsgálat leggyakoribb indikációja (átlagosan 66%)

az OGIB, diagnosztikus értéke átlagosan 60,5%. OGIB háttérében a leggyakoribb vérzésforrás az AD (50%).

Az aktív vérzés az okkult vérzéssel összehasonlítva vélhetően növeli a pozitív CE-vizsgálatok arányát. A CE a vérzésforrás felismerésében hatékonyabb, ha a vizsgálatot a vérzéses epizód után mielőbb, lehetőség szerint két héten belül elvégzik. A kapszularetenció ritka (1,2%).<sup>18, 19</sup> Hátránya az eltérés pontos lokalizá-





2. ábra. Aktív okkult emésztőrendszeri vérzés: vizsgálatok, ellátás

Rövidítések: CE: kapszulás endoszkópia, CTE: komputertomográfias enterográfia, MRE: mágneses magrezgés enterográfia, DBE: kettős ballon enteroszkópia, APC: argonplazma-koaguláció, IOE: intraoperatív enteroszkópia.

ciójának viszonylagos nehézsége, annak lehetetlensége, hogy megállítsuk a kapszulát, és a nyálkahártya-elváltozásra fókuszáljunk. Legnagyobb hátránya, hogy kizárólag diagnosztikus módszer.<sup>25</sup>

A CE negatív prediktív értékét 86%-nak találták. Az újravérzés lehetőségével negatív CE után is számolni kell – ezért ilyen betegek követése szükséges. Az újravérzés kockázatát elsősorban az orális antikoaguláns kezelés növelte.<sup>18</sup>

A *ballonasszisztált technika* (kettős ballon enteroszkópia – DBE, egyes ballon enteroszkópia – SBE) egyidejűleg diagnosztikus és terápiás módszer, amely az anterográd (orális) és retrográd (anális) út kombinálásával a teljes vékonybél áttekintésének lehetőségét hordozza. A CE és DBE diagnosztikus értéke OGIB eseteiben hasonló, de a vékonybél teljes áttekintése az előbbi vizsgálati módszer esetében lényegesen nagyobb arányú (90,6% vs. 62,5%,  $p < 0,05$ ).<sup>13, 26</sup>

A vékonybél hosszának fele/kétharmada vizsgálható a ballonasszisztált technikával. A vékonybél teljes hosszának áttekintése a két vizsgálati út kombinálásával lehetséges (bár ez a betegek többségében nem szükséges). OGIB esteiben diagnosztikus találati arányát átlagosan 68%-nak (43–87%) tartják.<sup>25</sup>

Hatvanhat tanulmány elemzésével, 12 823 vizsgálat adatát értékelve azt közölték, hogy a DBE leggyakoribb javallata az OGIB (62,5%). Prospektív vizsgál

lat eredménye alapján diagnosztikus értéke aktív, inaktív, illetve okkult emésztőrendszeri vérzés esetében eltérő: 100%, 48,4%, illetve 42,1%. A vizsgálat időzítése ez esetben is fontos: a DBE diagnosztikus értékét növeli, ha azt a vérzéses epizód utáni egy hónapon belül végzik el. Hosszasabban fennálló vérzés (> 6 hónap) és gyakori vérzéses epizódok (2 vagy több) esetén valószínűsíthető a pozitív DBE-vizsgálat.

Legnagyobb előnye a CE-vizsgálattal szemben a szöveti mintavétel és terápiás beavatkozás (vérzéscsillapítás, esetleg sebészeti beavatkozáshoz szükséges jelölés) lehetősége. Terápiás értékét 62–84%-nak köztölték.<sup>10, 18</sup>

Hátránya, hogy invazív, jelentős technikai felkészültséget igénylő, hosszas vizsgálati módszer (típusosan több mint 100 percig tart), amely jelentős hasi kényelmetlenségérzéssel jár. Mély szedációt igényel (legtöbbször propofollal), és lényeges szövődmények lehetősége (perforáció, vérzés, pancreatitis) is fennáll.<sup>10, 14</sup>

DBE után 12 hónapon keresztüli követés során újravérzés a betegek 23–40%-ában jelentkezhet. Újravérzés esetén a betegek 70%-ában a vérzésforrás ugyanabban a szegmensben volt, mint az első DBE során. Az újravérzés tekintetében előrejelző tényezők a DBE előtti nagy transzfúziós igény, a többszörös érrelváltozás, a valvularis szívbetegség és a ritmuszavarok.



Növeli az újravérzés kockázatát az antikoaguláns kezelés, valamint a trombocytáaggregáció-gátló vagy NSAID szer szedése is.<sup>10</sup>

*SBE és a standard endoszkópia (SE)* tekintetében az SBE vizsgálati módszerhez képest lényegesen kevesebb adat áll rendelkezésre. AD esetében az SBE diagnosztikus értékét 41–65%-nak tartják. A vizsgálatok 50–60%-ában terápiás beavatkozás is történik.<sup>18</sup> DBE-vizsgálattal lényegesen nagyobb a teljes vékonybélvizsgálat aránya (57–66%) az SBE- (0–22%,  $p < 0,003$ ) vizsgálatához képest.<sup>6, 26</sup> A DBE és SE összehasonlításakor az utóbbi vizsgálat esetén rövidebb vizsgálati időt (43 vs. 65 perc) közöltek, de a DBE a vizsgált bélszakasz hosszát tekintve kedvezőbb volt (310 vs. 250 cm,  $p < 0,004$ ).<sup>23</sup>

A PE a DBE-vel összehasonlítva rövidebb vékonybélszakasz áttekintését teszi lehetővé (80 cm vs. 230 cm) és diagnosztikus értéke is elmarad azétól (44% vs. 63%).<sup>22</sup>

### **A vizsgálat menete obstrukív emésztőrendszeri vérzés esetén**

A vizsgálat menete egyedi, függ a vérzés jellegétől, intenzitásától és a rendelkezésre álló vizsgálati módszerektől.

Obstrukív emésztőrendszeri vérzés eseteiben a negatív standard endoszkópos vizsgálatokat követően a CE az elsőként választandó módszer. Negatív CE esetén nem szükséges a DBE elvégzése, mert a CE a lényeges patológiai elváltozásokat kizárja, és az újravérzés gyakorisága egy negatív CE után 1 éven belül kicsi (átlagosan 5–11% közötti). Ilyen esetekben a szoros megfigyelés, szükség esetén konzervatív ellátás (követés, vaspótlás) elégséges lehet. Álnegatív CE lehetősége sem zárható ki – egy metaanalízis adatai szerint negatív CE esetén a betegek 29%-ában ismerték fel DBE-vizsgálattal a vérző laesiót. Sebészi beavatkozást követően megváltozott emésztőrendszeri anatómia vagy vékonybél-obstrukció gyanúja esetén a CE helyett CT/MR enterográfia (CTE/MRE) javasolt.<sup>18</sup>

Negatív CE után DBE akkor lehet szükséges, ha a vékonybél-eredetű emésztőrendszeri vérzés klinikai gyanúja nagy, vagy a betegnek folyamatos, illetve visszatérő emésztőrendszeri vérzése van. A CE segíti azon betegek felismerését, akik vélhetően leginkább profitálnak a hosszú és megterhelő, invazív DBE-vizsgálatból, és meghatározza a DBE vizsgálati útját is.

Mivel kizárólag diagnosztikus, érdemben nem befolyásolja a vérzés kimenetelét, ezért aktív OGIB eseteiben vélhetően kedvezőbb közvetlenül DBE-vel kezdeni. A DBE javítja az OGIB kimenetelét, mivel csökkenti a vértranszfúzió szükségességét. Manifeszt aktív OGIB-es betegeknél kérdéses, hogy előny származik-e a CE elvégzéséből, vagy ezen betegeknél közvetlenül DBE javasolható a terápiás igény miatt.

A pozitív CE-vizsgálati lelet befolyásolja a további, laesiospecifikus vizsgálatot és ellátást, ami DBE,

gyógyszeres kezelés, push enteroszkópia (proximalis jejunum laesiók esetében), angiográfia vagy sebészeti megoldás lehet.

Súlyos, hemodinamikai instabilitást okozó emésztőrendszeri vérzés esetén az első vizsgálat a mesenterialis angiográfia legyen.

Lényeges kérdés a vékonybélvizsgálatok előtt a standard endoszkópos vizsgálatok ismétlésének szükségessége. CE- és DBE-vizsgálatok eredménye alapján az esetek 25%-ában a vérzésforrás a konvencionális vizsgálati eszközök látókörén belül helyezkedik el. Az elnézett eltérések lehetősége miatt a felső endoszkópia ismétlése javasolható a vékonybél vizsgálata előtt. A kolonoszkópia ismétlését az első vizsgálat teljessége és a vizsgáló jártassága ismeretében tervezhetjük.

Dilemma azon betegek további vizsgálata is, akik esetében negatív CE után folyamatos az emésztőrendszeri vérzés vagy vaspótlás mellett is folyamatosan fennáll az anaemia. A második CE a hemoglobinszint több mint 4 g/dl értékkel való csökkenése vagy a vérzés okultról manifeszt alakulása esetén lehet pozitív.

Súlyosabb vashiányos vérszegénységben (<10 g/dl hemoglobintarték esetén) a betegek 20–30%-ában volt a második CE pozitív az első negatív CE-vizsgálat után. Más vélemény szerint az első negatív CE után nem annak ismétlése, hanem DBE javasolt, amely negatív CE után 30%-ban jelezheti a vérzésforrást.

AD esetén a vérzés spontán szűnése nem elhanyagolható arányú. Első negatív CE esetén ennek ismétlése vagy DBE tehát csak azokban a folyamatosan vagy ismételtén vérző betegeknél vagy olyan okkult vérzők esetén javasolható, akiknél jelentős hemoglobinszint-csökkenés következik be. Több adat szükséges az SBE és SE hatékonyságának megítélésére DBE-vel összehasonlítva, megítélni, hogy egyenrangú vizsgálatoknak minősülnek-e, és annak pontosítására, hogy melyik vizsgálati módszer melyik klinikai helyzetben választandó optimálisként.

Ha az első CE során nem volt teljes a vékonybél vizsgálata, akkor további diagnosztikus módszer (CTE, MRE, DBE) választható annak megválaszolására, hogy van-e lényeges eltérés a nem vizsgált disztálisabb vékonybélszakaszokon.<sup>10, 18</sup> Újabb adatok alapján diagnózishoz nem vezető kapszulas vizsgálatot követően 50%-ban diagnosztikus lehet a multifázisos CTE. Hátránya a jelentősebb sugárdózis – a dóziscsökkentő technikák bevezetésével ennek mérséklődése várható a diagnosztikus érték csökkenése nélkül. A nem vérző eltérések nagy aránya és az AD többszörös volta miatt a klinikailag jelentős érmalformációk felismerése ezzel a technikával nehéz.<sup>14</sup>

A sebész és endoszkópos által közösen végzett IOE elősegíti a vékonybél teljes hosszának vizsgálatát. Potenciálisan lényeges szövődményei miatt csak azokban a válogatott esetekben javasolható, ahol a kevésbé invazív vizsgálatokkal nem volt lehetséges a vérző laesio felismerése vagy kezelése.<sup>26</sup>



A radiológiai vizsgálatok jelentősége az endoszkópiához képest korlátozott. A technéciummal ( $^{99m}\text{Tc}$ ) jelölt vörösvértestekkel végzett radiológiai vizsgálat 0,1 ml/perc intenzitású vérzések esetében javasolható, de mivel nem biztosít terápiás lehetőséget, napjainkban nem preferált módszer.<sup>26</sup> A CT- és MR-angiográfia gyors, nem invazív diagnosztikai módszerek aktív emésztőrendszeri vérzés eseteiben, de számolni kell a sugárterhelés mértékével (CT), az esetleges kontrasztanyag-érzékenységgel és a terápiás beavatkozás lehetőségének hiányával is.

A standard angiográfia pontos lokalizációt tesz lehetővé, és az érelváltozás embolizációjának lehetőségét is biztosítja. A bélischaemia és egyéb szövődmény lehetősége miatt azon esetekben javasolt, amikor más vizsgálat nem pontosítja a vérzésforrás helyét, illetve az aktív, súlyos, hemodinamikai instabilitást okozó vérzések eseteiben.<sup>26</sup>

## Kezelés

Az incidentálisan felfedezett, nem vérző érmalformációk esetében, illetve tünetmentes betegeknél kezelés nem szükséges, mert a vérzési kockázat kicsi. A kezelés megfontolandó azon aktívan nem vérző AD-s betegek esetében, akiknél korábban mutatkoztak okkult vagy manifeszt vérzés jelei, és nem található más emésztőrendszeri vérzésforrás. Vérző AD esetén a kezelés célja az újravérzés kockázatának csökkentése, az anaemia megszüntetése, a transzfúziós igény csökkentése.<sup>26</sup>

### Endoszkópos kezelés

**Argonplazma-koaguláció (APC).** A vérző AD kezelésének legelterjedtebb terápiás módszere; biztonságos, elérhető, könnyen alkalmazható, költséghatékony. Az alkalmazott argongáz ionizált, amely nagy frekvenciájú áram továbbítását és szétszóródását teszi lehetővé a célelváltozásban. Közvetlen érintés nélkül, felületes, de az AD esetében elégséges elektrokoagulációt eredményez. Előnye a szövethátrahagyás viszonylagosan korlátozott mélysége – a koaguláció felületes (0,5–3 mm). A perforáció kockázata alacsony (<0,5%).<sup>26</sup>

Az első alkalom után a laesiók többsége vérzik – ez megerősíti a laesio mint potenciális vérzésforrás szerepét. Többszörös eltérések esetén az endoszkóposnak a nagyobb méretű, illetve a vérzésre utaló jeleket hordozó elváltozásokra kell koncentrálnia.

Az APC-kezelés elégtelensége elsősorban diffúz, és az endoszkópos számára nehezen hozzáférhető AD eseteiben várható.

A vékonybél-AD eseteiben az APC biztonságosságát, hatékonyságát és hosszú távú eredményeit vizsgálva az újravérzés előfordulási gyakoriságát átlagosan 11–19% közöttinek találták, a vérzés többnyire újabb eltérésekből származott.<sup>12</sup> A vastagbél-AD kezelésében az APC szerepét 100 beteg adatait elemezve közölték.

Húsz hónapos követési idő alatt a vérzés az esetek 85%-ában, a transzfúzióigény a betegek 90%-ában megszűnt, a hemoglobinszint értéke a beavatkozást követően növekedett. Az újravérzés előfordulását a betegek 2–10%-ában közölték egy, illetve két év követési idő alatt. Szövődmény a beavatkozások 1,7%-ában alakult ki.<sup>24</sup>

Három vagy annál több AD minősül a vérzés vagy vérszegénység tekintetében kockázati tényezőnek. Nagyobb méretű (>10 mm) és a jobb oldali colonfélben elhelyezkedő AD eseteiben a submucosa fiziológias sóoldattal való aláinjektálása (hígított adrenalinval vagy anélkül) hasznosnak bizonyult – biztonságos és mérsékli az APC okozta szövethátrahagyás mélységét.<sup>25</sup> Ritka szövődmény a gáz robbanásig való koncentrációja – amit elsősorban a nem megfelelő béltisztítás eredményez – következményes perforációval.<sup>26</sup> A 3. ábra angiodysplasiát ábrázol APC-kezelés előtt és közvetlenül az endoterápia után.

A monopóláris elektrokoaguláció hot-biopsy fogóval magas frekvenciájú (25–40 W) áramot alkalmaz. Ez volt az elsőként alkalmazott endoszkópos módszer az AD kezelésében az 1980-as években. A kontakt módszer általi hőabláció és az APC hasonló hatékonyságúak az AD kezelésében. Jelenleg nem javasolt a viszonylag gyakori szövődményarány (9%) ismeretében (3%-os perforáció arányt közöltek). Gyakori az újravérzés is (18,5%, illetve 53% 17–36 hónapon keresztül követve).<sup>7</sup>

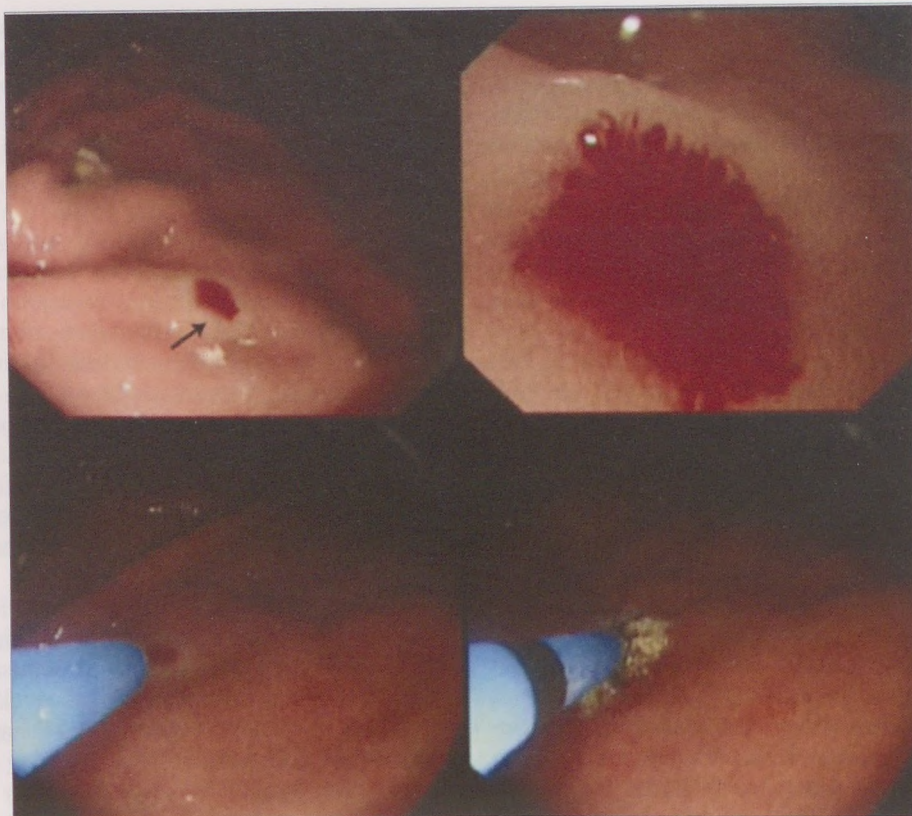
Bipoláris elektrokoaguláció esetén a páros elektródák közül egyik koagulációs áramot alkalmaz, a másik elektróda érzékelőként működik. Előnye, hogy az elektromos áram közvetlenül visszajuttatható a generátorhoz anélkül, hogy a beteg keresztül vezetődne. A koaguláció a vérző laesióval való közvetlen, tangenciális érintkezés után alakul ki általában 15–30 W energiát 3–4 pulzusban 7–10 másodpercen keresztül alkalmazva. Nem jár mély szöveti penetrációval. Hátránya a nagyobb költsége.<sup>7</sup>

Az endoszkópos klipek alkalmazása biztonságos és hatékony monoterápiában vagy ablációs technikákkal együtt (APC vagy kontakt módszerek). Elsősorban izolált és viszonylag nagyméretű eltérések esetén hasznos a tápláló ér elzárására és az elektrokoagulációval járó vérzés lehetőségének csökkentésére. Hatékony fokozott vérzéskockázatú betegek (thrombocitaaggregáció-gátló vagy véralvadást gátló kezelést folytatók) vagy alvadási zavar eseteiben is.<sup>20, 26</sup>

A szkleroterápia eredményességét két tanulmányban vizsgálták vastagbél-AD eseteiben. A módszer nehéz és időigényes lehet az elváltozás lokalizációja, száma és elérhetősége függvényében.<sup>26</sup>

A Nd:YAG (neodymium:ytrium-aluminium-garnet) és lézer fotoabláció néhány tanulmányban szerepelt AD kezelésében. A perforáció nagyobb kockázata miatt (243 betegen végzett beavatkozás során az arányt 3,7%-nak találták) ez az endoszkópos kezelési mód nem javasolt emésztőrendszeri AD eseteiben. Korlá-





3. ábra. Angiodysplasia, argonplazma-koagulációs (APC) terápia

tozó tényező a költség és a speciálisan képzett szakember szükségessége is.<sup>7</sup>

Az endoszkópos *krioterápia* fagyás révén okoz körülírt szöveti károsodást. Nitrogén-monoxid (25–30 ml/perc,  $-89,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 3–4 másodpercen át) kibocsátásával 2–10 mm nagyságú jégréteg alakul ki az eszköz hegye körül a nyálkahártya felszínén. Kis esetszámú pilot tanulmányban hatékonynak bizonyult, de további vizsgálatok e tekintetben nem történtek.<sup>7</sup>

#### *Transzkatéteres angiográfia és beavatkozás (TAI)*

Azokban a betegekben javasolt, akik aktív emésztőrendszeri vérzése endoszkópos vérzéscsillapítással nem volt sikeres, vagy az nem választható. A sebészi beavatkozás alternatívája lehet nagy kockázatú betegekben, vagy használható a laesio helyzetének pontosítására a sebészi beavatkozás előtt.

A vérzéscsillapítást vazopresszin intraarteriális injekálásával lehet elérni a véráramlás csökkentésével, illetve vérrög képződése révén. Az újrárvérés nagyarányú, és számolni kell a vasoconstrictio okozta szisztémás hatásokkal is, amelyek ischaemiát okozhatnak.

A bélischaemia kockázatának csökkentésére szupraszelektív embolizáció javasolható. Az ischaemia-reperfúzió okozta bélkárosodás is fontos szempont, amely jelentős morbiditással és mortalitással jár – a bél ischaemiás károsodása számos citokint és szabad gyö-

köt szabadít fel, amelyek a reperfúzió során nyálkahártya-károsítók lehetnek.

A beavatkozás ellenjavallt szívkoszorúér-betegségben, kezeletlen magasvérnyomás-betegség eseteiben, perifériás érbetegségben szenvedőknél, illetve szívritmuszavar eseteiben.<sup>26, 30</sup>

Szupraszelektív transzkatéteres embolizáció a választandó angiográfias megoldás vérző AD eseteiben. Ez a módszer a betegek 80–90%-ában lehet eredményes, viszonylag kis újrárvézési aránnyal. Szövődmények a betegek 5–9%-ában alakulhatnak ki, súlyos szövődmények (haematomák, artériadissectio, trombózis, pseudoaneurysma-képződés és bélinfarktus) kevesebb, mint 2%-ban fordulnak elő.<sup>26, 27</sup>

#### *Sebészeti beavatkozás*

Az endoszkópos és angiográfias diagnosztikus és terápiás lehetőségek fejlődése a vérző AD esetek sebészi megoldásának szükségességét nagy arányban csökkentették. A sebészeti reszekció azon betegek esetében jön szóba, akik más módon nem befolyásolható akut, súlyos vérzéssel jelentkeznek, vagy akik a krónikus, visszatérő vérzések következtében ismételt transfúzióra szorulnak, bizonyított vérzésforrással rendelkeznek és esetükben más terápiás lehetőség nem volt eredményes. A vérző laesio lokalizációjának preoperatív pontosítása minden esetben elengedhetetlen.<sup>11, 26</sup>



A vérző AD kezelése endoszkópos, angiográfiás vagy sebészi módszerekkel lényeges szövödményekkel járhat, és bizonyos esetekben nem képes az újvérzést megelőzni, mivel a többszörös érelváltozások mind-egyikének pontos lokalizációja és kezelése (elsősorban a vékonybél területén) nehéz lehet. Ezért egy biztonságos és költséghatékony farmakológiai készítmény megfelelő kezelés lehet, ha jelentős társbetegségek állnak fenn, és az invazívabb beavatkozások kockázata magas, illetve azokban a betegekben, akik nem reagáltak az endoszkópos beavatkozásra, vagy akiknél a vérző eltérés elhelyezkedése, illetve száma miatt az endoszkópos megoldás nem egyszerű.<sup>26</sup>

Nem specifikus kezelés a vaspótlás, a koagulációs és thrombocytaelterések rendezése, a vértranszfúzió. Az aspirin, illetve a nem szteroid gyulladásgátló szerek elhagyása javasolható aktívan vérző AD eseteiben. Ezen terápiás beavatkozások elsősorban idős betegekben lehetnek jótékonyak, mert az invazív diagnosztikus vizsgálatok kockázata ebben a betegcsoportban jelentős.<sup>25</sup>

Az irodalomban öt tanulmány áll rendelkezésre, amelyek a kombinált hormonkezelés (ösztrógen és progeszteron) hatékonyságát mérte fel vérző AD-s betegek kezelésében. Ezek közül csak egy megfelelő minőségű multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollált tanulmány, amely a betegeket etinil-ösztradiol (0,01 mg) + noretiszteron (2 mg) (1 tablettát szájon át), illetve placebo (egy tablettát szájon át) ágba sorolta. Nem volt lényeges különbség a végpontok és a lényeges nemkívánatos események előfordulása között a két csoportban az 1–3 év követési időszak alatt.<sup>15, 26</sup>

A vérzés csillapításában hatásmechanizmusuk nem pontosan ismert, vélhetően javítják az endothelialis integritást és csökkentik a vérzésidőt.

Egy kettős vak, randomizált, kontrollált tanulmány (68 beteg) eredményei alapján a placebóval összehasonlítva a hormonkezelés nem befolyásolta lényegesen az éves transzfúzióigényt (0,9 vs. 0,7 egység), az éves vérzéses epizódok számát (0,7 vs. 0,9), illetve az ismételt vérzések arányát az újvérzésmentes betegekhez viszonyítva 1, illetve 2 év követési idő alatt (69% vs. 55%, illetve 50% vs. 36%).<sup>28</sup> Elégséges adat hiányában az ösztrógen- és progeszteronkezelés jelenleg nem javasolt emésztőrendszeri AD eseteiben.<sup>26</sup>

**Thalidomid.** A thalidomid immunmoduláló, antiangiogenikus, tumorellenes és gyulladáscsökkentő tulajdonságú készítmény. Antiangiogenikus hatása a VEGF-expresszió csökkentése révén jelentkezik, így potenciális szer lehet az AD kezelésében.

Napi 100 mg 3–4 hónapon keresztül adagolva hatékonyan bizonyult az AD-eredetű visszatérő vérzések kezelésében. A VEGF-expresszió ilyen esetekben jelentősen csökkent, ennek vélhetően szerepe van a hatékonyságban. A klinikai válasz morfológiai változásokkal is együtt jár, az ismételt CE a laesiók méretbe-

li, számbeli és színintenzitásbeli csökkenését, az érkomplexumok atrophiját igazolta. Vélhetően gátolja a súlyos vérzést okozó, konvencionális kezelésre nem reagáló emésztőrendszeri AD növekedését.<sup>25</sup>

Randomizált, kontrollált tanulmányban (52 AD-s beteg) egyéves megfigyelés során a betegeket napi 100 mg orális thalidomid vagy napi 400 mg vaskezelésben részesítették 4 hónapon keresztül. A terápiás válasz (a vérzéses események előfordulásának 50%-os csökkenése) lényegesen nagyobb arányú volt a thalidomiddal kezelt csoportban (71%), mint a kontrollcsoportban (4%). A vérzés megszűnését az első csoport betegeinek 46%-ában dokumentálták, a kontrollcsoportban ez a hatás nem jelentkezett. A thalidomidkezelés csökkentette a transzfúzióra (11% vs. 48%) és a hospitalizációra szoruló betegek arányát (39% vs. 100%). A kedvezőtlen hatások is gyakoribbak voltak (71,4% vs. 33,3%), ilyen volt a gyengeség (32%), székrekedés (25%), szédülés (21%) és perifériás oedema képződése (14%). Kevésbé gyakori mellékhatás a puffadás, thrombocytopenia, leukopenia, homályos látás, szárazság, viszketés, bőrküütes, fülzúgás, fejfájás, herpes zoster, perifériás neuropathia, májkárosodás. Születési rendellenességeket is okozhat, ezért termékeny életkorban levő nők esetében nem javasolt.<sup>9, 26</sup>

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a thalidomid azon betegeknek jelenthet kezelési alternatívát, akik nem reagáltak egyéb kezelésre, vagy akik esetén más terápiás lehetőség nem választható. A mellékhatásprofilra tekintettel a javasolt maximális adag nem haladhatja meg a napi 100 mg-ot.

A lenalidomid újabb angiogenezisgátló szer, amely az előbbinél vélhetően kevésbé toxikus és jobban tolerálható. Az AD kezelésében szerepe nem pontosan ismert, ennek meghatározása prospektív, randomizált, kontrollált tanulmányokat igényel.<sup>9</sup>

**Octreotid.** A szomatostatinanalog octreotid több mechanizmussal befolyásolhatja az AD-eredetű vérzést. Ilyenek a VEGF alulszabályozása révén az angiogenezis gátlása, a vasodilatator hatású peptidek gátlása révén az érellenállás növelése, a splanchnicus véráramlás csökkentése és a thrombocytáaggregáció elősegítése. Eredményességére esettanulmányok utalnak.<sup>2, 26</sup>

A legnagyobb esetszámú közlés abból a metaanalízisből származik, amely három tanulmány összesen 62 betegnek adatait elemezte. A szerzők az újvérzés előfordulásának és a transzfúziós igénynek a csökkenését közzétették; az eredmények azonban jelentősen heterogén tanulmányokból származnak.<sup>4</sup>

Prospektív tanulmányban az octreotidkezelésben részesülők 77%, illetve 68%-ában nem jelentkezett újvérzés az 1, illetve 2 év követési idő alatt a betegek (a placebo csoportban ez az arány 55%, illetve 36% volt).<sup>28</sup>

Újabb tanulmányban az octreotid LAR hatását mérték fel 15 tartósan vérző betegben, akik többsége nem reagált megfelelően az APC-kezelésre. A vérzéses epi-



zódok számának csökkenése, a transzfúziós igény méréséklődése, a hemoglobinszint javulása igazolódott a 6 hónapig folytatott havi 20 mg im. injekció adagolását követően.<sup>3,26</sup>

Bár a rendelkezésre álló adatok korlátozottak, a kezelés költséghatékonysága és hosszú távú tolerálhatósága még nem egyértelmű, de úgy tűnik, hogy az octreotid kedvező hatású, és javasolható a visszatérően vérző AD-s betegek esetében. Invazívabb vizsgálatokra nem alkalmas betegekben, illetve azokban az esetekben javasolhatjuk, amikor a vérzésforrás nem pontosan lokalizálható a többszörös eltérések miatt. Mellékhatásai trombózis, gynaecomastia, nőgyógyászati tumorok, stroke és folyadékretenció, amelyek korlátozhatják alkalmazását. A havi egyszeri im. adagolási mód egyes betegekben kényelmes lehet, és fokozhatja a compliance-t.<sup>26</sup>

### Következtetések

Az AD az emésztőrendszer leggyakoribb érmalformációja. Idősebb betegekben fordul elő, elsősorban a coecumban és felszálló colonban helyezkedik el. A betegek többségének egynél több laesiója van a gyomor-bél rendszer egy vagy több régiójában. A klinikai megjelenés a tünetmentességtől az életet veszélyeztető súlyos vérzésig terjed. Leggyakoribb oka az enyhe, visszatérő, krónikus okkult vagy manifeszt obskúr emésztőrendszeri vérzésnek.

Az endoszkópia az elsőként választandó vizsgálati és kezelési módszer. Az APC a legköltséghatékonnyabb endoszkópos kezelési módszer. A gyógyszeres kezelés (thalidomid, octreotid) második vonalbeli kezelés lehet a betegek jól válogatott csoportjában az előny/kockázat gondos mérlegelése után.

A transzkatéteres angiográfia embolizációval súlyos vérzés eseteiben hatékony. Sebészeti beavatkozás ritkán szükséges.

### Irodalom

1. **Abi-Akar R, El-Rassi I, Karam N, Jassar Y, Slim R, Jebara V:** Treatment of Heyde's Syndrome by Aortic Valve Replacement. *Curr Cardiol Rev* 2011; **7:** 47–9.
2. **Bollinger E, Raines D, Saitta P:** Distribution of bleeding gastrointestinal angioectasias in a Western population. *World J Gastroenterol* 2012; **18:** 6235–623.
3. **Bon C, Aparicio T, Vincent M, Mavros M, Bejou B, Raynaud JJ, Zampeli E, Airinei G, Sautereau D, Benamouzig R, Michopoulos S:** Long-acting somatostatin analogues decrease blood transfusion requirements in patients with refractory gastrointestinal bleeding associated with angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **36:** 587–93.
4. **Brown C, Subramanian V, Wilcox CM, Peter S:** Somatostatin analogues in the treatment of recurrent bleeding from gastrointestinal vascular malformations: an overview and systematic review of prospective observational studies. *Dig Dis Sci* 2010; **55:** 2129–34.
5. **Diggs NG, Holub JL, Lieberman DA, Eisen GM, Strate LL:** Factors That Contribute to Blood Loss in Patients With Colonic Angiodysplasia From a Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9:** 415–420.
6. **Domagk D, Mensink P, Aktas H, Lenz P, Meister T, Luegering A, Ullerich H, Aabakken L, Heinecke A, Domschke W, Kuipers E, Bretthauer M:** Single- vs. double-balloon enteroscopy in small-bowel diagnostics: a randomized multicenter trial. *Endoscopy* 2011; **43:** 472–6.
7. **Dray X, Camus M, Coelho J, Ozenne V, Pocard M, Marteau P:** Treatment of gastrointestinal angiodysplasia and unmet needs. *Dig Liver Dis*. 2011; **43:** 515–22.
8. **Galanopoulos G:** Angiodysplastic Lesions as a Cause of Colonic Bleeding in Patients with Chronic Renal Disease: Is There an Association? *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; **23:** 925–928.
9. **Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, Liu WZ, Xu CH, Tan HH, Chen HY, Wei W, Fang JY, Xiao SD:** Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology* 2011; **141:** 1629–37.
10. **Gerson LB, Batenic MA, Newsom SL, Ross A, Semrad CE:** Long-Term Outcomes After Double-Balloon Enteroscopy for Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7:** 664–669.
11. **Gifford SM, Peck MA, Reyes AM, Lundy JB:** Methylene blue enteric mapping for intraoperative localization in obscure small bowel hemorrhage: report of a new technique and literature review: combined intraoperative methylene blue mapping and enterectomy. *J Gastrointest Surg* 2012; **16:** 2177–81.
12. **Godeschalk MF, Mensink PB, van Buuren HR, Kuipers EJ:** Primary balloon-assisted enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding: findings and outcome of therapy. *J Clin Gastroenterol* 2010; **44:** e195–200.
13. **Hadithi M, Heine GD, Jacobs MA, van Bodegraven AA, Mulder CJ:** A prospective study comparing video capsule endoscopy with doubleballoon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006; **101:** 52–7.
14. **Huprich JE, Barlow JM, Hansel SL, Alexander JA, Fidler JL:** Multiphase CT Enterography Evaluation of Small-Bowel Vascular Lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; **201:** 65–72.
15. **Junquera F, Feu F, Papo M, Videla S, Armengol JR, Bordas JM, Saperas E, Piqué JM, Malagelada JR:** A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology* 2001; **121:** 1073–9.
16. **Karagiannis S, Goulas S, Kosmadakis G, Galanis P, Arvanitis D, Boletis J, Georgiou E, Mavrogiannis C:** Wireless capsule endoscopy in the investigation of patients with chronic renal failure and obscure gastrointestinal bleeding (preliminary data). *World J Gastroenterol* 2006; **12:** 5182–5.
17. **Kaw D:** Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; **19:** 317–22.
18. **Koh SJ, Im JP, Kim JW, Kim BG, Lee KL, Kim SG, Kim JS, Jung HC:** Long-term outcome in patients with obscure gastrointestinal bleeding after negative capsule endoscopy. *World J Gastroenterol* 2013 March 14; **19:** 1632–1638.
19. **Lecleire S, Iwanicki-Caron I, Di-Fiore A, Elie C, Alhameedi R, Ramirez S, Hervé S, Ben-Soussan E, Ducrotté P,**



- Antonietti M:** Yield and impact of emergency capsule enteroscopy in severe obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2012; **44**: 337–42.
20. **Lee TY, Yeh HZ, Yang SS, Chang CS:** Successful application of haemoclips plus argon plasma coagulation for angioectasia bleeding with underlying arteriovenous malformation in the colon. *Colorectal Dis* 2009; **12**: e180–1.
21. **Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS:** Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2010; **71**: 280–6.
22. **Matsumoto T, Moriyama T, Esaki M, Nakamura S, Iida M:** Performance of antegrade double-balloon enteroscopy: comparison with push enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2005; **62**: 392–8.
23. **May A, Manner H, Aschmoneit I, Ell C:** Prospective, cross-over, singlecenter trial comparing oral doubleballoon enteroscopy and oral spiral enteroscopy in patients with suspected small-bowel vascular malformations. *Endoscopy* 2011; **43**: 477–83.
24. **Olmos JA, Marcolongo M, Pogorelsky V, Herrera L, Tobal F, Dávalos JR:** Long-term outcome of argon plasma ablation therapy for bleeding in 100 consecutive patients with colonic angiodysplasia. *Dis Colon Rectum* 2006; **49**: 1507–16.
25. **Regula J, Wronska E, Pachlewski J:** Vascular lesions of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; **22**: 313–328.
26. **Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K:** Review article: gastrointestinal angiodysplasia – pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; **39**: 15–34.
27. **Suh SW, Choi YS, Kim H, Kim BG:** Small bowel ischemia after angiographic embolization for angiodysplasia of lower gastrointestinal tract: The case for conservative management. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011; **35**: 819–22.
28. **Swanson E, Mahgoub A, MacDonald R, Shaukat A:** Medical and Endoscopic Therapies for Angiodysplasia and Gastric Antral Vascular Ectasia: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; **12**: 571–582.
29. **Teshima CW:** Small bowel endoscopy for obscure GI bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; **26**: 247–261.
30. **Walker TG:** Acute gastrointestinal hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol* 2009; **12**: 80–91.

Levelezési cím: Dr. Székely Hajnal  
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi u 46.  
 e-mail: szhajni75@yahoo.com



**Organizers:**



Semmelweis University,  
Department of Pharmaceutics  
Budapest, HU



Hungarian Academy of Sciences,  
Committee on Pharmaceutical Sciences,  
Working Committee on Separation Sciences  
Budapest, HU



Hungarian Society for  
Pharmaceutical Sciences  
Budapest, HU



American Association of  
Pharmaceutical Scientists  
Arlington, VA, US



International Pharmaceutical Federation  
Hague, NL



European Federation for  
Pharmaceutical Sciences  
Stockholm, SE

**Workshop Co-Chairs:**

Prof. Imre Klebovich, Budapest, HU  
klebovich.imre@pharma.semmelweis-univ.hu  
Prof. Vinod P. Shah, North Potomac, MD, US  
dr.vpshah@comcast.net

**Scientific Advisory Board:**

Surendra K. Bansal, New York, NY, US  
Leslie Z. Benet, San Francisco, CA, US  
Henning H. Blume, Oberursel, DE  
Daan J. A. Crommelin, Utrecht, NL  
László Endrény, Toronto, ON, CA  
A. Atilla Hincal, Ankara, TR  
Imre Klebovich, Budapest, HU  
Panos Macheras, Athens, GR  
Stefan Mühlebach, Glattbrugg, Basel, CH  
Tamás L. Paál, Budapest, Szeged, HU  
Pat J. Sandra, Ghent, BE  
Vinod P. Shah, North Potomac, MD, US  
Sven Stegemann, Graz, Bornem, AT, BE  
Peep Veski, Tartu, EE

**Local Organizing Committee:**

Imre Klebovich (Chair), Budapest  
István Antal, Budapest  
György Bagdy, Budapest  
István Greiner, Budapest  
Lajos Hegedűs, Gödöllő  
Tamás Janáky, Szeged  
Hedvig Juhász, Budapest  
Lajos Szente, Budapest  
Imre Szentpéteri, Budapest  
Éva Szókö, Budapest  
András Telekes, Budapest  
György Thaler, Budapest  
László Tóthfalusi, Budapest  
Romána Zelkó, Budapest

**Workshop Secretariat:**

Diamond Congress Ltd. Attila Varga H-1255 Budapest, P.O. Box 48, Hungary  
Phone: +36 1 225 0210 Fax: +36 1 201 2680 E-mail: diamond@diamond-congress.hu  
www.sracd2014.hu

# International Symposium on Scientific and Regulatory Advances in Complex Drugs

Budapest, Hungary, October 27–28, 2014



Budapest, 2014. augusztus 30.

## Igen Tisztelt Kollégák!

A Szervezőbizottság nevében örömmel és tisztelettel hívjuk a **2014. október 27-28.** között, Európában először megrendezésre kerülő, egyedülálló nemzetközi gyógyszerkutató konferenciára, az **International Symposium on Scientific and Regulatory Advances in Complex Drugs** rendezvényünkre (SRACD 2014).

A Szimpózium rendkívüli találkozási lehetőséget biztosít a résztvevők számára az originális és generikus/bioszimiláris gyógyszerfejlesztés Európából és a tengerentúlról érkező vezető kutatóival. Az átfogó előadások felölelik a különböző típusú bioszimiláris, bioekvivalencia-, bioanalitikai, gyógyszer technológiai, speciális formulációs vizsgálatok új lehetőségeit és előírásait, valamint a biológiai és nem-biológiai komplex gyógyszerek vizsgálati követelményeit is; külön hangsúlyt kapnak mindezek hatósági és klinikai szempontjai.

Amint azt a mellékelt First Circular/Első Értesítő is bizonyítja, a Szervezőbizottság szándéka az volt, hogy átfogó képet adjon e multidiszciplináris terület jelenéről és várható dinamikus fejlődéséről.

A tudományos rendezvényen a szakterület hazai és nemzetközi kiállítói és CRO-i is képviseltetik magukat.

A Szimpózium kiemelkedő tudományos programjához a **Hotel Danubius Health Spa Resort Margitsziget\*\*\*\*Superior** biztosít méltó helyszínt, ahol várhatóan több kontinensről érkeznek résztvevők. A First Circularban meghirdetett tudományos témakörökben **poszterbemutatói lehetőségre is mód nyílik.**

Abban a reményben várjuk regisztrációjukat, hogy a Szimpózium szakmai és társasági programja minden elvárásuknak meg tud felelni.

A Szimpózium kedvezményes részvételi díja magyar résztvevők számára 2014. szeptember 30-ig történő befizetéssel: **55 000 Ft +ÁFA.**  
2014. október 1. után történő befizetések esetén a részvételi díj: **61 000 Ft +ÁFA.**

A részvételi díj tartalmazza:

- a tudományos előadások és poszterszekciók látogatását,
- a kiállítás megtekintését,
- a Szimpózium nyomtatott anyagát,
- a konferenciatáskát,
- a hangversenyt és a bankettet,
- a kávészüneteket és az ebédeket.

A rendezvény pontszerző **továbbképzésként akkreditált az OFTEX és GYOFTEX portálokon.** Gyógyszerészek és orvosok számára a megszerezhető „Szabadon választható” típusú továbbképzési pontszám: **32.**

A Szervezőbizottság nevében sok szeretettel várjuk jelentkezésüket.

Prof. Klebovich Imre

Prof. Vinod P. Shah

a Szimpózium társelnöke



# A FOGAZOTT POLYPUSOK JELENTŐSÉGE A VASTAGBÉLRÁK KIALAKULÁSÁBAN

Dr. Patai Árpád V.<sup>(1)</sup>, Dr. Micsik Tamás<sup>(2)</sup>, Dr. Péter Zoltán<sup>(1)</sup>, Horváth Réka<sup>(1)</sup>, Dr. Molnár Béla<sup>(1, 3)</sup>,  
Dr. Tulassay Zsolt<sup>(1, 3)</sup>

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

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

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

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A fogazott polypusok az utóbbi években kerültek a gasztroenterológusok és a patológusok érdeklődésének középpontjába. A korábbi szemlélettel ellentétben ma már egyértelműen elfogadott, hogy a fogazott polypusokból vastagbélrák alakulhat ki. Az elsősorban a vastagbél jobb oldalán, gyakran redőleken, redők mögött megbújó, nyákkal fedett, jellegtelen, a hyperplasticus polypusokkal könnyen összetéveszthető, úgynevezett sessilis fogazott adenomákból (serrated sessile adenoma, SSA) az eddig ismert útvonaltól eltérően, annál gyorsabban klinikailag és molekulárisan eltérő vastagbélrák alakulhat ki. Bár ez a vastagbélrák altípus az összes eset mindössze 10–20%-át teszi ki, a negatív kolonoszkópiát követően kialakuló intervallumrákok jelentős részét képezi, ezért rákelőző állapotának, a fogazott polypusoknak ismerete az emésztőrendszerrel foglalkozó orvosok számára elengedhetetlen.

**Kulcsszavak:** fogazott polypusok, sessilis fogazott adenoma, SSA, hyperplasticus polypus, DNS-metiláció

PATAI ÁV, MICSIK T, PÉTER Z, HORVÁTH R, MOLNÁR B, TULASSAY Z: THE SIGNIFICANCE OF SERRATED POLYPS IN COLORECTAL CARCINOGENESIS

**SUMMARY:** Serrated polyps have been an area of intense focus for gastroenterologists and pathologists over the past several years. Contrary to what was thought before, it is widely accepted that these polyps can be precursors of colorectal cancer. Sessile serrated adenomas (SSA) are predominantly located in the proximal, dark side of the colon, covered with mucus cap, hidden behind or camouflaged as a prominent fold and can be easily misdiagnosed as hyperplastic polyps. These pale, featureless lesions give rise through an alternative, faster pathway to a clinically and molecularly different colorectal cancer. Although this special subtype accounts only for 10%–20% of colorectal cancers, but for a significant proportion of interval colorectal cancers, therefore the knowledge of its precursor serrated polyps is essential for gastroenterologists and pathologists.

**Keywords:** serrated polyps, sessile serrated adenoma, SSA, hyperplastic polyp, DNA methylation

Magy Belorv Arch 2014; 67: 225–233.

Az elmúlt évtizedekben zajló intenzív kutatás egyértelműen bebizonyította, hogy a vastagbélrák nem egységes betegség, hanem különböző molekuláris háttérrel, klinikopatológiai eltérésekkel jellemezhető altípusok összessége. Az immár két és fél évtizede, Vogelstein és munkatársai által leírt, azóta dogmává merevedett, a többlépcsős daganatképződés prototípusának tekintett adenoma-carcinoma modell értelmében az adenomatus polypusok a vastagbélrák kizárólagos rákelőző állapotai voltak.<sup>63</sup> Az elsősorban a distalis, bal oldali vastagbélfélben gyakran előforduló hyperplasticus polypusokat (HP) néhány, akkoriban eretneknek számító vélemény<sup>9, 18</sup> ellenére a közelmúltig banális, onkológiai szempontból ártalmatlan eltéréseknek tartották. Az utóbbi évtizedben logaritmikusan növekvő számú viz-

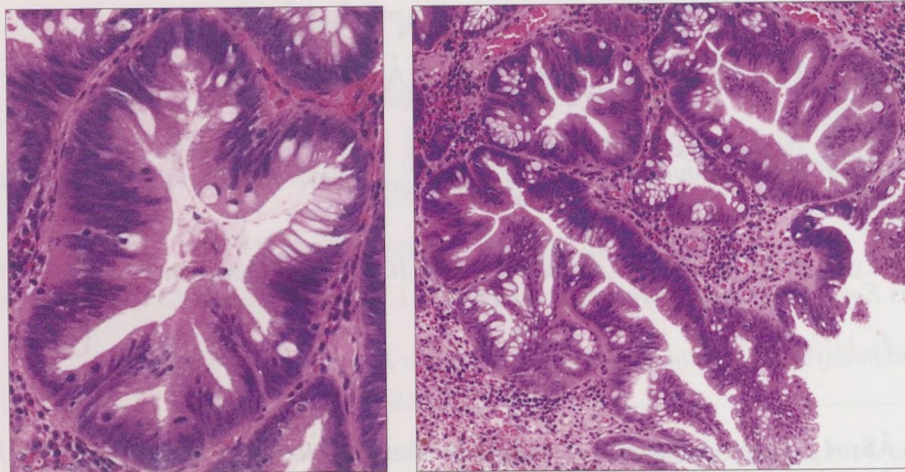
gálat azonban egyértelműen bebizonyította, hogy a „fogazott polypusok” gyűjtőnév alatt összefoglalt eltérésekből vastagbélrák alakulhat ki.<sup>51, 65</sup>

Jelen munkánk a témában 2013-ban, a World Journal of Gastroenterology hasábjain, majd később könyvfejezet<sup>43</sup> formájában is megjelent, munkacsoportunk által jegyzett részletes szerkesztőségi összefoglaló közlemény<sup>42</sup> rövidített, aktualizált, magyar nyelvű változata.

## A fogazott polypusok osztályozása

A fogazott polypus kifejezés a WHO jelenlegi beosztása<sup>52</sup> szerint három entitást foglal magába: 1. a hyperplasticus polypusokat, 2. a hagyományos fogazott ade-





1. ábra. A fogazott polypusok jellegzetes szövettani képe

Keresztmetszeti képen csillag alakú, hosszsmetszeti képen jellegzetes fűrészfogszerű (serrated, serratiós) kép

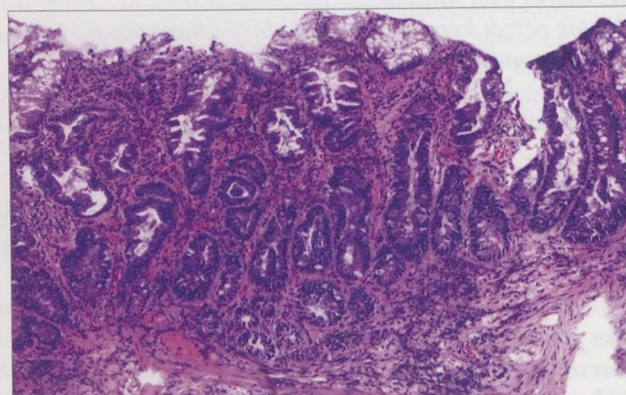
nomákat (traditional serrated adenoma, TSA), valamint 3. a sessilis fogazott adenomákat (sessile serrated adenoma, SSA).

A fogazott polypusok általános szövettani jellemzője a cryptaepithelium inversiója,<sup>34, 51</sup> amely hosszsmetszeti képen jellegzetes fűrészfogszerű, keresztmetszeti képen csillag alakú képet mutat (1. ábra). Molekuláris hátterének a *BRAF* vagy *KRAS* mutáció által indukált MAPK-ERK útvonal által okozott csökkent apoptózist tartják, amely a sejtek felhalmozódásához, jellegzetes fűrészfogmintázat kialakulásához vezet.<sup>6, 8, 14, 56</sup>

### Hyperplasticus polypusok

A hyperplasticus polypusok (HP) a leggyakoribb (80–90%) és a legjobban jellemzett fogazott polypusok, amelyek túlnyomóan a sigmában és a rectumban fordulnak elő. A nyálkahártyából alig emelkednek ki, 5 mm-nél általában kisebb átmérőjűek. Szövettanilag megnyúlt crypták jellemzőek, amelyek a lamina muscularis mucosánál, a bázisokon szűkek, a fogazottság csak a felszín felé, az epithelium felső harmadára korlátozódik, citológiai dysplasia nem fordul elő (2. ábra).<sup>2</sup> A proliferatív zóna kiszélesedhet, de a bazális réteget nem haladja meg. A sejtmagok kicsik, egyformák, bazálisan helyezkednek el, a citoplazma eozinofil. Ha a felszíni epithelium nem elérhető a szövettani vizsgálatkor, akkor a megvastagodott bazális membrán és a mucosába benyúló simaizomnyúlványok („fésűszerű” rajzolat) segíthetnek a helyes diagnózis felállításában.<sup>59</sup>

A HP-k általában az ötödik, hatodik évtizedben, az adenomatosus polypusoknál egy évtizeddel korábban fordulnak elő.<sup>33</sup> Kockázati tényezők közé a dohányzás, az alkoholfogyasztás, az elhízás és az alacsony folsavbevitel tartozik,<sup>22, 33</sup> míg a rendszeres nem szteroid gyulladásgátló szedés, a hormonpótló kezelés és a magas kalciumbevitel csökkenti a kialakulás kockázatát.<sup>33</sup>



2. ábra. Hyperplasticus polypus jellegzetes szövettani képe

Jellemzőek a megnyúlt crypták, amelyek a lamina muscularis mucosánál, a bázisokon szűkek, de a felszín felé fogazottá válnak. Ez a fogazottság a crypták felső harmadára korlátozódik. Citológiai atypia nem jellemző, pseudostratificatio előfordulhat

A hyperplasticus polypusokat mucintartalmuk alapján *Torlakovic* és munkatársai három kategóriába, úgy mint microvesicularis hyperplasticus (MVHP), kehelysejtben gazdag (goblet cell-rich, GCHP), valamint mucinszegény (MPHP) alcsoportba sorolták.<sup>59</sup> Mivel ezen elkülönítés klinikai jelentősége egyelőre kérdéses, jelen munkánkban ezzel tovább nem foglalkozunk, a részleteket illetően utalunk összefoglaló közleményünkre.<sup>42</sup> Kiemelendő azonban, hogy a microvesicularis altípus molekuláris mintázata (80%-ban *BRAF* V600E mutációt<sup>35</sup> tartalmaz) alapján az SSA, a kehelysejtben gazdag altípus szintén molekuláris hasonlóság (*KRAS* mutáció<sup>35, 53</sup>) alapján a TSA megelőző állapotának tekinthető.<sup>16</sup>



## Fogazott adenomák

A fogazott adenoma kifejezést Longacre és Fenoglio-Preiser használták először 1990-ben megjelent úttörő munkájukban,<sup>29</sup> amelyben 18 000 vastagbélpolypus retrospektív elemzésekor 110 (0,6%) fogazott adenomát azonosítottak. 2003-ban Torlakovic és munkatársai a fogazott polypusokon belül két alcsoportot határoztak meg.<sup>59</sup> Az eredetileg leírt fogazott adenomát hagyományos fogazott adenomának (traditional serrated adenoma, TSA) nevezték el, és bevezették a sessilis fogazott adenoma (sessile serrated adenoma, SSA) kategóriát olyan fogazott polypusokra, amelyekben citológiai dysplasia nem volt azonosítható. A dysplasia hiánya miatt az elnevezést sokszor kritika éri, hiszen az adenoma *per definitionem* dysplasiát kell, hogy tartalmazzon (low-grade vagy high-grade dysplasia). Emiatt egyes szerzők a sessilis fogazott laesio (SSL) vagy polypus (SSP) kifejezést javasolják, amely azonban a gyakorlatban nem terjedt el, ezért jelen közleményünkben a sessilis fogazott adenoma elnevezést alkalmaztuk.

### Sessilis fogazott adenoma (sessile serrated adenoma, SSA)

A sessilis fogazott adenoma (SSA) a második leggya-

koribb fogazott polypus, az összes fogazott polypus 20%-át teszi ki,<sup>2, 10, 59</sup> bár az újabb vizsgálatok mérsékeltebb prevalenciáról (3–8%) számolnak be.<sup>15, 55</sup> Saját kezdetleges vizsgálataink alapján magyarországi előfordulásuk ennél lényegesen ritkább.<sup>40</sup> Bár az SSA elsősorban a jobb oldali vastagbélfélben fordul elő, újabb megfigyelések szerint számuk a bal oldalon is jelentős.<sup>13</sup> Kockázati tényezők között a dohányzás, az 50 év feletti kor és az aszpirinszedés hiánya szerepel.<sup>4</sup> Mint már említettük, 2003 előtt a fogazott adenomákat a hyperplasticus polypusok közé sorolták be.<sup>7</sup> Egy közelmúltban közölt tanulmányban a hyperplasticus polypusokat az új WHO osztályozás<sup>52</sup> alapján retrospektív módon újvizsgálták, és jelentős részüket (különösen a proximális vastagbélben elhelyezkedő, 5 mm-nél nagyobbakat) SSA kategóriába sorolták át.<sup>8</sup> Ezek alapján belátható, hogy a HP és az SSA makroszkópos és mikroszkópos elkülönítése nehéz feladat. A három altípus közötti főbb hasonlóságokat és különbségeket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

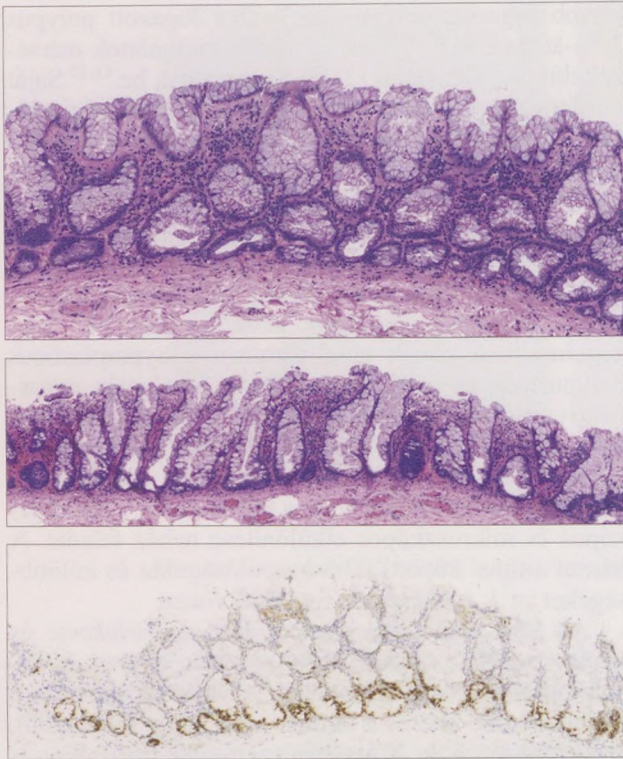
Az SSA első mikroszkópos leírása Torlakovic és Snover nevéhez fűződik 1996-ból,<sup>60</sup> de ez csak 2003-ban lett általánosan elfogadott.<sup>10, 59</sup> Mikroszkóposan a legjellemzőbb eltérés a lamina muscularis felé táguló, azon fordított T, L, V alakban szétterülő, bázisaikon is érett kehelysejteket tartalmazó crypták (3. ábra). Néha

1. táblázat. A fogazott polypusok legfontosabb jellemzői<sup>42</sup>

	Sessilis fogazott adenoma (SSA)	Tradicionális fogazott adenoma (TSA)	Hyperplasticus polypusok (HP)
Elhelyezkedés	jobb oldal	bal oldal	bal oldal
Makroszkópos jellemzők	sessilis, lapos, nyálkával fedett, homályos határ	pedunkulált	lapos
Szín	normochrom, fakó	vöröses	fakó
Méret	>5 mm	>5 mm	<5 mm
Molekuláris jellemzők	<i>BRAF</i> -mutáció	<i>KRAS</i> -mutáció	vegyes
Szövettani jellemzők	tágult, elágazó (fordított T és L alakú) fogazott crypták a mucosa alsó harmadában	megnyúlt fogazott crypták, eozinofil citoplazma, filiformis jellegű magok	fogazottság a felső harmadban
Pit pattern	nyitott típus (II-O típus)	páfrány vagy toboz alakú	csillag alakú (II. típus)
Feltételezett megelőző állapot	MVHP	GCHP	ACF
Malignus elfajulás valószínűsége	+++	++	-
DNS-metiláció foka	magas (CIMP-H)	alacsony (CIMP-L)	
MSI-státusz	MSI-H vagy MSS	MSI-L vagy MSS	MSS
Nemi előfordulás	női dominancia	férfi dominancia	férfi dominancia
Dysplasia	-	+	-
Ektópiás crypta	-	+	-

MVHP: microvesicularis hyperplasticus polypus; GCHP: kehelysejtben gazdag hyperplasticus polypus; ACF: aberrans crypta fókusz; MSI: mikroszatellita instabilitás; MSI-H: nagyfokú MSI, MSI-L: alacsony fokú MSI; MSS: mikroszatellita stabil





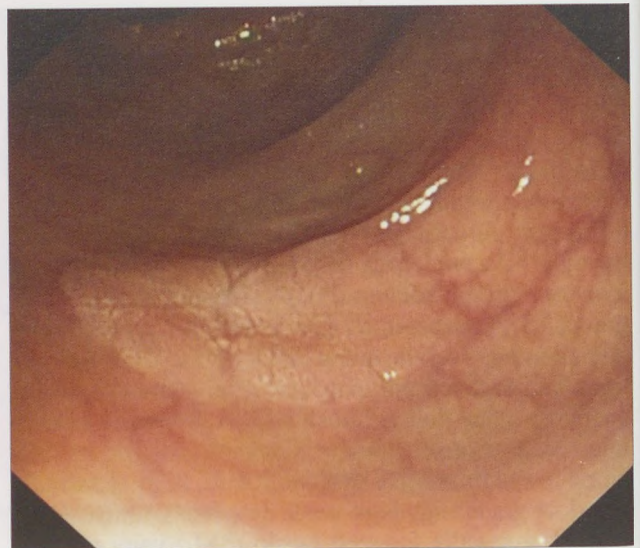
3. ábra. SSA szövettani jellemzői

A lamina muscularis felé táguló, azon fordított T, L, V alakban szétterülő, bázisikon is érett kehelysejteket tartalmazó crypták (felső képek). A proliferációs zóna kiszélesedik (ki-67 immunhisztokémiai festés, alsó kép)

a lamina muscularis alatt invertált crypták (pseudoinvasio) jelenhetnek meg.<sup>2, 30</sup>

Makroszkóposan az SSA lapos, néha a nyálkahártyából kissé kiemelkedő, általában 5 mm-nél nagyobb, szabálytalan szélű, normochrom laesio, amelyet az esetek több mint felében sárgás nyálkasapka fed („tojásleves jel”).<sup>16, 30, 54</sup> A felszíne sima vagy granuláris, néha egy vaskosabb nyálkahártyaredőt utánozhat, gyakran redők mögött helyezkedik el.<sup>16</sup> Mindezek miatt hagyományos, fehér fényű endoszkópiával (4. ábra) felismerésük nehéz, ezért a modernebb endoszkópos eljárások (kromoendoszkópia, virtuális kromoendoszkópia (NBI, FICE, i-SCAN), autofluoreszcencia stb.) szerepét is intenzíven vizsgálják ebben a témakörben.<sup>3</sup> Ezek közül most helyhiány miatt csak japán szerzők úttörő munkáját idézzük, ahol nagyító endoszkópiával egy új „pit pattern”-t (II-O típus) azonosítottak, amelynek segítségével 97%-os specificitás mellett, 65%-os szenzitivitással sikerült az SSA-t felismerni, azt a hyperplasticus polypusoktól (II. típus) elkülöníteni.<sup>24</sup>

Bár jelen közleményünknek nem célja az egyre bővülő molekuláris eltérések részletes ismertetése, megemlítendő, hogy az SSA bizonyos gének DNS-metilációjának<sup>41, 50</sup> hatására dysplasián keresztül egy speciális (CIMP-H, nagyfokú metilációval rendelkező) vastag-



4. ábra. Az SSA jellegzetes endoszkópos képe

A nyálkahártyából alig kiemelkedő, lapos, 5 mm-nél nagyobb, normochrom laesio. Jellemző még a nyálkasapka („mucus cap”, „tojásleves jel”) jelenléte is, amely azonban az érélyes előkészítés következményeként lesodródhat

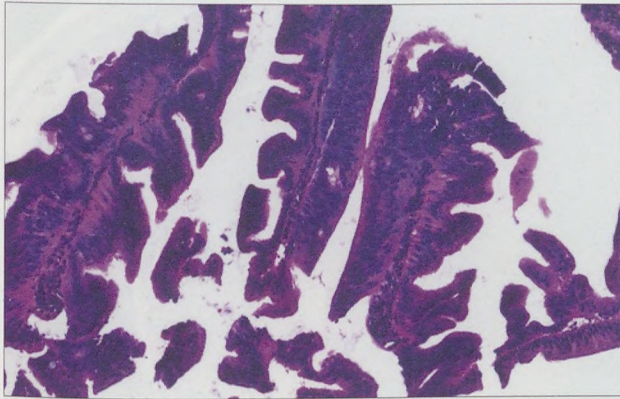
béldaganattá progrediálhat. Feltételezik, hogy a progresszió gyorsabb, mint a hagyományos útvonalon,<sup>49</sup> ezt részben a molekuláris háttérrel, részben klinikai megfigyelésekkel magyarázzák. Egy sokat idézett esettanulmányban egy nem kezelt SSA-ból 8 hónap múlva korai, invazív rák alakult ki.<sup>36</sup> Részben a fentiekkel is magyarázható, hogy a negatív kolonoszkópiák után felfedezett, úgynevezett intervallumrákok között e molekuláris altípus előfordulása a leggyakoribb.<sup>1</sup>

#### Hagyományos fogazott adenoma (TSA)

A hagyományos fogazott adenoma a legritkább fogazott polypus, az összes polypus kevesebb, mint 1%-a.<sup>18</sup> Elsősorban a bal oldali, distalis vastagbélben fordul elő, makroszkóposan a hagyományos adenomákra emlékeztet, gyakran nyeles, polypoid. Mindig tartalmaz citológiai dysplasiát (90%-ban low-grade és 10%-ban high-grade),<sup>2</sup> szintén vastagbél-daganattá alakulhat, bár ez az útvonal kevésbé ismert. Szövettanilag a megnyúlt crypták fogazottá válnak, azokban eozinofil citoplazma mellett, a sejt közepén elhelyezkedő filiformis jellegű magok jelennek meg, amelyek néhol pseudostratifikációt is mutatnak (5. ábra). A komplex, fogazott struktúra ektópiás cryptákból alakul ki. Ez az ektópiás crypta képződés (ectopic crypt formation, ECF) pathognomicus szövettani jel.<sup>58</sup>

A TSA egyéb kevésbé agresszív altípusa a filiformis fogazott adenoma, amely morfológiailag sokban hasonlít a TSA-ra,<sup>64</sup> de elsősorban vékony, megnyúlt, filiformis nyúlványokból áll, amelyben fogazott területek fordulnak elő.<sup>11</sup>





5. ábra. TSA jellegzetes szövettani képe

A megnyúlt, fogazottá váló cryptákban eozinofil citoplazma mellett, a sejt közepén elhelyezkedő filiformis jellegű magok jelennek meg, amelyek néhol pszeudostratifikációt is mutatnak. A komplex, fogazott struktúra az ektópiás cryptákból alakul ki. Ez az ektópiás crypta képződés (ectopic crypt formation, ECF) a TSA pathognomicus szövettani jele

#### Kevert polypusok (mixed polyps)

A kevert polypusok olyan fogazott polypusok, amelyek hagyományos adenomára jellemző szövetrészeket is tartalmaznak. Egyes feltételezések szerint a két polypus összeolvadásából alakulnak ki,<sup>20</sup> és a carcinogenesis során az SSA-t követően fejlődnek ki. A szakértők nem javasolják az elnevezés használatát, mert véleményük szerint az nem fejezi ki kellőképpen az elváltozás preinvaszív jellegét.<sup>2</sup> Ugyanakkor a „kevert polypus” a mindennapi gyakorlatban gyakran használt kifejezés, ezért a szakértők a kifejezés használata esetén az összetevők felsorolását javasolják (pl. TSA és hagyományos adenoma stb).<sup>2</sup>

#### Fogazott adenocarcinoma

A fogazott polypusokra morfológiailag és immunhisztokémiailag hasonló vastagbélrák altípusra a fogazott adenocarcinoma (serrated adenocarcinoma, SAC) kifejezést Jass és Smith javasolta 1992-ben.<sup>19</sup> A fogazott adenomák és a SAC kapcsolatát *Mäkinen* és munkatársai később megerősítették,<sup>19</sup> majd részletes szövettani jellemzés<sup>62</sup> alapján három altípust különítettek el.<sup>2</sup> Mivel ezen három altípus leírása a kórszövettani gyakorlatban nem terjedt el, ezért ennek részletezésére nem térünk ki, részleteket illetően az eredeti<sup>2, 62</sup> és összefoglaló közleményünkre utalunk.<sup>42</sup>

A SAC leggyakrabban a coecumban (52%) és a rectumban (33%) fordul elő.<sup>31</sup> Becslések szerint a proximális vastagbélrákok 16%-a, míg a distális vastagbélrákok mindössze 6%-a sorolható ebbe a csoportba.<sup>62</sup> Feltételezések szerint a proximális SAC az SSA-ból, míg a distális a TSA-ból fejlődik ki.<sup>38</sup> Míg a fogazott adenomák férfiakban gyakoribbak, addig a SAC nők-

ben majdnem kétszer (1,9 : 1) olyan gyakori, mint férfiakban.<sup>62</sup> Az idős nőkben való nagyobb malignizálódási kockázatot a posztmenopauzális ösztrogénhiánnyal és az alacsonyabb folsavszintekkel hozták összefüggésbe.<sup>30</sup> A hyperplasticus polypusokhoz és az SSA-hoz hasonlóan a dohányzás a vastagbélrák-altípusok közül csak ennek kockázati tényezője,<sup>27, 46</sup> ami az útvonal folytonosságát tovább erősíti.

A SAC prognózisa nagyban függ a molekuláris mintázattól. Ennek megértése céljából megemlítjük, hogy a SAC fő molekuláris jellemzője a nagyfokú metilált gén jelenléte (CpG island methylator phenotype high, CIMP-H).<sup>42</sup> Saját vizsgálataink alapján a DNS-metiláció<sup>41, 50</sup> a hagyományos Vogelstein-féle útvonalon is gyakran előfordul,<sup>39</sup> akár szenzitív biomarkerként is használható, amely sérumból is érzékenyen képes a vastagbélrák korai stádiumainak kimutatására.<sup>61</sup> A SAC e jellegzetes molekuláris típusa (CIMP-H) gyakran társul mikroszatellita instabilitással (MSI-H), de enélkül is előfordulhat, ilyenkor mikroszatellita stabilnak (MSS) nevezzük. Az MSI és MSS daganatok túlélése között minden stádiumban különbség mutatható ki az MSI daganatok javára.<sup>47</sup> Ez II-es stádiumú (az izomréteget elérő, de nyirokcsomóáttétellel még nem rendelkező) vastagbélrákok között olyan jelentős,<sup>32</sup> hogy MSI-H megléte esetén egyes nagytekintélyű szakértők nem javasolnak kemoterápiát a sebészeti kezelés mellé.<sup>23</sup> Ezek alapján az MSI-H vastagbélrák egyértelműen a legjobb prognózisú vastagbélráknak számít,<sup>47</sup> míg a *BRAF*-mutált, MSS rákok prognózisa a legrosszabb.<sup>48, 37</sup> Saját vizsgálataink alapján úgy tűnik, hogy a jó prognózisú, CIMP-H, MSI-H vastagbélrák előfordulása hazánkban ritka.<sup>38</sup>

#### Fogazott polyposis szindróma

A korábban hyperplasticus polyposis szindrómának nevezett, ma fogazott polyposis szindrómaként (serrated polyposis syndrome, SPS) ismert ritka intestinalis polyposis szindrómát *Goldman* és munkatársai írták le először 1970-ben.<sup>9</sup> A WHO 2010-ben az alábbi diagnosztikus kritériumokat<sup>52</sup> fogadta el:

- (1) legalább öt darab, a sigmától proximálisan elhelyezkedő fogazott polypus, amelyből legalább kettő 10 mm-nél nagyobb átmérőjű,
- (2) a sigmától proximálisan elhelyezkedő, bármennyi fogazott polypus jelenléte SPS-ben szenvedő beteg elsőfokú rokonánál,
- (3) 20-nál több fogazott polypus bárhol a vastagbélben (de nem mind a rectumban).

Bár először a fogazott polypusok rosszindulatú elfajulásának lehetőségét SPS-ben írták le, az SPS még mindig a legritkábban diagnosztizált, legkevésbé ismert polyposis szindrómának számít. Ez részben ritkaságának (1 eset/3000),<sup>28</sup> részben változatos fenotípusának köszönhető.<sup>21, 45</sup> Egyes megfigyelések szerint az



SPS bizonyos vastagbélben kívüli daganatok kialakulására is fokozott kockázatot jelenthet.<sup>17</sup>

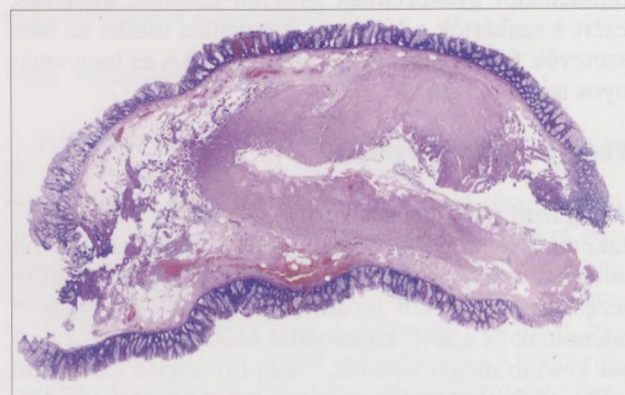
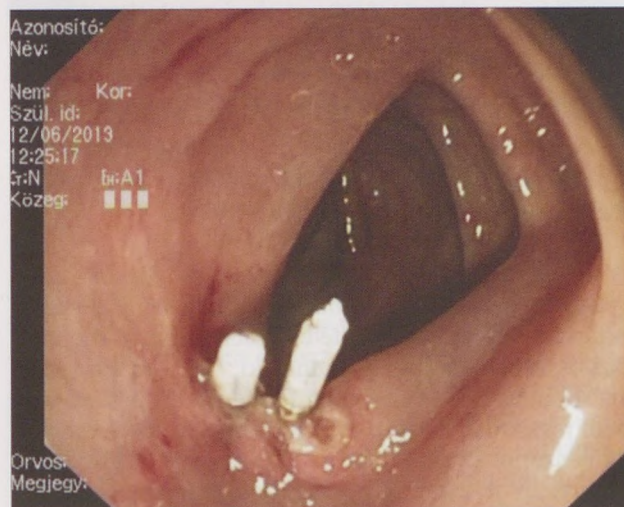
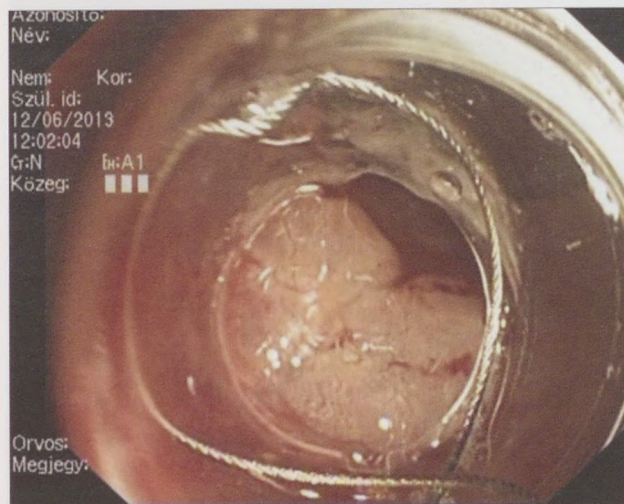
## Kezelés

Mivel a fogazott polypusok döntő többsége rosszindulatúvá alakul, eltávolításuk mindenképpen szükséges. A kórlefolyásról eddig keveset tudunk, csak kis elemszámú, retrospektív esettanulmányok állnak rendelkezésünkre.<sup>57</sup> A TSA endoszkópos kezelése, a hagyományos adenomákhoz való hasonlósága miatt azokkal megegyezik, ezért erre külön nem térünk ki. Laposáguk miatt az SSA eltávolítására az endoszkópos mucosareszekció (EMR) a választandó eljárás (6. ábra).<sup>7</sup> Kromoendoszkópos festék alkalmazása segíthet a laesio határainak kiemelésében, ezáltal pontosabb, *in toto* eltávolítást tehet lehetővé.<sup>7, 16</sup> Érdeemes megjegyezni, hogy mivel az SSA elsősorban a vékony falú, jobb oldali, proximális vastagbélben helyezkedik el, ezért az itt elvégzett mucosareszekció a szövödmények (vérzés, perforáció, inkomplett reszekció) miatt fokozott figyelmet igényel. Az esetleges perforáció megelőzésére, kezelésére klipek (6. ábra) felhelyezését, vérzescsillapításra, esetleges visszamaradt kóros szövet eltávolítására argonplazma-koaguláció alkalmazását javasolják.<sup>5, 7</sup> Ha endoszkópos kezelés nem kivitelezhető, akkor szegmentális colectomia javasolt.<sup>25</sup>

Az eltávolított polypusok utánkövetésére az elmúlt években mind európai<sup>12</sup>, mind amerikai<sup>26</sup> irányelvet is kidolgoztak. Az európai irányelv a 10 mm-nél kisebb, dysplasiát nem tartalmazó fogazott polypusokat kis kockázatúnak minősíti, és 5 éves, míg nagy kockázatú (10 mm-nél nagyobb, dysplasiát tartalmazó) fogazott polypusok esetén 3 éves surveillance-t javasolt. A téma nemzetközileg elismert endoszkópos szakértője, Douglas Rex által vezetett szakértői csoport 2012-ben részletesebb konszenzus ajánlást tett közzé,<sup>44</sup> amelyet részletesen a 2. táblázatban ismertetünk.

## Következtetések

Mai elképzelések szerint a vastagbél-daganatok 10–20%-a fogazott polypusokból alakul ki. Az elmúlt két évtizedben felhalmozódott tudás alapján kijelenthető, hogy a fogazott polypusok az eddig ismerttől eltérő molekuláris útvonalon fejlődnek ki, amely által a vastagbél-daganatok egy klinikailag is eltérő módon viselkedő csoportját alkotják. A legnagyobb diagnosztikai kihívást mind endoszkópos, mind patológiai szempontból a hyperplasticus polypus SSA-tól való elkülönítése jelenti. Kezdeti vizsgálataink alapján hazánkban mind a fogazott polypusok, mind az ebből kialakuló vastagbél-daganat előfordulása ritka. Keveset tudunk még e polypusok természetes kórlefolyásáról, ennek megismerése és az optimális kezelés meghatározása céljából multicentrikus, prospektív, utánkövetéses vizsgálatok szükségesek. E célból kezdeményezzük egy magyarországi regiszter felállítását, amelyben mind endoszkó-



6. ábra. SSA eltávolítása endoszkópos mucosareszekció (EMR) segítségével

SSA eltávolítását ajánlott műanyag sapka (cap) segítségével elvégezni. Glicerinnel való aláfeccskendezést követően a lapos polypust a capbe szívva (felső kép) következik be az endoszkópos reszekció.

Az eltávolítás helyét célszerű endoklipekkel zárni (középső kép) az esetleges perforáció, utóvérzés megelőzése céljából. A szövettani preparátumon (alsó kép) így a muscularis mucosae is látótérbe kerülhet, lehetővé téve az SSA szövettani diagnózisát, illetve az *in toto* reszekció megállapítását



2. táblázat. Szakértői konszenzus által javasolt endoszkópos követési időtartamok fogazott polypusok esetén<sup>44</sup>

Szövettan	Méret	Szám	Elhelyezkedés	Surveillance (évek)
HP	<10 mm	bármennyi	rectum, sigma	10
HP	≤5 mm	≤3	sigmától proximálisan	10
HP	bármekkora	≥4	sigmától proximálisan	10
HP	>5 mm	≥1	sigmától proximálisan	5
SSA vagy TSA	<10 mm	<3	bárho	5
SSA vagy TSA	≥10 mm	1	bárho	3
SSA vagy TSA	<10 mm	≥3	bárho	3
SSA	≥10 mm	≥2	bárho	1-3
SSA dysplasiával	bármekkora	bármennyi	bárho	1-3

HP: hyperplastic polypus; SSA: sessilis fogazott adenoma; TSA: tradicionális fogazott adenoma

pos, mind patológus kollégák segítségére számítunk. Kapcsolatfelvétel, jelentkezési szándék esetén a levelező szerző készséggel áll rendelkezésre.

**Köszönetnyilvánítás:** A levelező szerző köszönetet mond dr. Kovács C. Zsuzsának a közlemény írásához nyújtott segítségével, támogatásáért.

## Irodalom

1. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, Anway R, Thyagarajan B, Bond JH, Shaikat A: CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 1189-1195.
2. Aust DE, Baretton GB; Members of the Working Group GI-Pathology of the German Society of Pathology: Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps)-proposal for diagnostic criteria. *Virchows Arch* 2010; **457**: 291-297.
3. Bouwens MW, van Herwaarden YJ, Winkens B, Rondagh EJ, de Ridder R, Riedl RG, Driessen A, Dekker E, Masclee AA, Sanduleanu S: Endoscopic characterization of sessile serrated adenomas/polyps with and without dysplasia. *Endoscopy* 2014; **46**: 225-235.
4. Bouwens MW, Winkens B, Rondagh EJ, Driessen AL, Riedl RG, Masclee AA, Sanduleanu S: Simple clinical risk score identifies patients with serrated polyps in routine practice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; **6**: 855-863.
5. Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, Thapar CJ, Suzuki N, Williams CB: Treatment with argon plasma coagulation reduces recurrence after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations. *Gastrointest Endosc* 2002; **55**: 371-375.
6. Carragher LA, Snell KR, Giblett SM, Aldridge VS, Patel B, Cook SJ, Winton DJ, Marais R, Pritchard CA: V600EBraf induces gastrointestinal crypt senescence and promotes tumour progression through enhanced CpG methylation of p16INK4a. *EMBO Mol Med* 2010; **2**: 458-471.
7. East JE, Saunders BP, Jass JR: Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; **37**: 25-46.
8. Fidalgo C, Santos L, Rosa I, Fonseca R, Lage P, Claro I, Chaves P, Dias Pereira A: Hyperplastic polyp? Look again... the impact of the new classification for serrated polyps. *Acta Med Port* 2014; **27**: 304-348.
9. Goldman H, Ming S, Hickock DF: Nature and significance of hyperplastic polyps of the human colon. *Arch Pathol* 1970; **89**: 349-354.
10. Goldstein NS, Bhanot P, Odish E, Hunter S: Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 2003; **119**: 778-796
11. Ha SY, Lee SM, Lee EJ, Kang SY, Jang KT, Park CK, Kim JY, Kim YH, Chang DK, Kim KM: Filiform serrated adenoma is an unusual, less aggressive variant of traditional serrated adenoma. *Pathology* 2012; **44**: 18-23.
12. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandão C, Chaussade S, Dekker E, Dinis-Ribeiro M, Ferlitsch M, Gimeno-García A, Hazewinkel Y, Jover R, Kalager M, Loberg M, Pox C, Rembacken B, Lieberman D; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; **45**: 842-851.
13. Hazewinkel Y, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Biermann K, van de Vijver MJ, Fockens P, van Leerdam ME, Kuipers EJ, Dekker E: Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. *Endoscopy* 2014; **46**: 219-224.
14. Higuchi T, Jass JR: My approach to serrated polyps of the colorectum. *J Clin Pathol* 2004; **57**: 682-686.
15. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR: Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 2005; **47**: 32-40.
16. Huang CS, Farraye FA, Yang S, O'Brien MJ: The clinical significance of serrated polyps. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 229-240.



17. **Jarrar AM, Church JM, Fay S, Kalady MF:** Is the phenotype mixed or mistaken? Hereditary nonpolyposis colorectal cancer and hyperplastic polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum* 2009; **52:** 1949-1955.
18. **Jass JR:** Relation between metaplastic polyp and carcinoma of the colorectum. *Lancet* 1983; **1:** 28-30.
19. **Jass JR, Smith M:** Sialic acid and epithelial differentiation in colorectal polyps and cancer—a morphological, mucin and lectin histochemical study. *Pathology* 1992; **24:** 233-242.
20. **Jass JR, Whitehall VL, Young J, Leggett BA:** Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2002; **123:** 862-876
21. **Kalady MF, Jarrar A, Leach B, LaGuardia L, O'Malley M, Eng C, Church JM:** Defining phenotypes and cancer risk in hyperplastic polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum* 2011; **54:** 164-170.
22. **Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Bleday R, Willett WC:** Diet, alcohol, and smoking and the occurrence of hyperplastic polyps of the colon and rectum (United States). *Cancer Causes Control* 1995; **6:** 45-56.
23. **Kerr DJ:** Confirmed! MSI Confers Good Prognosis in Stage II CRC. Elérhető: <http://www.medscape.com/viewarticle/778827> (elérve 2014.08.31.)
24. **Kimura T, Yamamoto E, Yamano HO, Suzuki H, Kamimae S, Nojima M, Sawada T, Ashida M, Yoshikawa K, Takagi R, Kato R, Harada T, Suzuki R, Maruyama R, Kai M, Imai K, Shinomura Y, Sugai T, Toyota M:** A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. *Am J Gastroenterol* 2012; **107:** 460-469.
25. **Leonard DF, Dozois EJ, Smyrk TC, Suwanthanma W, Baron TH Sr, Cima RR, Larson DW:** Endoscopic and surgical management of serrated colonic polyps. *Br J Surg* 2011; **98:** 1685-1694.
26. **Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR; United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer:** Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; **143:** 844-857.
27. **Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW, Lynch CF, Anderson KE, French AJ, Haile RW, Harnack LJ, Potter JD, Slager SL, Smyrk TC, Thibodeau SN, Cerhan JR, Limburg PJ:** Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst* 2010; **102:** 1012-1022.
28. **Lockett MJ, Atkin WS:** Hyperplastic polyposis: prevalence and cancer risk. *Gut* 2001; **48 Suppl 1:** A4.
29. **Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM:** Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990; **14:** 524-537.
30. **Mäkinen MJ:** Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007; **50:** 131-150.
31. **Mäkinen MJ, George SM, Jernvall P, Mäkelä J, Vihko P, Karttunen TJ:** Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma—prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol* 2001; **193:** 286-294.
32. **Merok MA, Ahlquist T, Røyrvik EC, Tufteland KF, Hektoen M, Sjo OH, Mala T, Svindland A, Lothe RA, Nesbakken A:** Microsatellite instability has a positive prognostic impact on stage II colorectal cancer after complete resection: results from a large, consecutive Norwegian series. *Ann Oncol* 2013; **24:** 1274-1282.
33. **Morimoto LM, Newcomb PA, Ulrich CM, Bostick RM, Lais CJ, Potter JD:** Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; **11:** 1012-1018.
34. **O'Brien MJ:** Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; **36:** 947-968.
35. **O'Brien MJ, Yang S, Mack C, Xu H, Huang CS, Mulcahy E, Amoroso M, Farraye FA:** Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 2006; **30:** 1491-1501.
36. **Oono Y, Fu K, Nakamura H, Iriguchi Y, Yamamura A, Tomino Y, Oda J, Mizutani M, Takayanagi S, Kishi D, Shinohara T, Yamada K, Matumoto J, Imamura K:** Progression of a sessile serrated adenoma to an early invasive cancer within 8 months. *Dig Dis Sci* 2009; **54:** 906-909.
37. **Pai RK, Jayachandran P, Koong AC, Chang DT, Kwok S, Ma L, Arber DA, Balise RR, Tubbs RR, Shadrach B, Pai RK:** BRAF-mutated, Microsatellite-stable Adenocarcinoma of the Proximal Colon: An Aggressive Adenocarcinoma With Poor Survival, Mucinous Differentiation, and Adverse Morphologic Features. *Am J Surg Pathol* 2012; **36:** 744-752.
38. **Patai AV, Barták BK, Péterfia B, Hollósi P, Kalmár A, Patai A, Valcz G, Wichmann B, Tóth K, Leiszter K, Schöller A, Spisák S, Nagy Z, Tulassay Z, B Molnár B:** Methylation matters: The importance of DNA methylation in colorectal cancer. *Z Gastroenterol* 2013; **51:** A54.
39. **Patai AV, Galamb O, Kalmár A, Wichmann B, Valcz G, Patai Á, Leiszter K, Tóth K, Tulassay Z, Molnár B:** Non-sequential DNA methylation alterations in the adenoma-dysplasia-carcinoma sequence in the distal colon. *Gut* 2011; **60 Suppl 3:** A76.
40. **Patai AV, Micsik T, Botár Z, Patai A, Sipos J, Ringelhan B, Molnár B, Tulassay Z:** Prevalence of preneoplastic serrated polyps in Hungary. *Z Gastroenterol* 2014; **52:** A52.
41. **Patai AV, Molnár B, Kalmár A, Schöller A, Tóth K, Tulassay Z:** Role of DNA methylation in colorectal carcinogenesis. *Dig Dis* 2012; **30:** 310-315.
42. **Patai AV, Molnár B, Tulassay Z, Sipos F:** Serrated pathway: alternative route to colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; **19:** 607-615.
43. **Patai AV, Molnár B, Tulassay Z, Sipos F:** Serrated pathway: alternative route to colorectal cancer. *World Clin Gastroenterol* 2014; **1:** 241-249.
44. **Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, Goldblum JR, Guillem JG, Kahi CJ, Kalady MF, O'Brien MJ, Odze RD, Ogino S, Parry S, Snover DC, Torlakovic EE, Wise PE, Young J, Church J:** Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; **107:** 1315-1329.
45. **Rosty C, Parry S, Young JP:** Serrated polyposis: an enigmatic model of colorectal cancer predisposition. *Patholog Res Int* 2011; **2011:** 157073.



46. **Samowitz WS, Albertsen H, Sweeney C, Herrick J, Caan BJ, Anderson KE, Wolff RK, Slattery ML:** Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; **98:** 1731-1738.
47. **Samowitz WS, Curtin K, Ma KN, Schaffer D, Coleman LW, Leppert M, Slattery ML:** Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; **10:** 917-923.
48. **Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, Albertsen H, Levin TR, Murtaugh MA, Wolff RK, Slattery ML:** Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005; **65:** 6063-6069.
49. **Sheridan TB, Fenton H, Lewin MR, Burkart AL, Iacobuzio-Donahue CA, Frankel WL, Montgomery E:** Sessile serrated adenomas with low- and high-grade dysplasia and early carcinomas: an immunohistochemical study of serrated lesions "caught in the act". *Am J Clin Pathol* 2006; **126:** 564-571.
50. **Sipos F, Múzes G, Patai AV, Fúri I, Péterfia B, Hollósi P, Molnár B, Tulassay Z:** Genome-wide screening for understanding the role of DNA methylation in colorectal cancer. *Epi-genomics* 2013; **5:** 569-581.
51. **Snover DC:** Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011; **42:** 1-10.
52. **Snover D, Ahnen D, Burt R, Odze RD:** Serrated Polyps of the Colon and Rectum and Serrated Polyposis. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC, Lyon, France, 4th edition, 2010.
53. **Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, Walsh MD, Whitehall VL, Pike T, Simms LA, Young J, James M, Montgomery GW, Appleyard M, Hewett D, Togashi K, Jass JR, Leggett BA:** High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006; **131:** 1400-1407.
54. **Tadepalli US, Feihel D, Miller KM, Itzkowitz SH, Freedman JS, Kornacki S, Cohen LB, Bamji ND, Bodian CA, Aisenberg J:** A morphologic analysis of sessile serrated polyps observed during routine colonoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011; **74:** 1360-1368.
55. **Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G:** The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. *Dtsch Arztebl Int* 2010; **107:** 760-766.
56. **Tateyama H, Li W, Takahashi E, Miura Y, Sugiura H, Eimoto T:** Apoptosis index and apoptosis-related antigen expression in serrated adenoma of the colorectum: the saw-toothed structure may be related to inhibition of apoptosis. *Am J Surg Pathol* 2002; **26:** 249-256.
57. **Teriaky A, Driman DK, Chande N:** Outcomes of a 5-year follow-up of patients with sessile serrated adenomas. *Scand J Gastroenterol* 2012; **47:** 178-183.
58. **Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T, Snover DC:** Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008; **32:** 21-29.
59. **Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM:** Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003; **27:** 65-81.
60. **Torlakovic E, Snover DC:** Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* 1996; **110:** 748-755.
61. **Tóth K, Sipos F, Kalmár A, Patai AV, Wichmann B, Stoehr R, Golcher H, Schellerer V, Tulassay Z, Molnár B:** Detection of methylated SEPT9 in plasma is a reliable screening method for both left- and right-sided colon cancers. *PLoS One* 2012; **7:** e46000.
62. **Tuppurainen K, Mäkinen JM, Junttila O, Liakka A, Kyllönen AP, Tuominen H, Karttunen TJ, Mäkinen MJ:** Morphology and microsatellite instability in sporadic serrated and non-serrated colorectal cancer. *J Pathol* 2005; **207:** 285-294.
63. **Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL:** Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; **319:** 525-532.
64. **Yantiss RK, Oh KY, Chen YT, Redston M, Odze RD:** Filiform serrated adenomas: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; **31:** 1238-1245.
65. **Young J, Jenkins M, Parry S, Young B, Nancarrow D, English D, Giles G, Jass J:** Serrated pathway colorectal cancer in the population: genetic consideration. *Gut* 2007; **56:** 1453-1459.

Levelezési cím: Dr. Patai Árpád V.  
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika,  
 Interdiszciplináris Gasztroenterológiai Munkacsoport (IGA)  
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
 e-mail: arpad.patai@gmail.com



# A NEM VARIXEREDETŰ FELSŐ GYOMOR-BÉL RENDSZERI VÉRZÉSEK ENDOSZKÓPOS KEZELÉSE

Dr. Szalai Milán, Dr. Rác István

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, I. Belgyógyászat-Gasztroenterológia Osztály, Győr

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az utóbbi évtizedekben a nem varixeredetű felső gastrointestinalis vérzések (NVFGV) incidenciája ugyan csökkent, de halálozása a terápiás lehetőségek bővülése ellenére is változatlanul 3,5–10% közötti, amiért elsősorban a betegek magas életkora, a társbetegségek és a vérzés súlyossága a felelős. Elsősorban a gastroduodenalis fekély vérzések kezelésére dolgoztak ki endoszkópos vérzéscsillapító módszereket, de a Mallory–Weiss-típusú repedések, a Dieulafoy-laesiók és az angiodysplasiák okozta vérzések is kezelhetők endoszkóposan. Aktív vérzés (Forrest Ia, Ib) esetén a vérzéscsillapítás megkísérlése kötelező, a cél a primer haemostasis elérése. Látható ércsonk (Forrest IIa) esetében is feltétlenül ajánlott a vérzés kiújulását megelőző endoszkópos vérzéscsillapítás. Az endoszkópos vérzéscsillapító módszerek injekciós (kémiai), mechanikus és termikus főcsoportokba oszthatók. Mindmáig leggyakrabban a fiziológiás NaCl-dal hígított adrenalin tartalmú injekciós módszert alkalmazzák. A növekvő tapasztalatok alapján ma már nyilvánvaló, hogy a különböző vérzéscsillapító eljárások kombinációja hatásosabb, mint a hígított adrenalin injekciós monoterápia. Mind az újrávérzés megelőzése, mind pedig a mortalitás csökkentése szempontjából csaknem 50%-kal jobb eredményűek a kombinált módszerek. A Hemospray por új vérzéscsillapító eljárás. Elsősorban a hagyományos módszerekkel sikertelenül kezelt vagy újrávérző fekélybeteggekben, továbbá a tumorból diffúzan vérzőekben használható úgynevezett „rescue medication” formájában.

**Kulcsszavak:** gyomor-bél rendszeri vérzés, fekélyvérzés, endoszkópos vérzéscsillapítás, hemospray

## SZALAI M, RÁCZ I: ENDOSCOPIC TREATMENT OF THE NON-VARICEAL UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDINGS

**SUMMARY:** During the last decades the incidence of non-variceal upper gastrointestinal bleedings have decreased. However, despite of widening of therapeutical options the disease mortality remained between 3.5–10% mostly due to the old patient population, frequent co-morbidities and severity of bleeding. Endoscopic hemostatic methods have been principally developed for the treatment of gastroduodenal ulcer bleeding, although the Mallory–Weiss tears, Dieulafoy lesions and angiodysplasia bleedings can be treated by endoscopy, as well. Endoscopic therapy aim primary hemostasis is obligatory in cases with active bleeding (Forrest Ia,b). To prevent recurrent bleeding endotherapy is strongly recommended in cases with visible vessels (Forrest IIa). Endoscopic hemostatic methods can be divided into three major groups like injection (chemical), mechanical and thermal procedures. To date the most frequently used method is injection of epinephrine diluted in physiological NaCl. According to the increasing experiences nowadays it is obvious that the combination of different hemostatic methods is superior to diluted epinephrine monotherapy. The combined hemostatic methods offer about 50% better results regarding both to prevent recurrent bleeding and to decrease mortality. The Hemospray powder is a new hemostatic method. The Hemospray mostly usable as a rescue medication in failure of conventional hemostatic procedures or in cases with ulcer rebleeding and diffuse tumor bleeders.

**Keywords:** gastrointestinal bleeding, ulcer bleeding, endoscopic hemostasis, hemospray

Magy Belorv Arch 2014; 67: 234–244.

### Gyakoriság és megjelenési formák

Az utóbbi évtizedekben a nem varixeredetű felső gastrointestinalis vérzések (NVFGV) incidenciája a H. pylori prevalencia csökkenésének és a protonpumpagátlók kiterjedt használatának köszönhetően ugyan csök-

kent, de még napjainkban is 53–77/100 000/év az akut vérzés gyakorisága. Az NVFGV mortalitása a terápiás lehetőségek bővülése ellenére is 3,5–10% közötti, amiért elsősorban a betegek magas életkora, a társbetegségek és a vérzés súlyossága a felelős<sup>3,46</sup>

Az NVFGV-k 35–50%-a származik gastroduodena-



lis fekélyekből, az akut vérzés kb. 40%-ban kórházban kezelt betegekben lép fel. A nem fekélyből eredő vérzések kb. 15%-a Mallory–Weiss-típusú repedésekből származik, az erosiv gastritis és duodenitis 8–15%-ban tehető felelőssé a vérzések kialakulásáért. Az erosiv oesophagitis 5–15%-ban lehet oka NVFGV-nek, míg a gastroduodenalis vascularis ectasiák (AVM-ek) további 5%-ban észlelhetők vérzésforrásként.

Ritkább elváltozások, így a Dieulafoy-laesiók, tumorok, „görögdinnyegyomor”, azaz gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE), aortoenteralis fistulák, valamint a haemobilia és haemosuccus pancreaticus összességében kb. 10%-os arányban felelősek a nem varixokból eredő akut vérzésekért.<sup>1, 15, 16, 31</sup>

Bár az anamnézis és a vérzés klinikai jelei már az endoszkópos vizsgálat előtt fontos következtetésekre alkalmasak a vérző laesiók helyére és a vérzés ütemére vonatkozóan, mégis csupán az endoszkópia során dönthető el, hogy van-e indok és lehetőség az endoszkópos vérzéscsillapító kezelésre. Ezért már a sürgős endoszkópia előtt minden szervezési és technikai feltételt biztosítani kell az endoszkópos vérzéscsillapítás elvégzéséhez.<sup>6, 11, 19</sup>

Az NVFGV-k közül elsősorban a gastroduodenalis fekélyek vérzésének kezelésére dolgoztak ki vérzéscsillapító módszereket, de a Mallory–Weiss-típusú repedések, a Dieulafoy-laesiók és a GAVE-eredetű vérzések is kezelhetők endoszkóposan, míg az erosiv típusú elváltozások endoszkópos kezelési lehetőségei korlátozottak.<sup>27, 38, 40</sup>

### Feladatok vérző beteg ellátása során, szervezési és terminológiai alapelvek

Az akután vérző betegek vizsgálatának és kezelésének céljai a következők: 1. hemodinamikai stabilizálás; 2. a vérzés okának, helyének és ütemének tisztázása; 3. az aktív vérzés megállítása; 4. az újravérzés megelőzése (1. táblázat).

Az akut vérzés tényének megállapítása után a ke-

ringés stabilizálása, a vitális paraméterek, a vérkép, a vércsoport, az alvadási paraméterek és a kémiai laboratóriumi adatok (ureanitrogén, releváns májfunkciók, ionok) vizsgálata a legfontosabb azonnali teendők.<sup>12, 45</sup>

A masszív és manifeszt gastrointestinalis vérzés potenciálisan életveszélyes állapot, és sürgős (urgens), tehát 24 órán belül végzett endoszkópos vizsgálatnak egyértelmű javallatát képezi. A vérzés forrásának endoszkópos kimutatási esélyei a vérzés jeleinek észlelését követő 12 órán belül a legjobb, 24 órán túl már csökken a diagnosztika szenzitivitása.

A vérzést okozó gastroduodenalis fekélyek endoszkópos leírására a módosított Forrest-beosztás ajánlott (2. táblázat).<sup>15, 32</sup>

Primer hemosztázis esetén az endoszkópos vizsgá-

**2. táblázat. A vérző fekélyek endoszkópos képe a módosított Forrest-beosztás szerint**

Forrest Ia:	spriccelő vérzés
Forrest Ib:	csordogáló vérzés
Forrest Ic:	szívárgó vérzés a fekély széléből
Forrest IIa:	aktuálisan nem vérző ércsonk
Forrest IIb:	koagulummal fedett fekély
Forrest IIc:	nem vérző fekély savhematinos beivódással
Forrest III:	nem vérző, tiszta alapú fibrines fekély

lat idejére a vérzés már spontán megszűnt, vagy endoszkópos vérzéscsillapító eljárással azonnal megszüntethető. Definitív vagy szekunder hemosztázisról beszélünk, ha a korábban vérző laesio vérzése tartósan megállt, az elváltozás hámosodik, hegesedik, és a keringési paraméterek tartósan rendeződtek. Újravérzés esetén a primer hemosztázist korábban már elért vérzésforrás aktivizálódik.<sup>27, 39</sup>

A masszívan vagy manifeszten vérző beteget mie-

**1. táblázat. Az ellátás lépései akut felső gastrointestinalis vérzésekben**

Laboratóriumi tesztek, volumenpótlás	Sürgősségi endoszkópia, vérzéscsillapítás	Protonpumpagátló iv. bolusban, majd 72 órás infúzió
<b>Célok:</b>		
Keringés stabilizálása	Primer hemosztázis Szekunder hemosztázis	Újravérzés megelőzése: – a gyomor-pH növelése – a thrombocytáaggregáció biztosítása – az alvadás plazmafaktorainak érvényesülése



lőbb olyan intézetbe kell szállítani, ahol a keringés stabilizálása és az urgens oesophago-gastro-duodenoscopy elvégezhető. Az urgens endoszkópiát olyan fekvőbeteg-részleggel együttműködő endoszkópos munkahelyen célszerű végezni, ahol képzett endoszkópos szakember, gasztroenterológiai szakasszisztensek és a megfelelő műszerpark adott. Nem előnyös, ha az urgens endoszkópia a kórteremben történik, mivel ilyen esetben a korszerű endoszkópos technika feltételei, így a vérzéscsillapítás eszköztára hiányozhat. A helyszíni endoszkópia csak kivételes esetben ajánlható tehát, így a nem mobilizálható betegek esetén, vagy intraoperatív endoszkópiaként. Az urgens endoszkópiát végző orvosnak és asszisztensnek felkészültnek kell lennie endoszkópos vérzéscsillapításra is.<sup>27, 37, 38</sup>

### Sürgősségi endoszkópia

A felső gastrointestinalum urgens endoszkópiája során kb. 50%-os valószínűséggel találkozunk a vizsgáló a vérzés forrásaként peptikus fekélyvel. Ez esetben a vérző fekély helyének és méretének megállapítása mellett a fekély Forrest-szerinti besorolása a feladat. Az észlelt fekély képe alapján dönteni lehet az endoszkópos vérzéscsillapítás indikációjáról, továbbá az elváltozás megjelenése prognosztikus tényező is.<sup>8, 28, 41</sup>

Aktív vérzés (Forrest Ia, Ib) esetén a vérzéscsillapítás megkísérlése kötelező, a cél primer hemosztázis elérése. Látható ércsonk (Forrest IIa) esetében is feltétlenül ajánlott a vérzés kiújulását megelőzendő az endoszkópos vérzéscsillapítás. A látható ércsonkban zajló aktív keringés kimutatására Doppler-ultrahangfejes ún. mini szondákat is gyártanak, azonban a legtöbb munkahelyen ez nem elérhető, így célszerű minden Forrest IIa típusú képletet potenciálisan aktív keringésű, nem trombotizált képletnek tekinteni.<sup>23, 48</sup> Az újra-

vérzés kockázata látható ércsonk esetén, egyes szerzők szerint, eléri az 50%-ot. Forrest IIb típusú, trombussal fedett fekély esetén első lépésként erős vízsugaras endoszkópos irrigáció szükséges. A vízsugárral le nem mosható koagulumban a kezelést egyénileg kell mérlegelni. Az újabb ajánlások alapján az idős, több társbetegségben is szenvedő, nagy kockázatú betegekben célszerű az endoszkópos vérzéscsillapítást elvégezni, egyébként az erőteljes savgátló kezelés is elegendő az újravérzés megelőzésére. Nem szükséges endoszkópos vérzéscsillapítás végzése savhématinos beivódású fekély (Forrest IIc) vagy tiszta, fibrines alapú (Forrest III) fekély észlelése esetén.<sup>5, 9, 10, 20, 24, 29, 36</sup>

### Endoszkópos vérzéscsillapító módszerek

Jellegük és a felhasznált eszközök alapján az endoszkópos vérzéscsillapító módszerek injekciós (kémiai), mechanikus és termikus fő csoportokba oszthatók (3. táblázat).

#### Vérzéscsillapítás hígított adrenalin injektálásával

Mindmáig legerősebben a fiziológiás NaCl-dal hígított adrenalin tartalmú injekciós módszert alkalmazzák, elsősorban egyszerűsége, gyorsasága és csekély anyagigénye miatt. Az utóbbi években egyre több tanulmány bizonyította a két vagy több vérzéscsillapító módszer egyidejű alkalmazásának előnyét a monoterápiában alkalmazott hígított adrenalin vérzéscsillapítással szemben.

Az 1 : 10 000 hígítású adrenalin injekció a vérző ér körüli szöveti kompressziós hatását és az injektált katecholamin erősszehúzó hatását egyesíti. A hemosztázis mechanizmusában a kompressziós elem a fonto-

3. táblázat. Az endoszkópos vérzéscsillapító módszerek alkalmazási területei

Módszer	Fekély	Tumor	Varix
Injekció (adrenalin-NaCl)	+	-	-
Termoszonda (HPU)	+	-	-
Hemoklip	+	-	-
Endo-loop	-	-	+
Etoxi-szklerol	-	-	+
Gumigyűrű-ligáció	-	-	+
Argonplazma-koaguláció (APC)	+	+	-
Cianoakrilát (Histoacryl)	-	-	+
Szövetragasztó injekció (fibrinogén + trombin)	+	-	-
Öntáguló fedett fém stent	-	+	-
„Over the scope” clip (OVESCO)	+	-	-
Hemospray	+	+	-







nű tüvel történik, az oldatok összekeveredése a tű végén az injektálás során következik be.

A speciális tű vastagabb csatornáján a viszkózus fibrinogént, a vékonyabb, párhuzamos csatornán át a hígabb trombinoldatot injektálják egyidejűleg a speciális kiképzésű, színekódokkal ellátott dupla injekciós fecskendőkkel.

A fibrinragasztó két komponensének előkészítését a gyártók által forgalmazott vibráló és keverő hatást is biztosító termosztátban végzik.

A kb. 20 perces előkészítés után szívható fel a két komponens a fecskendőbe, így a fibrinragasztást csak ezután lehet elkezdni, rendszerint a gyors és átmeneti hemosztázist biztosító adrenalin injekciós kezelést követően.

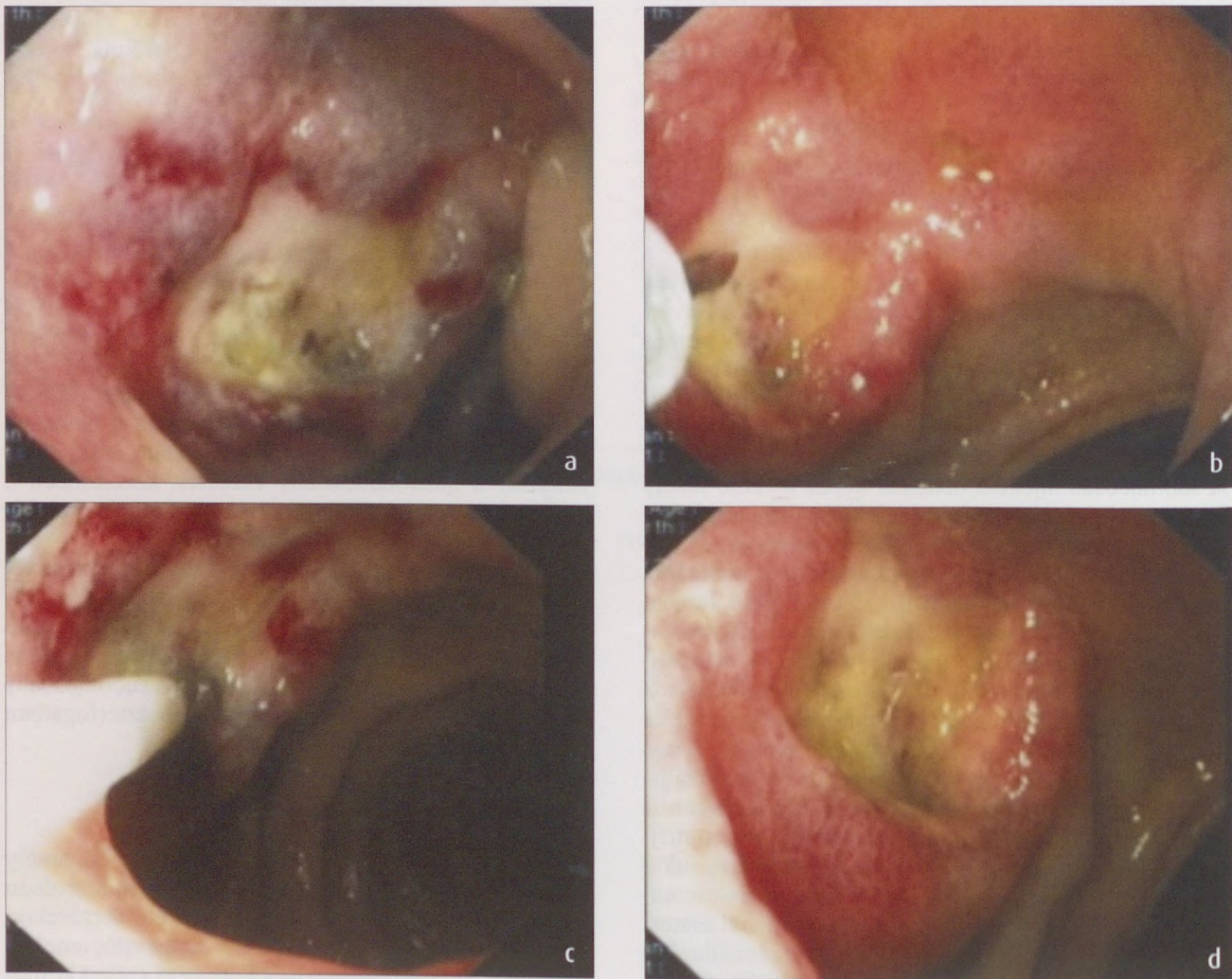
A fibrinragasztós injekciós tűt erős nyomással, mélyen a submucosába vezetik. Első lépésben a vérző fekély körül kb. 5 mm-rel négy pontba egyenként 0,5 ml fibrinragasztót injektálnak a kettős lumenű tüvel. Ezután injektálnak csak a vérző pontba vagy érképletbe. Minden szúrást követően a tűt 1–1,5 ml fiziológiás

sóoldattal átmoszák azért, hogy a szövetragasztó biztosan a submucosába kerüljön. Egy-egy injektált pontba így kb. 2,5 ml össz mennyiségű kevert oldat kerül, ami szöveti kompressziót és gyors trombólízist generál. A fibrinragasztás az egyik leghatásosabb, több alkalommal ismételhető, szövetkímélő vérzéscsillapító eljárás. Széles körű elterjedésének legfőbb akadálya költségsége.<sup>4,8</sup>

#### *Termikus vérzéscsillapítás*

A különböző módszerekkel végzett termikus vérzéscsillapítás a szövetekkel kontaktust teremtő és szöveti kontaktus nélküli módszerekkel is végezhető (kontakt és nonkontakt módszerek). A kontakt módszerek közül a multipoláris elektrokoagulációs (BICAP) és hőszondás eljárást („heat-probe” unit, HPU) egyaránt alkalmazzák. A régi típusú unipoláris elektrokoaguláció nehezen szabályozható szövetkárosító hatása miatt ma már nem ajánlható.

A kontakt termikus szondákkal az úgynevezett



2. ábra. a) Nyombélfekély ércsonkkal. b) Adrenalin injekciós kezelés a fekély széli részsein. c) Koaptív koaguláció termoszondával (HPU-val). d) Termikus excavatio a kezelés után



koaptív koaguláció elvét alkalmazzák, azaz a szondák végének óvatos kompressziójával az érkepletek falait egymásra fektetik, ezáltal megszűnik a vér áramlása, majd az ezt követő hőhatásra az érfalak összetapadnak (2. ábra). A kezdeti kompresszióval megszüntetett keringés biztosítja azt is, hogy a hőhatást az áramló vér nem továbbítja, nem csökkenti. Az eljárással akár 2 mm átmérőjű erek is kezelhetők, trombotizálhatók. A multipoláris elektródfejen (BICAP szonda) három elektródpár fut, az elektromos áram akkor indul el, ha legalább két ellentétes polaritású elektród érintkezik a szövetekkel. Az ún. „gold probe” hőszonda speciális kiképzésű, a multipoláris szondákba injekciós tűt is beépítettek, így az alternáló adrenalinos injekálás, majd hőkoaguláció egy eszközzel végezhető.<sup>20,27</sup>

A sikeres elektrokoaguláció feltételei: 1. hatékony tamponád a szondafejvel, 2. vastag kaliberű hőszonda (2,8–3,2 mm), 3. kis energiájú (15–25 watt) hőhatás, 4. megszakításokkal egyenként 7–10 másodperces elektrokoagulációs sorozatkezelés.

A hőszonda (heat probe) egy teflonbevonattal körülvett rézvégű, hőhatást kiváltó fémgömb. A hőszonda 250 °C-ra forrósodik fel, és hőhatása előre programozható. A fém vég feletti öblítőnyíláson át vízsugár fecskendezhető a vérző fekélyre, ami a vér és trombus lemosását, a jobb látást és az elváltozás felszínének, továbbá a hőhatás eredményének pontosabb megítélhetőségét biztosítja.

A sikeres beavatkozás feltételei: 1. vastag (10 F) hőszonda, 2. enyhe tamponád a vérző érkepleten, 3. egyenként 30 J energiájú koagulálás (4-5 ismétlés) az egyes pontokra.

A kontakt típusú termokoagulációk akkor sikeresek, ha a kezelt fekélyfelszínen a vérző vagy látható érkepletek eltűnnek, helyettük néhány mm átmérőjű, fehérén színezett lapos bemélyedés, ún. kavitáció látszik (2. ábra).<sup>13, 27, 28, 40</sup>

### Argonplazma-koaguláció

Az argonplazma-koaguláció (APC) a szövetek érintése nélküli termokoagulációs eljárás. A módszer az argongáz elektromos vezetőképességén alapszik. Az APC elektródkatéteren kiáramló gáz az elektromos tápegység bekapcsolásakor továbbított elektromos impulzus hatására ionizálódik, majd a gáz miniatűr fénycsőhöz hasonló ívet képezve felizzik. A termokoagulációs hatás csupán 2 mm mélységbe hatol, függetlenül attól, hogy milyen hosszú ideig tart az elektromos impulzus.

A szövetek koagulációja növeli a szöveti elektromos ellenállást, és a termokoagulációs ív néhány másodperc után már irányt változtat. A felszíni termokoagulációkat 1-2 másodperces adagokban, egyenként 30–50 wattos egységekben ajánlatos alkalmazni. Az argongáz volumen-áramlás paramétere is szabályozható, 1 perces folyamatos APC-kezeléssel 1–1,5 l argongáz kerül a lumenbe, így ennek leszívásáról gondoskodni kell (3. ábra).



3. ábra. a) Mellő fali duodenalis fekély ércsonkkal, szívárgó széli vérzéssel. b) Termokoaguláció argonplazma-koagulációval. c) Fekélyfelszín a termokoaguláció után, az aktív vérzés megszűnt

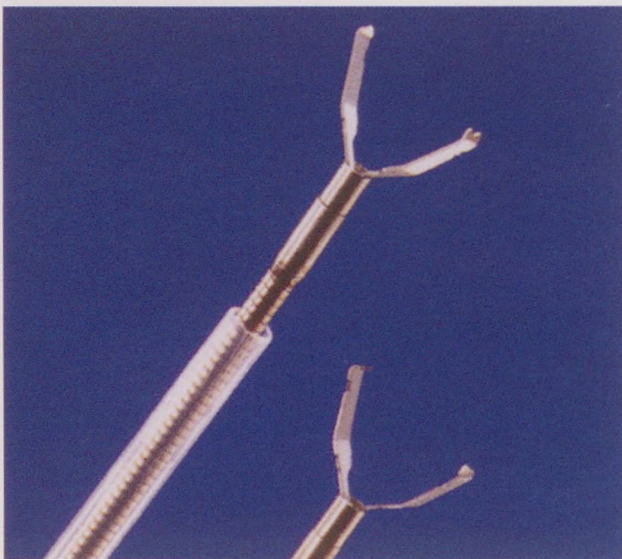


Vérző fekélyek kezelésekor az APC a kontakt típusú termokoagulációs eljárásoknál rosszabb eredményt ad, elsősorban a felszínre korlátozódó termonekrotikus hatás miatt.

Az APC-kezelés ugyanakkor sikerrel alkalmazható az angiodysplasiák és a görögdinnyegyomor (GAVE) kezelésében. Mind a lineáris, mind a mozaik típusú GAVE ismételt APC-kezelésekkel csaknem teljesen szanálható, a felszíni értágulatok trombózisa, termonekrózisa tartósan csökkenti a rendszerint okkultan jelentkező vérzést, és ezáltal a transzfúziós igény is számottevően csökkenthető.<sup>2, 18, 21, 50</sup>

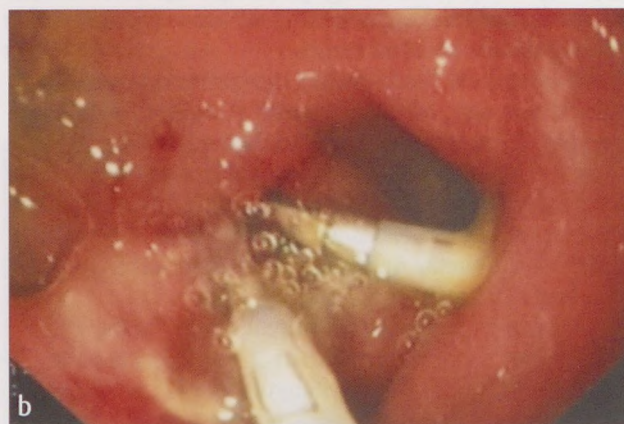
#### Vérzéscsillapítás hemoklippel

A hemoklipek vagy más néven endoklipek olyan endoszkópon keresztül levezethető acélkapcsok, amelyekkel a vérzést okozó érkepletek és környező szövetek mechanikusan összehúzódnak (4. ábra). A komp-



4. ábra. Hemoklip nyitás után és zárásra kész pozícióban

ressziós hatás sem gyulladást, sem heveny mucosakárosodást nem okoz. A klipekkel végzett mechanikus vérzéscsillapítás elsősorban a vérzést okozó akut fekélyek és a Mallory–Weiss-típusú repedések esetén sikeres. A krónikus, fibrotikus alapú fekélyek klippel történő kezelése sokkal nehezebb, akár 20–30%-ban is sikertelen. Sikeres hemoklipkezelés csak jó látási viszonyok esetén végezhető, amit a vérző képlet vízszugaras lemosása, aktív vérzés esetén bevezető adrenalinus injekciós kezelés és az endoszkóp pozíciójának stabilizációja biztosíthat. Amennyiben aktívan vérző érkepletek (Forrest Ia, Ib) és az aktuálisan nem vérző fekélyfelszíni ér (Forrest IIa) biztonsággal felismerhetők, akár 1-2 darab, jól elhelyezett klippel sikeres hemosztázis biztosítható (5. ábra). Szívárgóan vérző fekélyek széleinek egyesítése is elérhető több klip egymás



5. ábra. a) Forrest IIa stádiumú duodenalis fekély. b) Fekélyfelszín két hemoklip felhelyezése után

utáni felhelyezésével, de ügyelni kell arra, hogy a fémkapcsok a puha, ép küllemű mucosafelszíneket egyétsítsék. Klinikai tapasztalat szerint a hemoklipek a fekélygyógyulást kedvezően befolyásolják. A jól pozícionált klipek több hétig (4–6 hét), általában a kollagéndepozíció kialakulásáig a helyükön maradnak.

A forgalmazott hemoklipek nyitott pozíciójú kapocsátmértője 9,5–12 mm közötti. Egyes klip típusok az összekapcsolás előtt forgathatók, mások zárás után újrainyithatók, és választható háromágú klip típus is.<sup>27, 30</sup>

A klip behelyezését és zárását végző szondakészülékek (kliprakó) egyszer és többször használatosak is lehetnek, és a 2,8 mm munkacsatorna átmérőjű endoszkópokon keresztül levezethetők.

Az endoszkópos klipterápia az injekciós és termikus eljárásokhoz hasonlóan technikai ismereteket, jelentős gyakorlatot igényel mind az endoszkópos orvos, mind az endoszkópos asszisztens részéről. Az orvos és asszisztens tapasztalt együttműködése a sikeres vérzéscsillapító beavatkozás nélkülözhetetlen feltétele. A biológiai modelleken végzett „hands on training” programok optimális lehetőséget teremtenek a



kellő tapasztalat és technikai készség megszerzéséhez.<sup>8, 22</sup>

A sikeres klipterápiás vérzéskezelés legfontosabb feltételei:

- modellprogramban felkészült endoszkópos orvos és asszisztens,
- jól látható és megközelíthető vérző laesio,
- a klip nyitásakor optimális (3-4 cm) távolság biztosítása a vérző képlet és a még zárt állapotú kliprakó vége között,
- a frissen kialakult fekélyszélek a klip zárása után összesimuljanak,
- a fekélyszélek zárásához elégséges klip álljon rendelkezésre,
- aktívan vérző érképlet vagy nem vérző ércsonk biztos kompressziója egy vagy több klippel,
- a kliprakó majd nyitott klip axiális pozíciójának biztosítása.

A klipterápia sikertelenségének leggyakoribb okai:

- kishajlati elhelyezkedésű gyomorfekély és hátsó falu duodenalis fekély,
- tangenciális kliprakó- és klippozíció,
- az eszköztől túl távoli (>4 cm) vérző képlet,
- túl rövid (<2 cm) távolság az eszköz és a laesio között a klip nyitásakor, a nyitáskor a klip a laesiónak ütközik, deformálódik,
- korai klipzárás, a megfelelő szövetkompresszió biztosítása nélkül,
- a teljes hemosztázis eléréséhez elégtelen klipmennyiség.

### **Programozott ellenőrző endoszkópiák, megismételt endoszkópos vérzéscsillapítás**

Sikeres endoszkópos vérzéscsillapítás után a vérzés az esetek 15–20%-ában is kiújulhat. Ennek megelőzésére sokan programozottan ellenőrző vizsgálatot („second look endoscopy”) végeznek az urgens endoszkópiát követő 24–48 órán belül. A terv szerinti ellenőrző vizsgálat elsődleges célja, hogy az újravérzést időben, a klinikai tünetek megjelenése előtt észleljék, vagy az újravérzés klinikai és endoszkópos jelei nélkül is megismételjék az endoszkópos vérzéscsillapítást, vérzésmegelőzést. Sajnos az eddigi adatok alapján a programozott ellenőrző endoszkópiák nem igazolták a várt eredményt.

A jelenleg elfogadott álláspont nem javasolja a rutinszerű programozott ellenőrző endoszkópiákat. Nyitott kérdés ugyanakkor, hogy vajon az igen nagy kockázatú, tehát spriccelő vagy csordogáló vérzések sikeres primer hemosztázisa után végzett korai ellenőrző endoszkópiák eredményessége különbözik-e a kisebb újravérzési rizikójúakban végzett tervezett kontrollnál. A kérdés csak igen nagy betegcsoporton végzett multicentrikus vizsgálatokkal lenne tisztázha-

tó. Amíg ezek az adatok nem állnak rendelkezésre, célszerűnek látszik a nagy kockázatú betegek (Forrest Ia, Ib) primer hemosztázisa után 24–48 órán belül újbóli endoszkópiát végezni, amitől elsősorban a klinikailag súlyos és váratlan újravérzések arányának csökkenése várható.<sup>6, 25, 44</sup>

### **A nem fekélyeredetű vérzések endoszkópos kezelése**

A Mallory–Weiss-típusú cardiatáji nyálkahártya-laesiókból származó vérzések legtöbbször spontán szűnnek, de mélyre ható repedés vagy rossz koagulációs viszonyok miatt endoszkópos vérzéscsillapítás válhat szükségessé. Az adrenalinós monoterápia helyett a Mallory–Weiss-típusú laesiók kezelésére elsősorban a hemoklip ajánlott. A repedés hosszanti tengelye mentén felhelyezett klipsorozattal a megrepedt mucosaszélek összefekettethetők, a vérző mucosalis-submucosalis erek komprimálódnak, a vérzés tartósan megáll.

A Dieulafoy-laesiók tágult, aberráns submucosalis vérző erei kb. 1–3 mm átmérőjűek, ami a mucosalis kapilláris átmérők kb. tízszerese. A rendszerint pulzálóan vérző érkepleteket nem övezi fekély, az intermitáló vérzés endoszkópos észlelése önmagában is nehéz feladat. A sikeres diagnózishoz intenzív vízsugaras lemosás szükséges. Nehezíti az észlelést, hogy a Dieulafoy-laesiók többsége a gyomor proximális részében, a fundus területén helyezkedik el, ahol a meggyűlő alvadt vér fedi az elváltozást. Sikeres észlelés esetén a kombinált vérzéscsillapítás ajánlott. Először 5–15 ml adrenalinós injekcióval csökkenthető a vérzés üteme, ezután hemoklipek pozícionálhatók vagy termokoaguláció is végezhető, de a gyomor proximális részében a perforáció kockázata fokozott. Gyors és hatékony eljárásnak bizonyult a Dieulafoy-laesiók gumigyűrű-ligációja, rendszerint egy gyűrű tartós vérzésmentességet eredményez. Amennyiben az aberráns ér nem trombotizál véglegesen, a gyűrű leválásakor, néhány nap múlva újravérzés jelentkezhet.

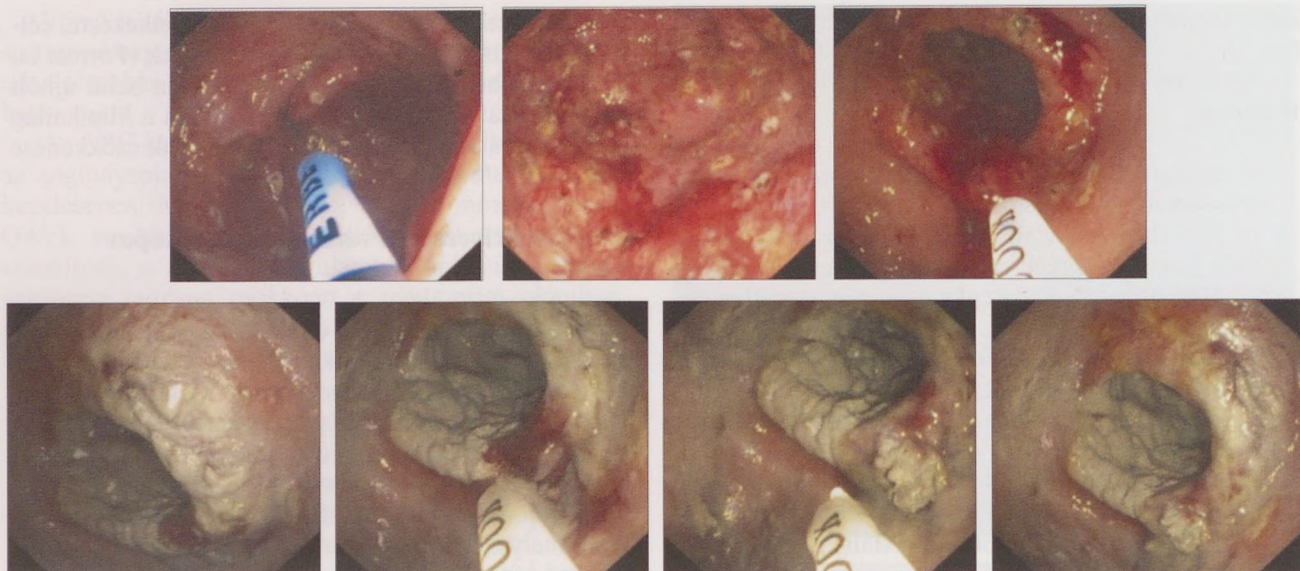
A gastricus antralis vaszkuláris ectasiák (GAVE, görögördinnyegyomor) vérzései többnyire okkultan jelentkeznek, de ritkán akut formát is ölhetnek. Az APC-kezeléssel egy ülésben a vaszkuláris elváltozások 30–50%-a termokoagulálható, néhány hét után a kezelést meg kell ismételni (6. ábra).

A GAVE-kezelésben az APC-kezelés alternatívájaként a gumigyűrű-ligációs kezelés is végezhető, egy ülésben 5-6 gyűrű felhelyezésével az éranomáliák nagy része nekrotizálódik, a vérzés kiújulása megelőzhető.<sup>2, 18, 21, 27, 35</sup>

### **Az endoszkópos vérzéscsillapítás eredményeinek optimalizálása**

A növekvő tapasztalatok alapján ma már nyilvánvaló, hogy különböző vérzéscsillapító eljárások kombinációja hatásosabb, mint az adrenalin injekciós monote-





6. ábra. Vérző görögdinnyegyomor APC- és hemospray-kezelése

rápia. Mind az újrárvzés megelőzése, mind pedig a mortalitás csökkentése szempontjából csaknem 50%-kal jobb eredményűek a kombinált módszerek, függetlenül attól, hogy azok injekciós és mechanikus eljárás, vagy injekciós és termikus eljárás együttes alkalmazásával járnak. A hemosztázis biztosítása és az újrárvzés megelőzése szempontjából ugyanakkor a kombinált eljárások egyenértékűeknek bizonyultak.

A peptikus fekélyből vérző betegek intragastricus aciditásának csökkentése elméletileg előnyös, mivel a thrombocyták aggregációja savas környezetben (pH <3) megszűnik, és a fibrinolitikus folyamatok megelőzése szempontjából is kedvező a pH emelése. A savszekréció-gátló kezelés célja tehát, hogy a primer hemosztázis biztosítása után mielőbb pH 6 feletti vegyhatást érjünk el a gyomorban, ezáltal megszűnik a peptikus aktivitás is. Ez a cél  $H_2$ -receptor-antagonistákkal nem valósítható meg biztonságosan, csupán a parenteralisan adagolt protonpompagátlók (PPI) érik el a kívánt savcsökkenést. Jelenleg a gyógyszerek közül a pantoprazol, az omeprazol és az esomeprazol adható parenteralisan. Bolus adagú (40–80 mg) PPI után 3 napon át tartó 8 mg/óra folyamatos infúziós adagolással a pH-érték közel neutrális szinten stabilizálható, a thrombocyták aggregációja biztosított, és a fekélyfelszíni trombus nem lökődik le. Korábbi tanulmányok kétségbe vonták a gyomorsav-szekréció gátlásának hasznát vérző betegekben. Újabban kontrollált vizsgálatok igazolták az endoszkópos eljárásokkal kombinált parenterális PPI-kezelés kedvező hatását mind a műtéti, mind a vértranszfúziós igény csökkenése tekintetében.<sup>26, 42, 47</sup>

Bizonyítást nyert, hogy a *H. pylori* pozitív vérző fekélybetegek között nagyobb a fekélykiújulási gyakoriság, és a vérzés ismétlődésének aránya is a fekély gyógyulását követő években. Bár az eradikációs kezelés gyorsítja a fekély gyógyulását, arra nézve ellent-

mondóak az adatok, hogy maga az eradikációs kezelés csökkenti-e az újrárvzési arányt a vérzés akut szakában.<sup>49</sup>

### Új vérzéscsillapító eljárás

Új vérzéscsillapító eljárás a Hemospray por. Elsősorban a hagyományos módszerekkel sikertelenül kezelt újrárvző fekélybetegekben, továbbá tumorból és GAVE vérzőkben használható úgynevezett „rescue medication” formájában. Nagy abszorptív kapacitású, multimodális mechanizmuson alapuló vérzéscsillapító eljárás. Amint a por a vérrel vagy folyadéktartalmú testnedvekkel találkozik, kohéziós és adhézios mechanizmus útján megmerevedik, és a vérző területet befedve azonnali vérzésmegállást okoz.<sup>33, 43</sup> Anorganikus természetű, nem szívódik fel, és a nyálkahártyán nem is metabolizálódik. Eddigi adatok szerint szisztémás toxicitást nem okoz. A megmerevedő, agyagszerű anyag a nyálkahártya-felszíni vérzések azonnali megállítását éri el.

A 7 F vagy 10 F átmérőjű Hemospray szonda az endoszkóp munkacsatornáján levezethető. A vérző felszínhez közelítve, a szén-dioxid-tartály nyomását felszabadítva a port tartalmazó konténerből poroltószerűen kifújót gázyag a vérző területet befedi (6. ábra). Egy konténer mintegy 20 g port tartalmaz, és összesen maximum 150 g por használatát ajánlják a gyártók. Az első klinikai tapasztalatok szerint aktív vérzés esetén is 85–90%-os primer hemosztázis érhető el a Hemospray kezeléssel.<sup>17, 33, 43</sup>

### Irodalom

1. Aabakken L: Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2001; 33: 16-23.



2. **Bampton P, Yap LM, Hagan S, Hebbard G, Young G:** Argon plasma coagulation is safe and effective for acute bleeding peptic ulcer disease. *Gastroint Endos* 2003; **57**: AB 148.
3. **Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P, International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group:** International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; **19**: 101-113.
4. **Berg PL, Barina W, Born P:** Endoscopic injection of fibrin glue versus polidocanol in peptic ulcer hemorrhage: A pilot study. *Endoscopy* 1994; **26**: 528-530
5. **Chen JJ, Changchien CS, Lin CC, Chang WC:** The visible vessel on the bleeding gastric ulcer: An endoscopic-pathological study. *Endoscopy* 1997; **29**: 821-826.
6. **Chung IK, Kim EJ, Lee MS, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ, Cho MS, Hwang KY:** Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 2001; **33**: 969-975.
7. **Chung SC, Leung JW, Steele RJ, Crofts TJ, Li AK:** Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers: a randomized trial. *Br Med J* 1988; **296**: 1631-1633.
8. **Chung SC:** Current management of acute gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 2003; **237**: 9-12.
9. **Cooper GS, Chak A, Way LE, Hammar PJ, Harper DL, Rosenthal GE:** Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery and length of hospital stay. *Gastrointest Endosc* 1999; **49**: 145-152.
10. **Cooper GS, Kou TD, Wong RC:** Use and impact of early endoscopy in elderly patients with peptic ulcer hemorrhage: a population-based analysis. *Gastrointest Endosc* 2009; **70**: 229-235.
11. **Dancs N, Szalai M, Tőreki D, Horváth Z, Rácz I:** Clinical risk stratification with scoring system in peptic ulcer bleeding. *Z Gastroenterol*, 2010; **48**: A15.
12. **de Groot NL, Bosman JH, Siersema PD, van Oijen MG:** Prediction scores in gastrointestinal bleeding: a systematic review and quantitative appraisal. *Endoscopy* 2012; **44**: 731-739.
13. **Dinis-Ribeiro M:** Gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2013; **45**: 740-744.
14. **Fleig WE:** Solute or solvent: Does water do the hemostatic job? *Endoscopy* 1994; **26**: 362-363.
15. **Forrest JAN, Finlayson NDC, Sherman DJC:** Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; **2**: 394-397.
16. **Gostout CJ:** Gastrointestinal bleeding in elderly patient. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 590-595.
17. **Holster IL, Kuipers EJ, Tjwa ET:** Hemospray in the treatment of upper gastrointestinal haemorrhage in patients on anti-thrombotic therapy. *Endoscopy* 2013; **45**: 63-66.
18. **Ianetti AU, Scamporrino A, Occhigrossi G:** Endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer with adherent clot and pigmented spots by argon plasma coagulation. *Gastroint Endosc* 2003; **57**: AP 151.
19. **Jairath V, Kahan BC, Logan RF, Hearnshaw SA, Doré CJ, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR:** Outcomes following acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in relation to time to endoscopy: results from a nationwide study. *Endoscopy* 2012; **44**: 723-730.
20. **Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, Machicado GA, Gralnek IM, Savides TJ, Smith J, Jensen ME, Alofaituli G, Gornbein J:** Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002; **123**: 407-413.
21. **Kanai M, Hamada A, Endo Y, Takeda Y, Yamakawa M, Nishikawa H, Torii A:** Efficacy of argon plasma coagulation in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2004; **36**: 1085-1088.
22. **Kim YS, Park SW, Park YS, Gham CW, Kim TE, Lee SJ, Song SY, Chung JB, Kang JK:** A prospective comparative study among hemoclip, Beriplasty and argon plasma coagulation in patients with peptic ulcer bleeding. *Gastroint Endosc* 2003; **57**: AB 152.
23. **Kohler B, Maier M, Benz C, Riemann JF:** Acute ulcer bleeding: A prospective randomized trial to compare Doppler and Forrest classifications in endoscopic diagnosis and therapy. *Dig Dis Sci* 1997; **42**: 1370-1374.
24. **Lau JY, Chung SC, Leung JW, Lo KK, Yung MY, Li AK:** The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: A sequential endoscopic study. *Endoscopy* 1998; **30**: 513-518.
25. **Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, Chan FK, Suen RC, Chung SC:** Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999; **340**: 751-756.
26. **Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, Chan FK, Ng EK, You JH, Lee CW, Chan AC, Chung SC:** Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Eng J Med* 2000; **343**: 310-316.
27. **Lau JYW, Chung SSL:** Practical management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding (eds: Tytgat G.N.J., Classen M., Waye D., Nakazawa S.) In: *Practice of Therapeutic Endoscopy*, WB Sanders, London, 2000; pp. 1-11.
28. **Lim LG, Ho KY, Chan YH, Teoh PL, Khor CJ, Lim LL, Rajnakova A, Ong TZ, Yeoh KG:** Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high risk but non low-risk non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2011; **43**: 300-306.
29. **Lin HJ, Lee FY, Tsai YT, Lee SD, Lee CH:** What kind of non-bleeding visible vessel in a peptic ulcer needs aggressive therapy? Long-term clinical observation. *Endoscopy* 1990; **22**: 8-11.
30. **Maiss J, Wiesnet J, Proeschel A, Matthes K, Prat F, Cohen J, Chaussade S, Sautereau D, Naegel A, Krauss N, Peters A, Hahn EG, Hochberger J:** Objective benefit of a 1-day training course in endoscopic hemostasis using the "compact EASIE" endoscopy simulator. *Endoscopy* 2005; **37**: 552-558.
31. **Marek TA:** Gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2003; **35**: 891-901
32. **Mondardini A, Barletti C, Rocca G, Garripoli A, Sambataro A, Perotto C, Repici A, Ferrari A:** Non-variceal upper gastrointestinal bleeding and Forrest's classification: Diagnostic agreement between endoscopists from the same area. *Endoscopy* 1998; **30**: 508-512.
33. **Morris AJ, Smith LA, Stanley A, Bergman JJ, Kiesslich R,**



- Hoffman A, Tjwa ET, Kuipers EJ, von Holstein CS, Oberg S, Brullet E, Schmidt PN, Iqbal T, Mangiavillano B, Masci E: Hemospray for non-variceal upper gastrointestinal bleeding: results of the Seal Dataset (Survey to Evaluate the Application of hemospray in the Luminal tract). *Gastrointest Endosc* 2012; **75**: AB 134.
34. Oxner RB, Simmonds NJ, Gertner DJ, Nightingale JM, Burnham WR: Controlled trial of endoscopic injection treatment for bleeding from peptic ulcers with visible vessels. *Lancet* 1992; **339**: 966-968.
35. Parra-Blanco A, Takahashi H, Méndez Jerez PV, Kojima T, Aksoz K, Kirihara K, Palmerín J, Takekuma Y, Fuijta R: Endoscopic management of Dieulafoy lesions of the stomach: A case study of 26 patients. *Endoscopy* 1997; **29**: 834-839.
36. Pedroto I, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T: Is timely endoscopy the answer for cost-effective management of acute upper gastrointestinal bleeding? *Endoscopy* 2012; **44**: 721-722.
37. Rác I, Kárász T, Lukács K, Rác F, Kersák J, Wacha J, Szalkó T, Szász M, Gyenes I, Altorjay I: Management of Peptic Ulcer Bleeding in Different Case Volume Workplaces: Results of a Nationwide Inquiry in Hungary. *Gastroenterol Research and Practice* 2012; **2012**: 956434 DOI: 10.1155/2012/956434.
38. Rác I: Endoszkópos vérzéscsillapítás. In: Lonovics J, Neme-sánszky E, Simon L, Tulassay Zs, Wittmann T (eds): *Varró Gasztroenterológia*, Budapest Medicina Könyvkiadó Zrt. 2011; pp. 288-292.
39. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC: Risk assessment after acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gut* 1996; **38**: 316-321.
40. Rollhauser C, Fleischer DE: Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2004; **36**: 52-58.
41. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ: Endoscopy for acute non-variceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: is sooner better? A systematic review. *Arch Intern Med* 2001; **161**: 1393-1404.
42. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, Mössner J, Jensen DM, Stuart R, Lau JY, Ahlbom H, Kilhamn J, Lind T; Peptic Ulcer Bleed Study Group: Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 455-464.
43. Sung JJ, Luo D, Wu JC, Ching JY, Chan FK, Lau JY, Mack S, Ducharme R, Okolo P, Canto M, Kalloo A, Giday SA: Early clinical experience of the safety and effectiveness of hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy* 2011; **43**: 291-295.
44. Szocs K, Kárász T, Saleh H, Szabó A, Csöndes M, Dancs N, Jánoki M, Horváth Z, Rác I: A tervezett ellenőrző endoszkópia értéke az akut gastroduodenális fekélyvérzés ellátásában. *Orvosi Hetilap* 2009; **150**: 1932-1936.
45. Targownik LE, Nabalamba A: Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4**: 1459-1466.
46. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB, Tytgat GN: Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2000; **98**: 1494-1499.
47. van Rensburg C, Barkun AN, Racz I, Fedorak R, Bornman PC, Beglinger C, Balanzó J, Devière J, Kupcinskas L, Luehmann R, Doerfler H, Schäfer-Preuss S: Clinical trial: intravenous pantoprazole vs. ranitidine for the prevention of peptic ulcer rebleeding: a multicenter, multinational, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **29**: 497-507.
48. Wong RC, Chak A, Kobayashi K, Isenberg GA, Cooper GS, Carr-Locke DL, Sivak MV Jr: Role of Doppler US in acute peptic ulcer haemorrhage: Can it predict failure of endoscopic therapy? *Gastrointest Endosc* 2000; **52**: 315-321.
49. Yacyshyn BR, Thomson ABR: Critical review of acid suppression in nonvariceal, acute, upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis* 2000; **17**: 117-128.
50. Yap LM, Hagan S, Craig A, Hebbard GG, Young GP, Bampton PA: An audit of argon plasma coagulation, epinephrine injection, and proton-pump infusion therapy in the management of bleeding peptic ulcer disease. *Endoscopy* 2004; **36**: 36971-3743.

Levelezési cím: Dr. Rác István

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, I. Belgyógyászat-Gasztroenterológia Osztály  
9024 Győr, Vasvári P. u. 2.

Telefon: +36 96 418 244/1150, Fax: +36 96 418 486

e-mail: raczi@petz.gyor.hu



# A DIVERTICULARIS BETEGSÉG MODERN KLINIKAI MEGKÖZELÍTÉSE

Dr. Herszényi László<sup>(1)</sup>, Dr. Barabás Loránd<sup>(2)</sup>, Dr. Juhász Márk<sup>(1)</sup>, Dr. Mihály Emese<sup>(1)</sup>, Dr. Tulassay Zsolt<sup>(1)</sup>

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

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A diverticulosis a vastagbél gyakori eltérése, amelynek kóreredete csak részben tisztázott. A diverticularis betegséget visszatérő tünetek és szövődmények jellemzik, amely miatt kórházi ellátásra, gyakran sebészi beavatkozásra van szükség. A szerzők összefoglalják a diverticularis betegség diagnosztikáját, osztályozási rendszereit. Áttekintik a konzervatív kezelést, az endoszkópos és az invazív radiológiai módszereket, valamint a sebészi kezelést legfontosabb szempontjait.

**Kulcsszavak:** diverticulosis, diverticulitis, szövődmény, osztályozás

## HERSZÉNYI L, BARABÁS L, JUHÁSZ M, MIHÁLY E, TULASSAY Z: MODERN CLINICAL APPROACH OF DIVERTICULAR DISEASE

**SUMMARY:** Diverticular disease is a common bowel condition, the pathogenesis of which is incompletely understood. It is characterized by recurrent symptoms and complications such as diverticulitis requiring hospital admission and sometimes surgery. The authors summarize the diagnostic criteria and provide an overview of current classification systems for diverticular disease. They review the conservative medical therapy, endoscopic and invasive radiological techniques, as well as the main aspects of surgical treatment of diverticular disease.

**Keywords:** diverticulosis, diverticulitis, complications, classification

Magy Belorv Arch 2014; 67: 245–251.

### Epidemiológia

A diverticulosis a leggyakoribb vastagbél-eltérés a nyugati világban, és az egyik legnagyobb egészségügyi költségfordítást igénylő tápcsatornai eltérés. A diverticularis betegség magába foglalja a diverticulosis és a diverticulitist.

A diverticulosis incidenciája 75–150/100 000 fő/év, prevalenciája nagymértékben életkorhoz kötött: 40 év alatt kevesebb mint 5%, 65 év felett pedig elérheti a 65%-ot; a diverticulitis miatt kezelt betegek 80%-a 50 év feletti. A diverticulosisos betegek 80–85%-a élete során tünetmentes marad, míg 15–20%-ukban eltérő súlyosságú tünetek jelentkeznek.

### Kórtan

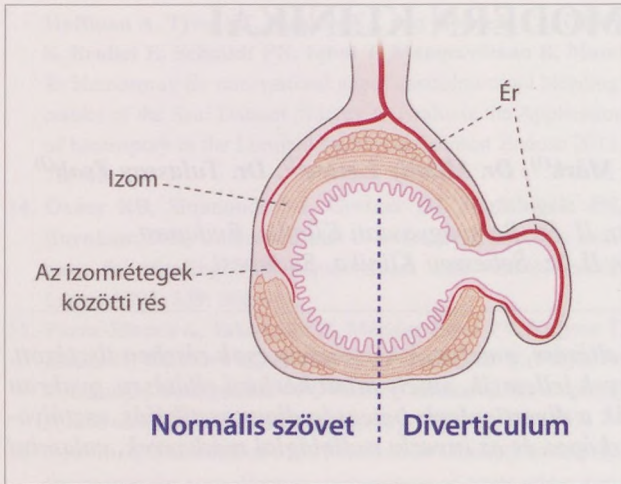
A diverticularis betegség patogenetikai mechanizmusa nem teljesen ismert (1. táblázat). A lehetséges kórtani tényezők közé tartoznak a rotszegény étrend, a vastagbélben az intraluminalis nyomás fokozódása, a bakteriális túlnövekedés, a bakteriális transzlokáció, valamint az immunválasz aktivációja. A diverticulum alapvető morfológiai jellegzetességeit az 1. ábra foglalja össze.

### 1. táblázat. A diverticularis betegség patomechanizmusa, lehetséges kórtani és kockázati tényezői

Rotszegény étrend
Intraluminalis nyomásfokozódás a vastagbélben
Bakteriális túlnövekedés
Bakteriális transzlokáció
Immunválasz aktivációja
Dysbiosis
Nyálkahártya-gyulladás
Vastagbél-dysmotilitas
Visceralis hiperszenzitivitás
Csökkent fizikai aktivitás
Székrekedés
Elhízás

A tünetek kialakulásában a dysbiosis, a kismennyiségű nyálkahártya-gyulladás, a vastagbél-dysmotilitas és a visceralis hiperszenzitivitás egyaránt felelősek lehetnek. A diverticulosis betegség kockázatát növelheti a csökkent fizikai aktivitás, a székrekedés és az elhízás.<sup>3,31</sup>





1. ábra. A diverticulum alapvető morfológiai jellegzetessége

### Osztályozás

A diverticularis betegség és heveny diverticulitis első és a nemzetközi irodalomban legelterjedtebb osztályozását Hinchey 1978-ban alkotta meg, amely a perforált

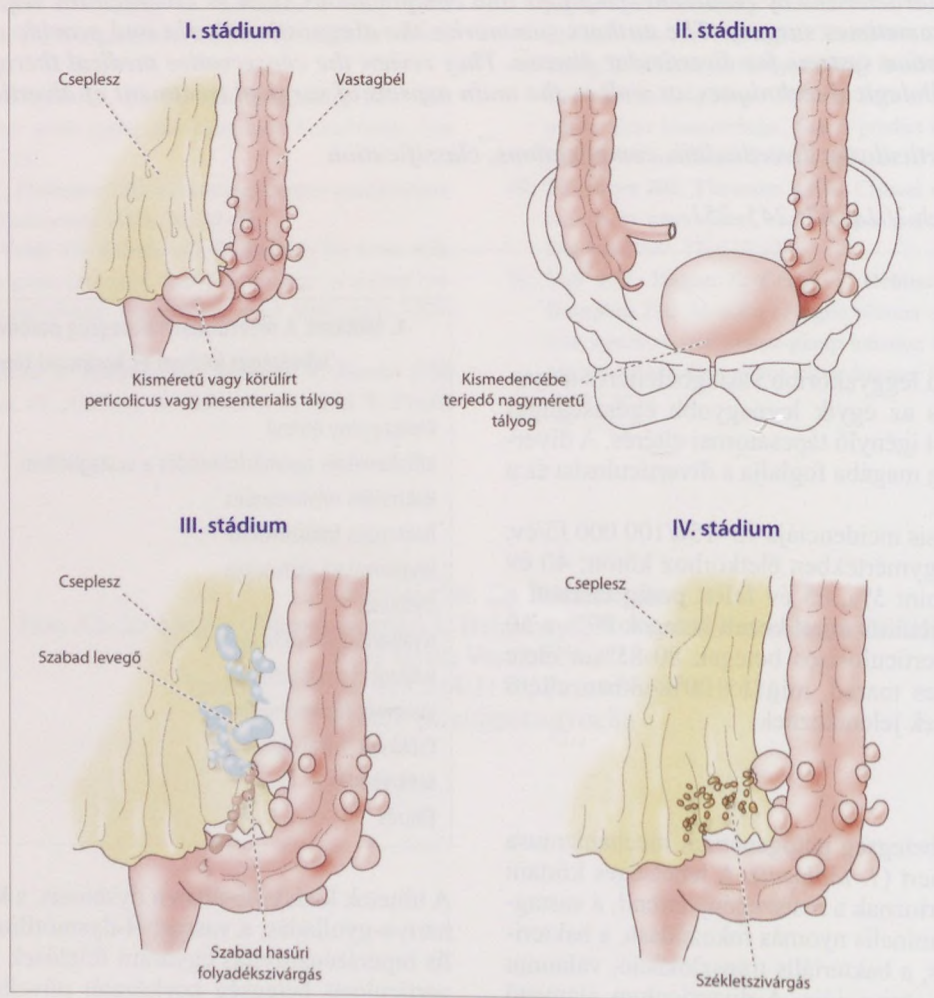
### 2. táblázat. A heveny diverticulitis Hinchey-féle osztályozása

I. stádium	Pericolicus abscessus vagy phlegmone
II. stádium	Kismedencei, intraabdominalis vagy retroperitonealis abscessus
III. stádium	Generalizált purulens peritonitis
IV. stádium	Generalizált faeculens peritonitis

diverticulitis négy stádiumát különbözteti meg (2. táblázat, 2. ábra).<sup>7</sup>

Azóta több módosítás, valamint súlyossági fokozatot figyelembe vevő rendszer látott napvilágot, amelyek segíthetik a betegség természetes lefolyásának jobb megértését és a megfelelő kezelés kiválasztását. Az eredeti Hinchey-féle osztályozást 1999-ben Wasvary és mtsai módosították.<sup>33</sup> Ez az osztályozás a perforált betegség mellett elkülöníti az enyhe klinikai formát (0. stádium), valamint különbséget tesz a körülírt pericolicus phlegmone (Ia stádium) és a körülírt pericolicus abscessus (Ib stádium) között (3. táblázat).

Köhler és mtsai 1999-ben az Európai Endoszkópos



2. ábra. A heveny diverticulitis Hinchey-féle osztályozása



**3. táblázat. A heveny diverticulitis Hinchey-osztályozásának Wasvary-féle módosítása**

0. stádium	Klinikailag enyhe diverticulitis
Ia stádium	Körülírt pericolicus gyulladás és phlegmone
Ib stádium	Pericolicus vagy mesocolicus abscessus
II. stádium	Kismedencei, intraabdominalis vagy retroperitonealis abscessus
III. stádium	Generalizált purulens peritonitis
IV. stádium	Generalizált faeculens peritonitis

Szébsztársaság (European Association of Endoscopic Surgeon) konszenzus konferencián egy újabb klinikai jellegű osztályozást dolgoztak ki, amelynek értelmében megkülönböztetünk szimptomatikus szövődménymentes, recidiváló szimptomatikus és szövődményekkel járó (komplikált) betegséget (4. táblázat).<sup>12</sup>

**4. táblázat. A diverticularis betegség Köhler-féle osztályozása**

Szimptomatikus szövődménymentes betegség
Rekurrens szimptomatikus betegség
Szövődményes betegség
- vérzés
- diverticulitis
- abscessus
- phlegmone
- perforáció
- purulens és/vagy faeculens peritonitis
- fistula
- obstrukció-strictura

A CT-vizsgálatok bevezetését követően újabb, CT-morfológián alapuló osztályozások is napvilágot láttak. Sher és mtsai 1997-ben a CT által leírt finom radiológiai eltérések alapján módosították az eredeti Hinchey-féle osztályozást, megkülönböztetve a pericolicus abscessust (I. stádium), a percutan drenázssal kezelhető távoli abscessust (IIa stádium) és az összetett (komplex) abscessust (5. táblázat).<sup>23</sup>

**5. táblázat. A heveny diverticulitis Hinchey-osztályozásának Sher-féle (CT-morfológián alapuló) módosítása**

I. stádium	Pericolicus abscessus
IIa stádium	Távoli abscessus, amely percutan drenázssal kezelhető
IIb stádium	Összetett (komplex) abscessus fistulával
III. stádium	Generalizált purulens peritonitis
IV. stádium	Faeculens peritonitis

**6. táblázat. A heveny diverticulitis Hinchey-osztályozásának Kaiser-féle (CT-morfológián alapuló) módosítása**

0. stádium	Diverticulumok ± vastagbélfal megvastagodása
Ia stádium	Vastagbélfal megvastagodása pericolicus lágyrész-eltérésekkel
Ib stádium	Ia eltérések ± pericolicus vagy mesocolicus abscessussal
II. stádium	Ia eltérések ± távoli abscessus
III. stádium	Szabad hasúri levegő vagy generalizált ascites és peritoneummegvastagodás
IV. stádium	A III. stádiummal megegyező eltérések

**7. táblázat. A heveny diverticulitis Ambrosetti-féle (CT-morfológián alapuló) osztályozása**

Közepes diverticulitis	Körülírt sigmafal-megvastagodás (<5 mm) Pericolicus zsírszövetdenzitás-fokozódás
Súlyos diverticulitis	Abscessus Extraluminalis levegő Extraluminalis kontrasztanyag

**8. táblázat. A diverticularis betegség legújabb német osztályozása**

0. típus	Tünetmentes diverticulosis
1. típus	Heveny szövődménymentes diverticularis betegség/Diverticulitis
1a típus	Diverticulitis/diverticulosis környezeti érzékenység nélkül
1b típus	Diverticulitis környezeti phlegmonével
2. típus	Heveny komplikált (szövődményes) Diverticulitis (1b típus +)
2b típus	Macroabscessus
2c típus	Szabad perforáció
2c1. típus	Purulens peritonitis
2c2. típus	Faeculens peritonitis
3. típus	Idült recidiváló vagy elhúzódó szimptomatikus diverticularis betegség
3a típus	Szimptomatikus szövődménymentes diverticularis betegség
3b típus	Recidiváló szövődménymentes diverticulitis
3c típus	Recidiváló szövődményes diverticulitis
4. típus	Diverticularis vérzés



A CT-morfológián alapuló osztályozást *Kaiser és mtsai* tovább finomították (6. táblázat)<sup>9</sup>, *Ambrosetti és mtsai* pedig megkülönböztetnek közepes és súlyos diverticulitist, amelyek révén a klinikus könnyebben dönthet, hogy milyen módon fogja kezelni a kialakult heveny szövődményt (7. táblázat).<sup>1</sup>

Végül a diverticularis betegség legújabb részletes osztályozását a német gasztroenterológiai és radiológiai társaságok konszenzuson alapuló útmutatója tartalmazza (8. táblázat).<sup>17</sup>

## Klinikum

Megkülönböztetünk tünetmentes, tüneteket okozó (szimptomatikus), szövődménymentes, nem komplikált, rekurrens szimptomatikus és szövődményes diverticulosis, valamint szövődménymentes és szövődménnyel társuló diverticulitist (9. táblázat).<sup>13</sup>

### 9. táblázat. A diverticularis betegség tünetei

#### *Szimptomatikus, szövődménymentes diverticulosis*

- hasi fájdalom
- puffadás
- teltségérzés
- széklethabitus-változás

#### *Rekurrens, szimptomatikus diverticulosis*

- a tünetek évi több alkalommal ismétlődnek

#### *Szövődményes diverticulosis*

- vérzés
- diverticulitis
- abscessus
- perforáció
- peritonitis
- fistula
- obstrukció-strictura

A diverticulosisos betegek legnagyobb hányada (70–80%-a) *tünetmentes*, ilyenkor általában egyéb vizsgálatok során, véletlenszerűen derül ki a diverticulosis.

*A tünetekkel járó, szövődménymentes diverticulosisban* a tünetek leginkább az irritábilis bél szindrómához (IBS) hasonlóak: a tünettán magába foglalja a széklethabitus-változást (székrekedés vagy hasmenés), a hasi fájdalmat, a hasi puffadást, flatulenciát. A hasi fájdalom elsősorban a bal alhasi régióban lép fel, székleltürítés vagy flatulencia enyhíti a fájdalom intenzitását.

A diverticulosisos betegek kb. 20%-ában jelentkezhet diverticulitises szövődmény vagy vérzés.<sup>20</sup>

A diverticulitis a diverticularis betegség gyulladássos szövődménye, amelyre mikroperforáció és tályogképződés jellemző. A diverticulitis súlyossága változó:

megkülönböztetünk enyhe egyszeri, visszatérő, rekurrens, valamint súlyos, szövődményes formát, amely perforációval, abscessussal, elzáródással vagy fistulaképződéssel társulhat.

A *heveny diverticulitis* klinikumát a súlyosság, a perforáció és a szövődmények kialakulása szabja meg.

*Szövődménymentes diverticulitist* a tartós bal alhasi fájdalom, székrekedés vagy hasmenés, hőemelkedés-láz, esetenként sigmatáji tapintható, érzékeny rezisztencia jellemzi.

*Szövődményes diverticulitis* esetében a klinikumot a szövődmény (abscessus, sipoly, obstrukció-stenosis) jellege és mértéke határozza meg. Abscessus a diverticulitisek 15–20%-ában jön létre, sipoly esetén megkülönböztetünk colovesicalis, colovaginalis, valamint colointestinalis formát. A legsúlyosabb szövődmény a szabad hasi perforáció: ebben az esetben diffúz purulens vagy faecopurulens peritonitis alakulhat ki, ilyen esetekben jelentős a halálozás.

Diverticularis vérzés a betegek 5–10%-ában, klinikailag szignifikáns, súlyos vérzés az esetek 2–3%-ában alakul ki. Az alsó tápcsatornai vérzések leggyakoribb oka (az esetek 30–40%-a) a diverticulosis. A vérürítés rendszerint hirtelen, bevezető tünetek nélkül kezdődik. Masszív, életveszélyes vérzés elsősorban idős, több társbetegségben szenvedőkben lép fel. Az esetek több mint háromnegyedében a vérzés spontán szűnik, de masszív, elhúzódó vérzés esetén életveszélyes állapot alakul ki.

## Kórisme

A tünetmentes diverticulosis rendszerint más javallat miatt végzett kolonoszkópia, hasi ultrahang- (UH-) vagy hasi CT-vizsgálat során derül ki.

Heveny diverticulitisre utalhatnak a klinikai kép és a fizikális vizsgálat mellett a kóros gyulladássos paraméterek [leucocytosis, gyorsult süllyedés, emelkedett C-reaktív protein (CRP)].

A heveny diverticulitis kórisméjének igazolására hasi UH- és kontrasztos CT-vizsgálat végzése szükséges. A képalkotó eljárások során igazolható eltérések: diverticulum kimutatása, bélfal-megvastagodás, a pericolicus zsírszövet denzitásának fokozódása, pericolicus folyadékgyülem (abscessus). Fistula gyanúja esetén mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) is elvégezhető.

Heveny diverticulitis esetén a kolonoszkópia és a báriumos kontrasztanyaggal végzett irrigoszkópia ellenjavallt, azonban az akut szak lezajlását követően nem egyértelmű klinikum, vastagbélrák gyanúja vagy elektív sebészi kezelés előtt az endoszkópos vizsgálatot feltétlenül el kell végezni.<sup>13, 18</sup>

## Kezelés

A tünetmentes diverticulosis nem igényel gyógyszeres kezelést. A diverticularis betegség patogenezisére való



tekintettel azonban ebben az esetben is javasolt a zöldségekben-gyümölcsökben gazdag, rostús étrend, amely fokozza a vastagbéltranszitot és csökkenti az intraluminalis nyomást.

A diverticulosisos betegek 1-2%-a konzervatív kórházi kezelésre, míg 0,5%-a sebészi kezelésre szorul.<sup>25, 27, 28</sup>

A tüneteket okozó, de szövődménymentes diverticulosis betegség esetén a kezelés célkitűzése a diverticulosis-sal összefüggő tünetek (hasi fájdalom, puffadás, szék-lethabitus-változás) gyakoriságának és súlyosságának csökkentése, valamint a szövődmények megelőzése.

Tüneteket okozó, szövődménymentes diverticularis betegség esetében az első heveny shubot követően a betegek kb. 60%-ában egy éven belül újabb heveny epizód következhet be, 4%-ában pedig szövődmény léphet fel. Klinikai szempontból ezért alapvető fontosságú a recidívák-relapszusok megelőzése. A recidívák megelőzésére a fel nem szívódó antibiotikumok, a mesalazin és a probiotikumok alkalmazása jön szóba.<sup>29, 32</sup>

### Mesalazin

A mesalazin gátolja a gyulladáshoz vezető, a szabad gyökök képződését és intrinsic antioxidáns hatással is rendelkezik. A mesalazin hatékonyan alkalmazható a diverticulitis heveny szakában és a recidívák megelőzésében. Tüneteket okozó, a recidíva szempontjából nagy kockázatú szövődménymentes betegekben a folyamatos mesalazin fenntartó kezelés csökkenti a relapszusok arányát.<sup>30</sup>

### Probiotikumok

A probiotikumok alkalmasak lehetnek a heveny szövődménymentes diverticulitis kezelésére. A probiotikumok kedvező hatásmechanizmusai közül kiemelendők: antimikrobiális anyagok képzése, a proinflammatorikus kórokozókkal szembeni kompetitív metabolikus hatás, a patogén kórokozók adherenciájának és transzlokációjának gátlása, a nyálkahártya-védelem fokozása.

A probiotikumok remissziót fenntartó és diverticulitist megelőző hatásának igazolására további prospektív, randomizált vizsgálatokra van szükség.<sup>6, 14</sup>

### Rifaximin

A nem felszívódó antibiotikumok – ellentétben a szisztémás antibiotikumokkal – célzottan hatnak az enterális kórokozókra, azonban szisztémás toxicitásuk vagy mellékhatásuk minimális. A rifaximin, a rifamicin fél-mellékhatású származéka. A per os alkalmazott rifaximinnak mindössze 0,4%-a szívódik fel, csak a tápcsatornára hat, mellékhatása csekély. A baktericid hatású antibiotikum *in vitro* egyaránt hat a Gram-pozitív és a Gram-negatív baktériumokra, az anaerob kórokozókra, így hatékony *Clostridium difficile* (*C. difficile*) fertőzésben is. Alkalmazása biztonságos, a rezisztencia

kialakulásának kockázata csekély. A bélflóra összetételét összességében nem változtatja meg, de azon belül a kedvező hatású baktériumok (*Bifidobacterium* törzsek és *Faecalibacterium prausnitzii*) arányát növeli.

A rifaximin pontos hatásmechanizmusa szövődménymentes diverticulosis betegségben nem tisztázott (10. táblázat). Feltételezhető, hogy az elsődleges mechanizmus a bakteriális túlnövekedés mérséklése és a bél mikroflórájának helyreállítása, amelyek következtében mérséklődik a bakteriális túlnövekedés által előidézett nyálkahártya-károsodás, csökken a rostok degradációja és a gázképződés, nő a széklet mennyisége és összességében csökken a bélben az intraluminalis nyomás.<sup>22</sup>

#### 10. táblázat. A rifaximin lehetséges hatásmechanizmusa diverticularis betegségben

- A bakteriális túlnövekedés mérséklése
- A bél mikroflórájának helyreállítása
- A bakteriális túlnövekedés által előidézett nyálkahártya-károsodás mérséklése
- A rostok degradációjának csökkentése
- A gázképződés mérséklése
- A széklet mennyiségének növelése
- az intraluminalis nyomás csökkentése a vastagbélben

Több randomizált, kontrollált vizsgálat igazolta, hogy a ciklikusan (havonta 7 napig) alkalmazott rifaximinkezelés hatékonyabban csökkenti a diverticulosis betegséggel összefüggő tüneteket, a betegség súlyosságát és a szövődmények előfordulását, mint önmagában a rostpótlás.<sup>4, 16, 21, 26</sup>

Az is igazolódott, hogy lezajlott heveny diverticulitist követően az egy éves ciklikus rifaximinkezelés és rostpótlás szignifikánsan csökkenti a diverticulitises relapszusok arányát.<sup>15</sup> A vizsgálatok metaanalízise azt mutatta, hogy a tünetmentesség eléréséhez a kezelési minimum (number needed to treat, NNT) háromnak, míg a szövődmények megelőzéséhez az NNT kilencnek felelt meg. A hosszú távú rifaximinkezelés biztonságosnak bizonyult.<sup>2, 19</sup>

### A diverticulitis kezelése

Az újonnan fellépő, szövődménymentes diverticulitist konzervatív módon kell kezelni, mert igazolódott, hogy az első gyulladáshoz vezető epizód kezelését követően a betegek 70%-a panaszmentessé válik. Ugyanakkor ismert, hogy recidívák esetében 60%-os a szövődmények kockázata. A konzervatív kezelés fő célkitűzései a tünetmentesség elérése és a szövődmények megelőzése.<sup>24</sup>

A szövődménymentes diverticulitis standard keze-



lésének alapját a folyékony étrend és az orális antibiotikus (rendszerint ciprofloxacín és metronidazol) kezelés képezi.

Szövődménymentes diverticulitis esetében kórházi kezelés javasolt az alábbi esetekben: idős, immunszupprimált beteg, jelentős komorbiditás(ok), nem megoldott otthoni rehidráció vagy a beteg nem tolerálja az orális antibiotikumot.

A szövődményes, komplikált diverticulitist egyértelműen kórházi körülmények között kell kezelni. Ilyenkor carentia mellett parenteralis antibiotikus kezelést kell alkalmazni.

Remisszió elérésekor a rostpótlás és az intermittens-ciklikus rifaximinkezelés enyhíti a tüneteket és csökkenti a diverticulitises recidívák kockázatát. Ez a megelőző stratégia javítja a betegek életminőségét és összességében csökkenti a kezelési költségeket.<sup>25</sup>

### Sebészi kezelés

A diverticulitises betegek 15–30%-ában sebészi kezelésre van szükség, amelynek során a diverticulumokat tartalmazó bélszakasz eltávolítására kerül sor. A sebészi kezelés javallatait a 11. táblázat foglalja össze. A sebészi kezelés fő célkitűzése a gyulladt vagy beszűkült bélszakasz eltávolítása (resekciója) laparoszkópos vagy nyitott sebészi módszerrel, valamint a szövődmények ellátása.

#### 11. táblázat. A diverticularis betegség műtéti javallatai

Diffúz peritonitis  
Abscessus  
Fistula  
Stenosis-strictura  
Nem szövődményes diverticulitis többszörös heveny recidívája  
Fiatal, immunszupprimált beteg

Műtét szükséges nyílt perforáció, diffúz peritonitis, abscessus, fistula, stenosis eseteiben, valamint nem szövődményes diverticulitis többszörös (második-negyedik) heveny recidívája esetén. A műtéti javallatot kevésbé a recidívák száma, sokkal inkább a heveny relapszusok súlyossága és az egymást követő heveny shubok közötti rövid időintervallum képezi. Fiatal, immunszupprimált betegeknél is indokolt a mielőbbi műtéti megoldás.<sup>5, 8, 10</sup>

Az utóbbi időben változott az abscessus kezelési stratégiája. Hinchey I-II. stádiumú tályogok esetében CT- vagy ultrahangvezérelt percutan drenázs javasolt, amely végleges kezelést vagy átmenetet jelenthet a műtéti beavatkozásig.

Generalizált peritonitis esetén a peritonitis természetének, súlyosságának megítélése céljából rendszerint diagnosztikus laparoszkópiára kerül sor. Purulens

peritonitis esetén rendszerint laparoszkópos sigmaresekcio vagy primer anastomosis, válogatott esetekben laparoszkópos lavázs történik. Faeculens peritonitis esetén rendszerint Hartmann-műtetre, válogatott esetekben pedig primer anastomosisra kerül sor.

Masszív diverticularis vérzés esetén endoszkópos (klipelés, koaguláció, adrenalin injekció) vagy endovaszkuláris kezelésre kell törekedni, a végső megoldást azonban a betegek döntő többségében (lehetőség szerint laparoszkópos) sigmaresekcio jelenti. Fistula kialakulása esetén rendszerint elektív műtét történik.

Az obstrukció-stenosis hátterében heveny gyulladás, esetleg abscessus, később pedig strictura állhat. Heges strictura esetén a malignitást mindig ki kell zárni. A heges strictura-stenosis is egyértelmű műtéti javallatot képez.<sup>11</sup>

### Irodalom

1. **Ambrosetti P, Becker C, Terrier F:** Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management - a prospective study of 542 patients. *Eur Radiol* 2002; **12:** 1145-1149.
2. **Bianchi M, Festa V, Moretti A, Ciaco A, Magone M, Tornatore V, DEzi A, Luchetti R, De Pascalis B, Papi C, Koch M:** Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *APT* 2011; **33:** 902-910.
3. **Boynton W, Floch M:** New strategies for the management of diverticular disease: insights for the clinician *Ther Adv Gastroenterol* 2013; **6 (3):** 205-213.
4. **Colecchia A, Vestito A, Pasqui F, Mazzella G, Roda E, Pistoia F, Brandimarte G, Festi D:** Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2007; **13:** 264-269.
5. **Collins D, Winter DC:** Elective resection for diverticular disease: an evidence-based review. *World J Surg* 2008; **32:** 2429-2433.
6. **Guslandi M:** Probiotics in diverticular disease: not ready for prime time? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; **7:** 585-586.
7. **Hinchey EJ, Schaal PG, Richards GK:** Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg* 1978; **12:** 85-109.
8. **Jurovich C, Seyfried F, Germer CT:** Sigmoid diverticulitis: indications and timing of surgery. *Chirurg* 2014; **85:** 304-307.
9. **Kaiser AM, Jiang JK, Lake JP:** The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. *Am J Gastroenterol* 2005; **100:** 910-917.
10. **Klarenbeek BR, Samuels M, van der Wal MA, van der Peet DL, Meijerink WJ, Cuesta MA:** Indications for elective sigmoid resection in diverticular disease. *Ann Surg* 2010; **251:** 670-674.
11. **Klarenbeek BR, de Korte N, van der Peet DL, Cuesta MA:** Review of current classifications for diverticular disease and a translation into clinical practice. *Int J Colorectal Dis* 2012; **27:** 207-214.
12. **Köhler L, Sauerland S, Neugebauer E:** Diagnosis and treat-



- ment of diverticular disease: results of a consensus development conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc* 1999; **13**: 430-436.
13. **Lakatos L, Lakatos PL**: A diverticularis betegség és kezelése. *Orv Hetil* 2012; **153**: 205-213.
  14. **Lamiki P, Tsuchiya J, Pathak S, Okura R, Solimene U, Jain S**: Probiotics in diverticular disease of the colon: an open label study. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; **19**: 31-36.
  15. **Lanas A, Ponce J, Bignamini A, Mearin F**: One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis* 2013; **45**: 104-109.
  16. **Latella G, Pimpo MT, Sottli S, Zippi M, Viscido A, Chiaramonte M, Frieri G**: Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis* 2003; **18**: 55-62.
  17. **Leifeld L, Termer CT, Böhm S, Dumoulin FL, Hauser W, Kreis M, Labenz J, Lembcke B, Post S, Reinshagen M, Ritz JP, Sauerbruch T, Wedel T, von Rahden B, Kruis W**: S2k Guidelines Diverticular disease/Diverticulitis. *Z Gastroenterol* 2014; **52**: 663-710.
  18. **Lembcke B**: Diverticular disease-diagnosis and classification. *Chirurg* 2014; **85**: 289-298.
  19. **Maconi G, Barbara G, Bosetti C, Cuomo R, Annibale B**: Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2011; **54**: 1326-1338.
  20. **Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K**: Colonic diverticular haemorrhage associated with the use of NSAIDs, low dose aspirin, antiplatelet drugs, and dual therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; doi:10.1111/jgh.12595 (Epub ahead of print).
  21. **Papi C, Ciaco A, Koch M, Capurso L**: Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial. *APT* 1995; **9**: 33-39.
  22. **Scarpignato C, Pelosini I**: Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; **51** (suppl. 1): 36-66.
  23. **Sher ME, Agachan F, Bortul M**: Laparoscopic surgery for diverticulitis. *Surg Endosc* 1997; **11**: 264-267.
  24. **Sheth AA, Longo W, Floch MH**: Diverticular disease and diverticulitis. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 1550-1556.
  25. **Sopena F, Lanas A**: Management of colonic diverticular disease with poorly absorbed antibiotics and other agents. *Ther Adv Gastroenterol* 2011; **4**(6): 365-374.
  26. **Stallinger S, Eller N, Högenauer C**: Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. *Wien Klin Wochenschr* 2014; **126**: 9-14.
  27. **Stollmann N, Raskin JB**: Diverticular disease of the colon. *Lancet* 2004; **363**: 631-639.
  28. **Strate L, Modi R, Cohen E, Spiegel BM**: Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 1486-1493.
  29. **Tursi A**: New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2014; **15**: 1005-1017.
  30. **Tursi A, Joseph RE, Streck P**: Expanding applications: the potential usage of 5-aminosalicylic acid in diverticular disease. *Dig Dis Sci* 2011; **56**: 3112-3121.
  31. **Ulmer TF, Rosch R, Mossdorf A, Alizai H, Binnebösel M, Neumann U**: Colonic wall changes in patients with diverticular disease – is there a predisposition for a complicated course? *Int J Surg* 2014; **12**: 426-431.
  32. **Vennix S, Morton DG, Hahnloser D, Lange JF, Bemelman WA**: The Research committee of the European Society of Coloproctology. Systematic review of evidence and consensus on diverticulitis: an analysis of national and international guidelines. *Colorectal Dis* 2014; doi:10.1111/codi.12659 (Epub ahead of print).
  33. **Wasvary H, Turfah F, Kadro O, Beauregard W**: Same hospitalization resection for acute diverticulitis. *Am Surg* 1999; **65**: 632-635.

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



# AZ ANTITHROMBOTICUS KEZELÉS JELEN KERESZTMETSZETE SZÍVBETEGSÉGEKBEN

Dr. Kiss Róbert Gábor

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Honvédkórház, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** *A szívbetegségek gyógyszeres és legújabbban eszközös antithromboticus kezelése nyitotta meg az utat a kardiológia sok modalitásának fejlődéséhez. Sokáig a bevált „négyes” (heparin, kumarin, aszpirin és clopidogrel) elemeinek kombinálása jelentette a fejlődést. Időközben azonban mind a tudomány, mind pedig a klinikum olyan mértékben fejlődött, olyan mértékben állított bennünket orvosokat új kihívások elé, hogy új szerek bevonására is sor került. Napjainkban ez a folyamat, ez a megújulás már olyan mértékben érinti a szívbetegségekkel, de minden más diszciplínával foglalkozó orvos és fogorvos életét, hogy érdemes áttekinteni ezeket az újdonságokat, a bevált szerek jelenlegi terápiás helyének említése mellett.*

**Kulcsszavak:** *antithromboticus szerek, stroke, pitvarfibrilláció, szívinfarktus, vénás thromboembolia*

KISS RG: STATE OF THE ART OF THE ANTITHROMBOTIC TREATMENT IN CARDIAC DISEASES

**SUMMARY:** *Medical and recently appeared instrumental antithrombotic treatment paved the road to the development of several modalities in cardiology. Combining the ingredients of the traditional quartet of heparin, coumadine, aspirin and clopidogrel represented this development for a long time. Nowadays clinical science becomes so advanced, medical doctors have to face new problems in such extent, that new antithrombotic drugs should be found. Currently this progress approaches life of medical doctors and dentists dealing with cardiac and noncardiac patients so broadly, that overviewing these novelties is badly needed beside of reiterating the therapeutic field of good old wellknown drugs, too.*

**Keywords:** *antithrombotic drugs, stroke, atrial fibrillation, myocardial infarction, venous thromboembolism*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 252–259.

Az artériás thrombosis, jelesül az akut coronaria szindrómák eredményesebb gyógyszeres kezelésében megjelent két nagyhatású és biztonságos vérlemezkegátló, az ADP-receptort blokkoló prasugrel és a ticagrelor, amelyek a clopidogrelhez képest eredményesebbnek bizonyultak ebben a kórfarmában.

A vénás thrombosis, a tüdőembolia megelőzése és kezelése, valamint a pitvarfibrilláció emboliamegelőzése terén a Xa faktort gátló szerek (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), valamint a trombingátló dabigatran már a mindennapok részévé váltak.

Az új szerek alkalmazásával kapcsolatban általános ismeret, hogy alkalmazásuknál a laboratóriumi adatok szerinti dózismódosítás alig szükséges, ha mégis történik ilyen, akkor sem a véralvadási, hanem a vesefunkciós paraméterekhez vagy a beteg, a betegség kockázati fokához illesztjük az adott új szer adagját.

A K-vitamin-antagonista kumarin egyeduralma változatlanul a mechanikus műbillentyűs vagy súlyos mitralis stenosisban élő betegek kezelésében. Változatlanul az aszpirin és clopidogrel kombináció javallata az elektíven beültetett stentek antithromboticus védelmében.

A hatékonyabb, vagy egyszerűbben használható új szerek megjelenése emlékeztet bennünket arra a tényre, hogy az erősebb antithromboticus hatás nagyobb vérzéses kockázatot jelent. Igaz ez az új vérlemezkegátlókra, a vérlemezkegátlókkal kombináltan adott új szerekre egyaránt. A pitvarfibrillációs embolia megelőzése azonban üdítő kivétel e tekintetben, hiszen itt az új szerek a kumarinhoz képest nemcsak hatékonyabban, de stroke és nagy vérköri embolia megelőzésében, de kevesebb vérzésveszélyt, elsősorban kisebb agyvérzésveszélyt is jelentenek.

## Vérlemezkegátlók

### Acetilszalícilsav (aszpirin)

Szekunder prevencióban, igazolt coronariabetegségben, atherothromboticus esemény (infarktus, stroke, perifériás artériás ischaemiás esemény) után alkalmazása változatlanul indokolt. Ezekben az esetekben is számolnunk kell a vérzéses eseményeket fokozó hatásával, amelyek számát azonban jelentősen meghaladja







betegek között, többek között a máj citokróm C2P19-es enzimjének elterjedt polimorfizmusát.<sup>31</sup> Ilyenkor a nem funkcionáló allélnak megfelelően kevesebb aktív metabolit képződik a beadott clopidogrelből. Jelen tudásunk szerint ez a polimorfizmus a HOTPR jelenség mindössze 20%-áért felelős. Az ARCTIC-GENE tanulmány nem talált érdemi összefüggést a genetikailag gyenge clopidogrel metabolizmusú betegek és a rosszabb klinikai kimenetel között.<sup>7</sup>

A clopidogrel alkalmazási területei:

- Percutan coronariaintervenciók esetén, telítő adaggal (600 mg) kezdve, aszpirinnel együtt.
- Az akut coronaria szindróma bármely formájának azonnali clopidogrelkezelése 600 mg telítő adaggal kezdve olyan országokban, ahol ennél modernebb kezelés (prasugrel, ticagrelor) még nem hozzáférhető. A nem invazív módon kezelt betegekre is vonatkozik a javaslat.
- A clopidogrelt szedőkön kialakult akut coronaria szindróma percutan intervenciók ellátása során is érdemes egyszeri telítő clopidogrel adagot (300–600 mg) beadni.
- A másodlagos megelőzés során aszpirinnel kombinálva a kezelés első évében.
- A másodlagos megelőzés során az aszpirin alternatívájaként, fenntartó adagban.
- Aszpirinnel kombinálva pitvarfibrillációban, ha a beteg orális antikoagulánsal nem kezelhető.

Az akut coronaria szindrómában a clopidogrel HOTPR előfordulása akár a betegek 16–20%-át is érintheti, ezért hatékonyabb szerek felé fordult a kutatás. Két szer, a prasugrel és a ticagrelor is hatékonyabbnak bizonyult a heveny szakban alkalmazott clopidogrelnél. Előbbi a percutan intervencióval, utóbbi a bármely módon kezelt akut coronaria szindróma terén bizonyult a clopidogrelnél hatékonyabbnak aszpirinnel kombinálva.

### *Prasugrel*

A TRITON TIMI 38 tanulmányban percutan coronariaintervencióval kezelt akut coronaria szindróma minden formájában szenvedő betegeket vizsgáltak.<sup>39</sup> Az egyik csoport aszpirint és clopidogrelt, a másik csoport pedig aszpirin mellé prasugrelt kapott. A prasugrel is egy thienopyridin, de aktív metabolittá alakulása biztonságosabb és hatékonyabb. A tanulmány igazolta, hogy a prasugrel valóban hatékonyabb a clopidogrelnél. Különösen nagy volt az előny a stentthrombosis visszaszorulása tekintetében, viszont a vérzéses események gyakoribbak voltak. A prasugrel bekerült az akut coronaria szindróma percutan invazív ellátásának fegyvertárába, mivel gyorsabban hat és vérlemezkegátló hatása erősebb, továbbá kevésbé mutat egyéni hatáskülönbségeket. Érdekes adat azonban, hogy a stentbeültetés nélkül, konzervatív módon kezelt akut

coronaria szindrómásokon nem bizonyult a clopidogrelnél hatékonyabbnak a TRILOGY ACS tanulmány szerint.<sup>28</sup> Tehát jelenleg a prasugrel az akut coronaria szindróma percutan intervencióval történő kezelése során alkalmazható az első év során. Ezt követő szekunder prevencióban vagy intervenció nélkül kezelt esetekben alkalmazása nem került a gyakorlatba.

### *Ticagrelor*

Az akut coronaria szindróma minden ellátási formájában a PLATO tanulmányban vizsgálták a ticagrelort.<sup>38</sup> A betegek clopidogrel- vagy ticagreloralapú DAPT kezelésben részesültek. Itt a konzervatív vagy műtétileg kezelt eseteket is bevonták a tanulmányba. A ticagrelor + aszpirin kombináció minden ellátási formában kedvezőbb volt a clopidogrelalapú kettős vérlemezkegátláshoz képest. A halálozás is csökkent a ticagrelorral kezelték között. A ticagrelor nem thienopyridin, hanem a vérlemezkek ADP-receptorát reverzibilisen bénító szer. Hatásához nem szükséges szervezeten belüli átalakulás. A szer különös mellékhatásai említésre méltóak: sinus arrest miatti bradycardia, továbbá kimutatható ok nélküli légszomj. Ezek a betegek túlnyomó többségénél nem akadályozták a szer alkalmazását. Mivel reverzibilis hatású, hamarabb kiürül, ezért kevésbé akadályozza a betegek műthetőségét. Szekunder prevenciók alkalmazását – amely az akut ellátást követő első év befejezését követő időszakra vonatkozik – jelenleg a PEGASUS tanulmány vizsgálja.

### *Vérlemezkegátlók egyéni hatásavari*

Rengeteg vizsgálat igazolta, hogy a vérlemezkegátló terápia során mért egyénenként igen eltérő laboratóriumi eredmények, amelyek a vérlemezkegátlás mértékére vonatkoztak, prognosztikus jelentőségűek. A jó gátlást mutatók között kevesebb, a gyenge gátlást mutatók között pedig több újabb klinikai esemény, például stentthrombosis jelentkezett. Számos nagy tanulmány kísérte meg azt a prospektív megközelítést igazolni, hogy adjunk, mérjünk, és ha kell, változtassunk dózist, szert. Ezek a tanulmányok eddig sikertelenek maradtak. Tehát fel tudjuk már ismerni a veszélyt, de nem igazolt az ellenlépések értelme. Vagyis a laboratóriumi HOTPR-n alapuló klinikai cselekvéssor és klinikai eredmény kapcsolatát eddig nem sikerült igazolni.

Legújában a rengeteg hazai mérés és tudományos eredmény alapján hazai kutatók munkája révén készült el egy európai munkacsoport ajánlás a vérlemezkegátlás mérésével kapcsolatban.<sup>2</sup>

### **Orális antikoagulánsok**

#### *K-vitamin-antagonisták*

Mintegy fél évszázada kezeljük betegeinket K-vitamin-antagonistákkal.



### Közismert indikációi és cél-INR-tartományai:

- a vénás thromboemboliák megelőzése és kezelése (INR 2,0-3,0),
- a szívüregi thrombusok kezelése és megelőzése (INR 2,0-3,0),
- a mechanikus műbillentyűvel élők védelme (INR 2,0-3,0 kétlemezes aortapozíciójú, klinikai többletkockázattal nem rendelkező, és INR 2,5-3,5 a többi mechanikus műbillentyűs esetekben),
- a beültetés utáni első három hónapban a biológiai műbillentyűvel élők védelme (INR 2,0-3,0),
- a pitvarfibrilláció emboliaprevenciója klinikai kockázati score szerint rendelve (INR 2,0-3,0),
- a vena cava filterrel élők védelme (INR 2,0-3,0).

A folyamatosan változó K-vitamin-antagonista hatást rendszeresen kell kontrollálni az INR mérésével, és a dózist ehhez igazítani. Ez orvostól, betegtől egyaránt komoly odafigyelést és folyamatos interaktív kapcsolatot kíván. Ezért annak esélye, hogy a háziorvosi praxisok betegekben az INR a terápiás tartományban van, 55%.<sup>30</sup> Bizonyos országokban, elsősorban Skandináviában legendásan jók az INR megfelelő tartományban tartásának eredményei, ott – talán a résztvevők fegyelmezettsége és az egységkúbbnak gondolt étkezés miatt – a terápiás tartományban lévők aránya a 70%-ot meghaladja. Évi 2% jelentősebb vérzés veszélyét rejti magában a kumarinkezelés.<sup>19</sup> A pitvarfibrilláció miatt warfarinkezelést megkezdett betegek közül hosszú távon sokan hagyják el a szert, hat év után csak a betegek negyede-ötöde szedi egy nagy angol tanulmány szerint.<sup>13</sup>

### K-vitamin-antagonisták pitvarfibrillációban

A pitvarfibrilláció rendkívül elterjedt ritmuszavar. Egy hazai felmérés szerint az összes pitvarfibrillációban szenvedő személy száma akár a 300 000-t is megközelítheti.<sup>37</sup> A kiváltásában szereplő kórállapotok fennállása egyben a ritmuszavar klinikai, thromboemboliás kockázatát is képezi. Sok esetben a pitvarfibrilláció a sinuscsomó működésének gyengesége következtében alakul ki, egyfajta természetes „gyógyulása” a sinus ingerképés elromlásának, elvesztésének. Ezek a betegek olykor tachy-brady szindróma tüneteit mutathatják.

Természetes lefolyása: egy 7–10 éves paroxysmalis periódus után a ritmuszavar legtöbbször állandósul. Ezt a tendenciát késleltethetik a gyógyszeres és ablációs kezelési formák, de nagyok az egyéni eltérések is a lefolyás időtartamát illetően.

Egyértelmű a sikeres és folyamatos orális antikoaguláns kezelés által biztosított thromboemboliás prevenció életmentő hatása. A K-vitamin-antagonistákkal végzett antithromboticus kezelés 64%-kal csökkent a stroke és nagy vérkörü embolia kockázatát, a kumarinkezelés tehát igen hatékony lehet.

1. táblázat. A CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC score elemei

Congestiv szívelégtelenség/balkamra-diszfunkció	1 pont
Hypertonia	1 pont
Age, életkor (75 éves vagy idősebb)	2 pont
Diabetes mellitus	1 pont
Stroke/TIA/TE	2 pont
Vaszkuláris betegség (infarktus, aortaplakk, érszűkület)	1 pont
Age, életkor (65–74 éves)	1 pont
Sex Category = női nem	1 pont

TIA: tranzis ischaemiás attack; TE: thromboembolia

Ma az a feladatunk, hogy megtaláljuk azokat a kivételes eseteket, akiknél nincsen szükség antithromboticus kezelésre. A többi beteget pedig kezelni kell, ha arra alkalmas. Az európai ajánlások jelenleg a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC score-t javasolják annak eldöntésére, hogy hogyan kezeljük antithromboticus szerekkel paroxysmalis vagy tartós pitvarfibrillációban szenvedő betegünket.<sup>22</sup> Nulla pont esetén nincsen szükség antithromboticus gyógyszerre. Egy pont esetén antithromboticus szer alkalmazása javasolt, amely lehet kumarin, NOAC (novel oral anticoagulant), esetleg aszpirin és clopidogrel kombináció. Ez alól kivételt jelent, ha azt az egyetlen pontot a női nemhez tartozás jelenti, ilyenkor nem indokolt az alvadásgátló kezelés. Ha 2 vagy több pontot ér el a beteg, akkor feltétlenül kumarint vagy NOAC-ot tart szükségesnek az ajánlás. Ilyenkor vérlemezkegátló kombinációt csak akkor adjunk, ha az antikoaguláns kezelés egyik formája sem kivitelezhető.

### Új orális antikoagulánsok

Az újabb orális antikoaguláns (NOAC) szerek két csoportba sorolhatóak. Az aktivált X. faktor antagonistái a trombingenerációt gátolják az aktivált X. faktor elleni hatásuk révén. Nevük xaban-ra végződik. Létezik intravénás (otamixaban) és orális (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) formájuk is. A májon és a vesén egyaránt ürülnek, nem dializálhatók. A kumarinhoz hasonlóan elvileg alkalmasak lehetnek az artériás thrombosis megakadályozására is, de az ezzel kapcsolatos eddigi tapasztalatok eléggé kevés bizonyosságot szolgáltatnak. Bizonyos adatok az otamixaban parenteralis adásáról<sup>29, 33</sup>, továbbá a rivaroxaban kis adagjával kapcsolatban már e tekintetben ismertté váltak.<sup>24, 25</sup> Általánosságban azonban nem javasolhatóak e feladatra.

A trombin direkt gátlói léteznek parenteralis formában (hirudinanalógok), továbbá orális formában (ximelagatran, dabigatran). Utóbbiak neve – funkciójuknak megfelelően – tran-ra végződik. A ximelagatrant halálos hepatotoxicitása miatt kivonták a forgalomból, a dabigatran e tekintetben teljesen biztonságos. Hatáspontjukból adódóan nem a trombinképződését gátolják, ha-



nem a képződött trombin antagonistái. Természetesen a trombin hatásának önmaga termelődésével kapcsolatos pozitív visszahatásait is kikapcsolják. Kis molekulaméretük miatt a fibrinhez kötött trombinra is hatékonyak. Méretükből fakadóan azonban kiürülésük érdemben kizárólag renalis.<sup>32</sup> A dabigatran dializálható. Az artériás thrombosis kivédése nem tartozik indikációs körükbe, szívüregi és vénás oldalon hatékonyak.<sup>17, 28</sup>

Az új orális antikoaguláns szerekben közös, hogy alkalmazásuk során nincsen szükség rendszeres laboratóriumi ellenőrzésre. Laborvizsgálatra időnként azért szükség van, ezek az esetleges anaemizálódás, vérzés, illetve a veseműködés ellenőrzését jelentik, és nem a kumarinoknál megszokott véralvadási vizsgálatra alapuló folyamatos dózismódosítást. A legsúlyosabb eseteknél háromhavonta ellenőrizzük a veseműködést és a vérképet, kisebb kockázat esetén is legalább évente. Fontos, hogy ugyan néhány véralvadási vizsgálat értékét módosítják, de ezek az adatok nem használhatók a kezelés vezetésére. Ezek a mérések csak arra lehetnek jók, ha meg szeretnénk bizonyosodni, hogy a beteg bevette-e, szedi-e az új szerek valamelyikét. A protrombinidő megnyúlása a dabigatran, az aktivált parciális tromboplasztinidő megnyúlása pedig a xabanok jelenlétére utalhat.

Javallataik:

- a vénás thromboembolia prevenciója és kezelése, továbbá
- a nem billentyűbetegséghez társuló pitvarfibrilláció emboli profilaxisa.

Új szerek révén nem teljesen feltárt az antidotumok kérdése vérzés vagy sürgős műtét esetére, ezért alkalmazásuk körül sebészi körökben érhető bizalmatlanság alakult ki. Az antidotumok kifejlesztése gözerővel halad, monoklonális antitestek, illetve „álszubsztrátok” állnak kipróbálás alatt.<sup>11</sup> A súlyos vérzés, de különösen az agyvérzés esélye sokkal kisebb az új szerekkel kezelték között, a warfarinhoz képest. Úgy tudjuk megállapítani, hogy akután vérző betegünk szedett-e valamilyen régi vagy új orális antikoaguláns, ha elvégeztetjük a következő, minden kórházban hozzáférhető vizsgálati panelt: INR: warfarin, protrombinidő (PT): xabanok, aktivált parciális tromboplasztinidő (APTI): dabigatran. Ha megnyúlást látunk, a beteg szervezete feltehetően tartalmazza az adott gyógyszert. Sürgősségi központokban érdemes ennél pontosabb és specifikusabb mérőmódszereket is beállítani az új szerek miatt.<sup>16</sup>

Teendő vérzés vagy akut műtét esetén: vérzéscsillapítás, vér, vérkészítmények, frissen fagyasztott plazma adása. Súlyos és nem uralható vérzés esetén protrombinkomplex-koncentrátum (PCC), FEIBA (factor eight inhibitor bypassing activity), elkeseredett esetben aktivált VII. faktor (Novoseven) adása szóba jön. A dabigatran hemodialízissal eltávolítható, ezt vérzést okozó kumulációja esetén alkalmazhatjuk.

## Új orális antikoagulánsok a kardiológiában

### Dabigatran

A RELY tanulmányban a randomizáltan alkalmazott 2 × 110 mg dabigatran azonos, a 2 × 150 mg pedig a stroke és nagy vérköri embolia megelőzésében kedvezőbb hatásúnak bizonyult a nyíltan vezetett warfarinkezeléshez képest.<sup>8</sup> A 2 × 110 mg-os adag vérzéssel kockázata egyértelműen kedvezőbb volt a warfarinénál. A dabigatran fix napi adagban, érdemi laboratóriumi kontroll és rendszeres dózisillesztés nélkül jobb hatású és biztonságosabb a warfarinnál. Az utóbbi mondatot pontosítva: hatékonyabb (2 × 150 mg dabigatran), illetve biztonságosabb (2 × 110 mg dabigatran). A veseműködést figyelve alkalmazható, 30 ml/perc kreatininclearance alatt nem javasolt. Olykor gyomorpanaszokat okoz, ami ritkán a kezelés megszakításához vezethet. Rendkívül fontos, hogy az agyvérzés esélyét kevesebb mint a felére csökkenti a warfarinhoz képest. Műbillentyű antithromboticus védelmére, mint azt a RE-ALIGN vizsgálatból megtudtuk, nem alkalmas.<sup>12</sup> A szívinfarktus prevenciójára nem alkalmas.

### Rivaroxaban

A ROCKET-AF tanulmányban naponta egyszer 20 mg-ot beadva képes volt igen nagy kockázatú pitvarfibrilláló betegekben legalább olyan eredményt felmutatni, mint a warfarinkezelés. A betegek csaknem kétharmada szívelégtelenségben szenvedett vagy stroke utáni állapotban volt ebben a tanulmányban. Az agyvérzés esélye szignifikánsan kisebb rivaroxabannal, mint kumarinnal. A veseelégtelenség kevésbé korlátozza a rivaroxaban alkalmazását, azonban nem dializálható, és igazi antidotuma nincs. Az európai ajánlás szerint NOAC-ot 30 ml/min alatti kreatininclearance esetén ne adjunk. A rivaroxaban plazmaferézissel eltávolítható. A ROCKET-AF tanulmány volt a kardiológiai törzskönyvezés alapja.<sup>27</sup> Az ATLAS-TIMI 51 tanulmány alapján Európában vérlemezkegátlóval kombinálva az akut coronaria szindróma kezelésében is bejegyzett, napi 2 × 2,5 mg adagban, mely a pitvarfibrillációs adag egynegyede (ott napi 1 × 20 mg az adag).<sup>24</sup> Az ajánlások itt is 30 ml/min feletti kreatininclearance felett javasolják az alkalmazását. Gyomorvérzést a warfarinhoz képest némileg gyakrabban figyeltek meg alkalmazása során. A gyógyszert étkezés közben javasolt bevenni.

### Apixaban

Az ARISTOTLE vizsgálatban pitvarfibrillációban szenvedőkben, kettős vak módszerrel hasonlították össze a warfarinnal.<sup>15</sup> Adagja 2 × 5 mg, idős, veseműködési zavarban szenvedő, kis súlyú betegeken pedig 2 × 2,5 mg. Az elsődleges vizsgálati végpontot jelentő stroke és nagy vérköri embolia együttese szignifikánsan rit-



káiban fordult elő az apixaban, mint a warfarin ágon. Ugyanakkor a vérzések előfordulása is harmadával kevesebb volt. Tehát a szer hatékonyabb és biztonságosabb, mint a warfarin. Az AVERROES tanulmányban olyan betegeket randomizáltak aszpirin- vagy apixabankezelésre, akik nem szedhettek warfarint.<sup>35</sup> Az apixaban monoterápia vérzéses kockázata megegyezett az aszpirinével, míg a cardiogen emboliák, stroke-ok előfordulását megfelelte. Ennél is nagyobb különbség volt a poststroke betegeknél az apixaban javára ebben a vizsgálatban. Egy másik tanulmányban, az APRAISE 2-ben az akut coronaria szindróma kezelésében azonban aszpirin, clopidogrel és apixaban hármas kombinációja tolerálhatatlanul megnövelte a vérzéses kockázatot, klinikai előnyt viszont nem hozott.<sup>5</sup>

### *Edoxaban*

Az ENGAGE TIMI 48 tanulmányban edoxaban napi egyszer alkalmazott 60 és 30 mg-os adagját hasonlították a warfarin hatásához pitvarfibrillációban.<sup>14</sup> A 60 mg-os adag a warfarinhoz képest azonos hatásúnak bizonyult, míg az agyvérzés esélyét szignifikánsan csökkentette az edoxaban. A kisebb adag ugyan még biztonságosabb volt, de ischaemiás stroke gyakrabban fordult elő, mint a warfarinnal kezelték között.

### **Mikor VKA és mikor NOAC?**

#### *Pitvarfibrilláció*

Pitvarfibrillációban, ha a klinikai kockázati score alapján az indokolt, orális antikoaguláns kezelés alkalmazása javasolt. Ez lehet kumarin, vagy NOAC egyaránt.<sup>7</sup> Ha valamiért nem sikeres, nem kivihető az K-vitamin-antagonista kezelés, a beteg INR-je nem tartható a terápiás tartományban, vagy logisztikailag nem megoldható a vérvételeken alapuló kezelés stb., akkor a NOAC részesítendő előnyben a kumarinhoz képest. Végül pedig a kényelmesebb, de legfőképp biztonságosabb és legalább hasonlóan eredményes kezelés reményében minden betegnél mérlegelhető a NOAC a warfarin helyett. Itt természetesen népegészségügyi kérdésekről is szó van, országonként nagyon különbözőek a szabályok, a NOAC finanszírozása különbségeket mutat. Fontos, hogy az ajánlások nem tesznek különbséget a négy NOAC között. A kísérőbetegségek, a beteg fragilitása adott esetben azonban útbaigazíthat bennünket, hogy melyik szert és melyik dózist alkalmazzuk. Egy tudottan gyomorpanaszokkal küszködőnél apixabant, infarktusz után esetleg rivaroxabant, nagy stroke kockázat esetén akár dabigatrant választhatunk az egyéni mérlegelés után. Befolyásolhatja a választásunkat, ha a beteg extracardialis thrombosis profilaxisra szorul más indikációból.<sup>18</sup>

### *Mikor ragaszkodjunk a kumarinhoz?*

A mechanikus műbillentyűvel, vena cava filterrel élők, a 30 ml/min alatti kreatininclearance-értékkel rendelkezők esetén egyenlőre a warfarin, a VKA az indikált szer. Tudnunk kell, hogy a Magyarországon oly elterjedt acenokumarollal jóval kevesebb tudományos tapasztalat áll a rendelkezésre. Olyan betegek, akiknél orális antikoaguláns és kettős vérlemezkegátlás egyaránt indikált, vagyis a tripla kezelés esetei, szintén ide, a warfarin indikációhoz tartozhatnak. Noha a citált ajánlások nonvalvularis pitvarfibrilláció eseteire vonatkoznak, a NOAC és a warfarin hatékonysága nem különbözött az „enyhe” valvularis betegséggel járó pitvarfibrilláló betegeken sem. Nincsen adat, és ezért célszerű ragaszkodni a warfarinkezeléshez például szignifikáns mitralis stenosisban.

### **Periprocedurális antithromboticus kezelés**

Komoly elmozdulás figyelhető meg e téren az új szerek megjelenésével kapcsolatban.<sup>21</sup> Érdeemes néhány dolgot többféle irányból is megközelíteni: a műtét, az antithromboticus kezelést szükségessé tévő betegség és az alkalmazott szer vagy szerek szempontjából.

1. A beavatkozás: léteznek kis vérzéses kockázatú beavatkozások, amelyek rendes körülmények között nem igénylik az antithromboticus kezelés befolyásolását: bőr- és bőrfüggelék-műtétek, cataractaműtét, foghúzás. Általában ezek elvégezhetők az antithromboticus szerek alkalmazásának megszakítása nélkül, azonban ellenőrizzük, és ha kell törekedjünk arra, hogy kumarin esetében az INR-érték lehetőleg 2,0 közelében legyen, semmiképp sem a magas tartományokban. Különös módon idetartozik néhány más műtét is, mint a pacemaker/device beültetés vagy az intracardialis katéteres ablációs műtétek. Ezeket is biztonságosabb antithromboticus kezelés mellett végezni, ha műbillentyűs betegről van szó, vagy ha az abláció a bal szívfelet érintő. A beavatkozás kis vagy nagy vérzéses kockázata befolyásolni fogja a teendőt és a szüneteltetés idejét, ezt majd lásd később.
2. Az antithromboticus kezelést szükségessé tévő betegség: vannak betegségek, amelyekre alkalmazunk megelőző célzattal antithromboticus gyógyszereket, de a thromboticus kockázat nem nagy, ilyen a régi vénás thromboembolia, a korábban emboliával nem szövődött pitvarfibrilláció. Ezekben az esetekben a műtét idejére – néhány napra – szüneteltethető az antithromboticum. Vannak azonban olyan állapotok, ahol áthidaló kezelés, ún. bridging szükséges. Ezek: mechanikus műbillentyű, korábban már emboliával/stroke-kal, látott szívüregi thrombussal szövődött pitvarfibrilláció, három hónapon



belüli vénás thromboembolia. Ilyenkor a kumarin elhagyása és átmenetileg terápiás szintű heparin-, LMWH-kezelés szükséges a műtét körül. Ehhez a ponthoz tartoznak gondolatilag a stentek is, de – mivel ott bridging nem lehetséges – ezt később külön tárgyaljuk.

3. Az alkalmazott antithromboticum. A kumarin típusú szerek hatása lassan cseng le, általában 1,5 az az INR-érték, amely alatt már biztonságosan lehet operálni. Egyes idegsebészeti beavatkozásokhoz az 1,2-es INR-értéket is megkívánják. Sokszor öt nap is eltelik, amíg a kumarinhatás elmúlik. Az LMWH hatása 24 óra alatt tűnik el, azonban legtöbbször ez nem is cél, hiszen a műtéteket – legalábbis Európában – amúgy is perioperatív LMWH-profilaxisban végzik, gondosan ügyelve a gerincközeli érzéstelenítés szabályaira is. A hazánkban ritkán adott fondaparinux esetén a várakozási idő 36–48 óra. A helyzet kissé bonyolultabb az új orális antikoagulánsok esetén. Itt az elektív műtét előtti várakozási idő kis műtéti vérzéses kockázat esetén 1-szer, nagy kockázat esetén 2-szer 24 óra. Különös figyelmet kell fordítani a veseműködésre, mivel például dabigatran esetén 50 ml/min kreatininclearance alatt 3–5 nap szükséges a dabigatran kiürüléséhez. Ilyenkor a műtét megkezdése előtt érdemes APTI-t nézni. A xabonok esetén a 30–50 ml/min közötti kreatininclearance esetén három, annál is rosszabb veseműködés esetén akár 4–5 nap kihagyás is szükséges lehet egy nagy műtét előtt. Ilyenkor a protrombinidő segíthet a tájékozódásban. Az aszpirin és a clopidogrel öt, a prasugrel hét, a ticagrelor három nap kihagyást igényel műtét előtt.
4. Artériás stentes beteg. Itt nincsen lehetőségünk bridging kezelésre, ugyanis a LMWH nem képes a stentthrombosis megelőzésére. A beteg kezelését kell úgy irányítanunk, hogy ne kerülhessen sor tervezett műtetre a stent beültetését követő 4–6 héten belül. Ha tudjuk, hogy a beteg műtét előtt áll, és a stent beültetése elkerülhetetlen, ültessünk be bare-metal és gyógyszerrel nem kibocsátó stentet. A hagyományos fémstent esetén ugyanis a jelzett várakozási idő elégséges, ezt követően kihagyjuk a clopidogrelt, megtartjuk az aszpirint, és a beteg operálható. Sajnos gyógyszeres stent esetén ez a várakozási idő hat hónap. A jelzett időablakokon belül végzendő műtét esetén a kettős vérlemezkegátlás fenntartása kívánatos. Kettős gátláson lévő stentes beteg akut műtéte mindenképpen vérlemezkegátló hatásban fog történni, mert nincsen idő ilyen esetben öt napot várni, mivel a várakozás könnyen a beteg életébe kerülhet, akár csak egy combnyaktörés esetén is. Ilyenkor a vérzéscsillapítás és szükség esetén vérlemezke-koncentrátum adása segíthet.

## Irodalom

1. **Alexander JH, Lopes RD, James S:** Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011; **365:** 699-708
2. **Aradi D, Storey RF, Komócsi A:** Clinical role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention: An expert consensus document from the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 in press.
3. **Baron TH, Kamath PS, McBane RD:** Management of Anti-thrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *N Engl J Med* 2013; **368:** 2113-24.
4. **Camm J, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina:** 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation *European Heart Journal* 2012; **33:** 2719–2747. doi:10.1093/eurheartj/ehs253
5. **Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K:** Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; **4:** 180–187
6. **CAPRIE Steering Committee:** A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; **348:** 1329-39.
7. **Collet JP:** ARCTIC-GENE. *European Society of Cardiology 2013 Congress*; September 4, 2013; Amsterdam Hot Line presentation
8. **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. RE-LY Steering Committee and Investigators:** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; **361:** 1139–51.
9. **CURRENT-OASIS 7 Investigators:** Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2010; **363:** 930-942.
10. **Dewilde W, Oirbans T, Verheugt F:** Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; **381:** 1107-15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
11. **Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK:** A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011; **124:** 1573-1579.
12. **Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M:** Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves *N Engl J Med* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1300615
13. **Gallagher AM:** Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost* 2008; **6:** 1500-6.
14. **Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E:** Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
15. **Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, ARISTOTLE Committees and Investigators:** Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365:** 981-92.
16. **Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M:** *European Heart*



- Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; **15**: 625–651.
17. **Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S:** Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012; **125**: 669–676.
  18. **Hokusai-VTE investigators:** Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2013; DOI:10.1056/NEJMoa1306638.
  19. **Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C:** Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007; **115**: 2689–2696.
  20. **Joep Perk, De Backer J, Gohlke H:** European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *European Heart Journal* 2012; **33**: 1635–170.
  21. **Kovács EG, Katona É, Bereczky Zs:** New direct and indirect methods for the detection of cyclooxygenase 1 acetylation by aspirin; the lack of aspirin resistance among healthy individuals. *Thrombosis Research* 2013; **131**: 320–324.
  22. **Lip G:** Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; **137**: 263–272.
  23. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K:** 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). *Journal of Hypertension* 2013; **31**: 1281–1357.
  24. **Mega J, Braunwald E, Murphy S:** Rivaroxaban in Patients Stabilized After a ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results From the ATLAS ACS-2–TIMI-51 Trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis In Myocardial Infarction-51) *JACC* 2013; **61**: 1853.
  25. **Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD:** ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; **366**: 9–19.
  26. **Park SJ, Park DW, Kim YH:** Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1374–82. doi: 10.1056/NEJMoa1001266
  27. **Patel MR, Mahaffey KW, Garg J:** ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; **365**: 883–91.
  28. **Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA:** Prasugrel versus clopidogrel for ACS patients managed without revascularization. *N Engl J Med* 2012; **367**: 1297–1309. 2012 DOI: 10.1056/NEJMoa1205512
  29. **Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P:** Otamixaban for the treatment of patient non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009; **374**: 787–795.
  30. **Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB:** Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 967–973.
  31. **Sibbing D, Koch W, Gebhard D:** Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010; **121**: 512–518.
  32. **Stangier J, Rathgen K, Stähle H:** Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an openlabel, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010; **49**: 259–68.
  33. **Steg P G, Mehta S R, Pollack C:** Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The TAO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; DOI:10.1001/jama.2013.277165
  34. **Steg G, Stefan K. James, Dan Atar:** ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2012; **33**: 2569–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215
  35. **Stuart JC, Eikelboom J, Joyner C, for the AVERROES Steering Committee and Investigators:** Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2011; **364**: 806–817.
  36. **Sung JJ, Lau JY, Ching JY:** Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; **152**: 1–9.
  37. **Tomcsányi J, Bózsik B, Rokszi Gy:** A pitvarfibrilláció prevalenciája Magyarországon. *Orv Hetil* 2012; **153**: 339.
  38. **Wallentin L, Becker RC, Budaj A. the PLATO Investigators:** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1045–1057.
  39. **Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, TRITON-TIMI 38 Investigators:** Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; **357**: 2001–2015.

Levelezési cím: Dr. Kiss Róbert Gábor  
Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Honvédkórház  
1134 Budapest, Róbert Károly körút 44.  
e-mail: robertgaborkiss@gmail.com



# A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG

## 56. NAGYGYŰLÉSE

Tihany, 2014. május 31.–június 3.

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) immár 56. nagygyűlése ismét Tihanyban került megrendezésre 2014. május 31.–június 3. között. A Club Tihany Balaton-parti szállodája, a vendégházak, a hatalmas fák, a szépen gondozott park, a gasztroenterológusok számára Balatonaligát idézték. A sok év óta itt tartott sikeres kongresszus után Tihany szinte márkanév lett.

*A regisztrált résztvevők száma 1066 volt, közöttük 15 neves külföldi vendég, akik Európából és a tengerentúlról érkeztek.*

A nagygyűlés témái felölelték a gasztroenterológia egész területét. A vezetőség által egy évvel korábban megszavazott főtémák, a posztgraduális kurzusok és a state of art referátumok mellett csatlakozó és szabadon választott témájú munkák kerültek a programba. Ez utóbbiakat, az elfogadott 204 absztrakt alapján, a programbizottság sorolta be témakörök szerint. Mindösszesen 274 előadás, illetve poszter került bemutatásra. Az angol nyelvű, előadás-kivonatokból válogatott 78 összefoglaló a Társaság hivatalos idegen nyelvű orgánumban, a Zeitschrift für Gastroenterologie folyóirat 2014. májusi számában idézhető absztraktként megjelent.

A nagygyűléshez szervesen csatlakozóan, de külön-külön akkreditálva, két posztgraduális kurzusra is sor került. Az egyiket, a GEP-NET tumorok témakörét Czákó László moderálta, a másikat, az elhízás kezelése, konzervatív, endoszkópos és sebészeti módszerek témakört pedig Bene László. Ugyancsak az első napon került megrendezésre az MGT és Családorvosok fóruma keretében egy interdiszciplináris szimpózium, aminek témája „A bél microbiota szerepe a gasztroenterológiai kórképekben, az infektológia és a gasztroenterológia határkérdései” voltak. Bálint Levente családorvos és Schuller János infektológus voltak a moderátorok.

A nyitó napon zajlott az *endoszkópos asszisztensek hagyományos ülése*, ami most is lehetőséget adott a tapasztalatok bemutatására és megvitatására.

A nagygyűlés **főtémái** közül „Az ép gyomor – krónikus gastritisek (Healthy Stomach Initiatives)” téma igen rangos, nemzetközileg elismert külföldi előadók részvételével zajlott. A moderátorok Herszényi László és Czimmer József voltak.

A másik főtéma előadói az „Újdonságok a vékonybélbetegségek diagnosztikájában és terápiájában” igen aktuális kérdéskört mutatták be és vitatták meg. A moderátorok Bajor Judit, Rácz István és Vincze Áron voltak.

A *state of art előadásokat* Molnár Tamás (Vastagbél-bélbetegségek) és Tornai István (Bakteriális infekciók májcirrhosisban) tartották.

Június 1-jén, vasárnap délelőtt gazdag programmal zajlott az ünnepi *közgyűlés*. Ekkor került sor többek között a társaság kitüntetéseinek átadására, az új tiszteletbeli tagok bemutatására és előadásaikra is. A *Hetényi Géza-émlékelőadás kitüntetés* Herszényi László kapta, aki „Proteolitikus enzimek a gasztroenterológiában” címmel tartotta meg előadását. A *Magyar Imredíjat és előadást* Farkas Klaudia nyerte „A szérum tumornekrózis faktor- $\alpha$ , infliximab és infliximab elleni antitest titerének gyakorlati jelentősége gyulladáshoz vezető betegségekben” című munkájával. A *Pro Optimo Merito in Gastroenterologia* díjat Molnár Tamás és Topa Lajos kapták.

Ebben az évben négy világhírű gasztroenterológus lett a *társaság tiszteletbeli tagja*. Bemutatásuk és a laudáció a közgyűlés keretében történt meg. A díszoklevél és a Hetényi Géza-émlékérem átadása előtt mindegyikük „state of art” előadást tartott saját kutatási területéről a másnapi főtéma programban, illetve a megfelelő szekcióüléseken. *Markus M. Lerch* (Németország) a hasnyálmirigy sejtbioológiájáról, *Francesco Di Mario* (Olaszország) az egészséges gyomor program olaszországi modelljéről, a kockázati faktorok és az invazív és nem invazív vizsgálati módszerek társadalmi tudatoságáról, *Pierre Deprez* (Belgium) a transluminális intervenciós endoszkópiáról, mint a hibrid endoszkópia és sebészi beavatkozás irányába tett első lépésről tartott előadást. Az új tiszteletbeli tagok közül *Graham Foster* (Nagy-Britannia) az idén tavasszal járt Magyarországon a Hepatológia 2014 konferencián, most nem tudott eljönni.

A 2013-ben megjelent, *legjobb idegen nyelvű dolgozat* pályázat Rolf Madaus Alapítvány díját *Molnár Tamás* nyerte a „Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy” (Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2013; 37: 225-233) dolgozatával. A *legjobb magyar nyelvű dolgozat* díjat *Lőrinczi Katalin* „A D-vitamin-szint mérése hazai gyulladáshoz vezető betegségekben (Orvosi Hetilap) és Bor Renáta „Az endoszkópos ultrahangvizsgálat szerepe a rectumtumorkok diagnosztikájában” (Orvosi Hetilap) című dolgozatokkal nyerték el.

Lapis Károly akadémikus adta át a *Simor Pál Alapítvány* díját a pancreasrák és más gasztroenterológiai onkológiai kutatás területén elért eredményekért, amit *Kupcsulik Péter* kapott. A Simor Pál Alapítvány ifjúsági díját *Szjártó Attila* nyerte el.

A *Georg Weber Alapítvány* díját *Bodoky György* kapta.

A közgyűlés megválasztotta az elkövetkező két évre az új, összesen 60 tagú vezetőséget. Az új vezetőség



pedig később megválasztotta az öttagú elnökséget. *Elnök: Altorjay István, volt elnök (past president): Hunyady Béla, megválasztott elnök (president elect): Hersényi László, főtitkár: Molnár Tamás, gazdasági titkár: Bene László.*

A neves külföldi előadók nagyban hozzájárultak a kongresszus szakmai sikeréhez: Ferenci Péter (Ausztria), Michael Schlag (Ausztria), Andrea May (Németország), Colm O'Morain (Írország), Martin Bortlik (Csehország), Tibor Hlavaty (Szlovákia), Adrian Goldis (Románia), Zuzana Zelinkove (Szlovákia), Peter Malfertheiner (Németország), Francesco Di Mario (Olaszország), Massimo Rugge (Olaszország), Marcis Leja (Lettország), Abraham Eliakim (Izrael), Koller Oscar (Kanada), Pierre Deprez (Belgium).

Plenáris ülés keretében került megrendezésre a *finanszírozási szimpózium*, amelyet Gurzó Zoltán, Wittmann Tibor és Novák János szerkesztettek és moderáltak.

A délutáni, párhuzamos *szekcióüléseken* a beküldött absztraktok alapján hepatológia, sebészet, endoszkópia, kapszula endoszkópia, bélbetegségek, kutatói fórum, motilitás, pancreas, ultrahang, táplálkozástudomány és onkológia témájú előadásokra került sor. Az előadásokat általában élénk vita követte.

Évek óta a nagygyűlés egyik igen sikeres programja az utolsó nap délutánján tartott, *élő videoközvetítés posztervita*. A kihívások és dilemmák címszó alatt ér-

dekes és tanulságos klinikopatológiai esetbemutatók és azok közös vitája ismét igazi színfoltja volt a rangos szakmai találkozóznak.

A nagygyűlés idején számos, fél- vagy egyórás *szatellit szimpóziumra került sor, amelyek programja szervesen egészítette ki a nagygyűlés tudományos programját. Közöttük volt olyan, amelyiken az elmúlt év legfontosabb eredményeit foglalták össze az egyes részterület elismert szakemberei.*

A kongresszus keretében működött a *Learning Center*, amelynek témája az endoszkópos ultrahang volt. A nagygyűlés idején *könyvbemutatóra* is sor került, amelyen a Medicina Kiadó három új gasztroenterológiai tárgyú könyvét mutatták be.

Az összesen 38 *kiállító és hirdető cég* jelenléte, támogatása nagyban hozzájárult, hogy a kongresszus nemcsak szakmai, hanem gazdasági szempontból is sikerrel zárult. A nagygyűlés programja az előadás-kivonatokkal és színes reklámokkal együtt igényes, 148 oldalas kiadvány formájában jelent meg. A nagygyűlés technikai szervezője a Felabor Hungary Kft volt.

Összefoglalva, az egyik legrégebb hazai orvosi társaság több mint fél évszázaddal ezelőtt tartott első kongresszusa óta az ideig, az 56. nagygyűlés méltó folytatása volt a hosszú és sikeres sorozatnak.

Dr. Szalay Ferenc



# MÉLYEN TISZTELT SCHULTHEISZ PROFESSZOROM EMLÉKÉRE

## NÉHÁNY SZEMÉLYES GONDOLAT

2014. 06. 12.

A mai déli – szokásos napi látogatásom után nem sokkal kaptam a hírt Schultheisz professzor végleges távozásáról. Napok óta tudjuk és készülünk a megváltoztathatatlanra. Vasárnap egyszerűen közölte velem: Jutka eljött az ideje, most búcsúzzunk el. Professzor Úr, én nem tudom, hogy is kell Öntől elbúcsúzni! Azt válaszolta: elmondtam mindent magának, lépésről lépésre, és eddig nem csalódtok, mikor, mi is történik. Most ez következik – mondta – bár ez nem túl elegáns. Ezek voltak hozzám talán az utolsó szavai.

Az elmúlt 60 éves orvosi működése alatt hány és hány embert, művészt, politikust, családtagot, barátot, fontos és még fontosabb embert kísért el addig, ahova most Ő is elérkezett.

Sajnos vagy nem, igen elfogult vagyok Professzor Úrral, nagyon sokat jelent nekem a személye. Ő az én mesterem, professzorom, példaképem, az európai kultúra fáklyavivője, a „*fehérék közt egy európai*” – vagy talán ma már az egyetlen! Az utolsó felnőttem, az igazi, mély tudomány megtestesítője, az Ember, az orvoskép példaképem, barátom, bizalmasom, kicsit az apám is.

A kezdeti feszengő első bemutatkozásom 1988 júniusában új, friss történelem és alakuló múzeológusi diplomámmal tudtam, orvostörténelemmel szeretnék foglalkozni. Ismeretlenül felhívtam Őt az egyetemen, kinyögve azt a néhány szót, melynek lényege az volt: szeretnék bemutatkozni. Mondta: ez most megtörtént. Kínomban a másik lábamra álltam telefonnal a fülemben és kértem, személyesen is hadd mutatkozzak be. Röviden azt mondta: jó. Később személyes találkozásunk után rábízott Simon Tamás professzorra – az akkori docensére. Rövid időn belül pont megüresedett egy állás a tanszéken, és felvett alacsonyabb beosztással, kisebb fizetéssel, de én boldog voltam, hogy ott lehettem.

A legjobb főnök volt, pontosan megmondta kitől mit vár el, de nem volt erőszakos, főleg nem parancsoló, hatalmaskodó, utálta az értelmetlen dolgokat. Nem volt jelenléti ív, de elvárta minden munkatársától, hogy a feladatát maradéktalanul és legjobb tudása szerint lássa el. Mindenkit valóban a munkája társának, vagyis munkatársnak tekintett. Hihetetlenül érzékeny volt az értelem, az ész, a tudás iránt, kereste ezen tapadó pontokat, és szinte mindenki meg is találta, akiben akármennyi kis szikra volt. De a butaság és az ápolatlanság taszította. Előre egy-két nappal tudatta, ha beszélni kívánt velünk. A férfiaktól megkívánta a zakót és nyakkendőt. Így volt, aki csak erre az alkalomra tartogatta az Intézetben a „főnöklátogató” ruháját. Ugyanis elvárta a látható tisztelet is! Túl a formaságo-

kon, valóban eseményszámba ment a vele való szakmai diskurzus. Minden témában felkészült volt, és számtalan irodalommal támasztotta alá, idézte az általa interpretált tényeket. Ha valaki komolyan foglalkozott egy témával, és beleakadt munkája során abba a más által kutatott témába, gyűjtötte és átadta az általa talált újdonságokat. Támogató volt és segítő. Az egyéni problémákra igen érzékeny és figyelmes volt.

Mint ifjú munkatárs, állandóan zavarban voltam a jelenlétében. Sokan lefagyunk hihetetlen nagy tudása előtt. Hatalmas szakadékot éreztünk (és volt is!) tudásban, kiállásban. Mellette könnyen szellemi törpének érezhette magát az ember. De ezt sose érezte, hanem inkább segítő kiegészítéseket tett, „bizonyára erre, vagy arra gondolt”, s elmondta, mi hiányzik ebből, vagy abból a tanulmányból, tudásból, szépen rávezette az embert. Persze a találkozás után lázasan kutatni és olvasni kellett a figyelmeztető és szégyent keltő hiányosságok miatt.

És ez így volt még az utolsó időben is velem.

Hosszas kórházi ápolásának ideje alatt mindennap mellette voltam, és annyit beszélgettünk, voltunk együtt, amennyit épp az adott állapota megengedett. Végül, mikor már nem tudott olvasni, megkérdeztem: Professzor Úr, mire szokott gondolni, mivel foglalja el magát? Tudja Jutka most éppen az Eleusisi misztériumjátékokról elmélkedem. És azon belül mi az indító gondolat, mivel nem ért egyet, vagy mivel tud azonosulni – kérdeztem. Hosszas magyarázatba kezdett, amíg el nem fáradt, de addig – mint mindig, a szemem igen élénk volt, ha olyanokról beszélt, gondolt, magyarázott, ami érdekelt.

Később – mikor már felengedtem lányos, szorongató zavaromból – megszoktuk egymást, „felnőttem”, már együtt tudtunk gyakran nevetni, mivel hihetetlen fanyar és elit humora volt, olykor egy vagy két találó szóval fejezte ki mély bölcsességeit, a dolgok több élet. Például szeretett anyósáról beszélt így: imádott főzni az anyósom, de sajnos nem tudott. Ebben szinte minden benne volt: a teljesítményének értékelése, elismerése és az eredmény drámai valósága. Vagy egyszer azt mondta „Jutka maga az egyetlen barátom”, majd közelebb hajolt, s folytatta, „mert maga az egyetlen, aki még él a barátaim közül”.

Sokszor eltűnődtem azon, vajon mit is érez, gondol, hisz, tud általában és konkrétan egyes dolgokról, jelenségekről. Mennyire volt magányos, talált-e megfelelő, méltó szellemi társat, polémiaihoz felkészült kérdésfeltevőket vagy válaszadókat. Ugyanis hatalmas kultúrája és ismeretanyaga volt szinte mindenről. Az agya igen különleges ékszere volt, a nagy Koh-i-noor vagy



Rolls–Royce egyedi motor, mindenre emlékezett, amit valaha olvasott, és mint ismeretes, már 2-3 éves korában felismerte a betűket, ifjú korától csak napi 2-3 óra alvásra volt szüksége, így az eltelt 89 évben naponta szinte mindig olvasott, dolgozott. Este – ahogy elmondta – 19.00 óra után másnap hajnalig eltávozott az adott világból és problémáitól, hol a XVI., hol a XVIII. századba érkezett. Sötétben tudta, melyik könyvét hol találja. Lakása inkább a British Libraryhoz hasonlított (katonás, logikus rendbe rakva – látszólag szétszórta), mint polgári lakhelyhez. A szép bútorokon jegyzetek szigorú rendben a pincétől a padlásfeljárón át a tetőig. Mindent tudott, mit hol talál. Éjszaka vitázott Descartes-től Arisztotelészig és Platónról Leibnizig, igen nagy élvezettel.

Gyakran, amikor az Országos Széchenyi Könyvtár előtt megyek el, mindig az jut eszembe, hogy éjjel, amikor a könyvekből kiszabadulnak a leírt gondolatok, és ott gomolyognak az ódon falak között, vajon hogy egyeznek meg, megegyeznek-e, vagy gyilkolják egymást, és miért nem rúgják ki a feszülő ellentétek azokat a vastag várfalakat? Hát Professzor Úrról is azt gondolom, hogy ezek a gondolatok így feszegették értelmének, tudásának vastag falait.

Nem tudok és nem is akarok objektív lenni, hiszen az út hozzá a munkán túl később inkább barátivá vált. Szerencsés vagyok, hogy a sors úgy hozta, megismerhettem Öt, elindított egy pályán, amit kicsit később kezdtem – életéveimhez képest –, de megkaptam tőle mindent, amit egy tanítvány álmában sem gondolhat: a folyamatos figyelmet és gyengéd módszerű, de határozott, segítőt, kemény kritikát!

Kapcsolatunk sokat jelent számomra. Ez ad tartást, erőt, lendületet és színvonalat, amit nagyon nehezen és

iparkodva próbálok elérni – szinte teljesen reménytelenül! De az igyekezet a példakép miatt kötelez!

Aczél elvtárs idejében, amikor egészségügyi miniszter volt, egyszer történt, hogy lement a Duna partjára sétálni, át kellett gondolnia valami fontos dolgot. Telefonon kereste a Miniszterelnökségi Hivatal. Hol volt miniszter elvtárs? hangzott a számonkérés a telefonban. „Gondolkodtam, séta közben”. Hát ez ma is főbenjáró bűn lenne.

Egyik délután a csendes és nyugodt kórházi szobájában – hála Tulassay és Rácz professzornak, akik biztosították gondos ellátását és nyugalmat – arról beszélt, tudja Jutka, amikor kórbonctanra kerülök rövidesen, remélem igazolja a kolléga mind a 27 szöveti-sejti szinten is igazolható betegségem. (Mint ismeretes, a II. bécsi orvosi iskola szemlélete szerint minden diagnózis a kórbonctani leletekkel nyert igazolást). Ne mondja Professzor Úr, hát kezdjük el, mik is azok? Jó, volt a válasz, kezdjük a craniumtól a calcaneusig. Nyugodtan, szakszerűen, pontosan mondta el az összes kórismét, az elváltozás minőségét, a kórképet és természetesen a diagnózist. Megnyugtattam: drága Professzor Úr, a kórboncnok már az első igazolható betegségnél abbahagyja, legjobb, ha most felkészül erre, hát ne csalódjon! Jót neveltünk ezen (is).

Lesznek hivatalos, egész munkásságát méltató megemlékezések, hiszen egyetemünk egyik kiemelkedően fénylő csillaga volt.

Nekem tisztelt professzorom, barátom, támaszom és példaképem.

Nyugodjon békében!

*Dr. Forrai Judit*



# DR. SCHULTHEISZ EMIL (1923–2014)

Budapesten született 1923. június 21-én katonacsaládból. Apja, nagyapja tábornok, dédapja honvédorvos a szabad-ságharcban. Középiskolai tanulmányait a budapesti Fásori Evangélikus Főgimnáziumban és a soproni Evangélikus Líceumban végezte. Egyetemi tanulmányait az 1942-es tanévben a kolozsvári I. Ferenc-József Tudományegyetemen, történelem-filozófia szakos bölcsész-hallgatóként kezdte, majd a Debreceni Tudományegyetem orvosi karára iratkozott át. Orvosi tanulmányait Budapesten, az akkor még Királyi Magyar Pázmány Péter Tudományegyetemen folytatta, itt avatták orvosdoktorrá.

1954-ben belgyógyász szakképesítést szerzett. 1950 és 1960 között klinikai-kórházi orvos, orvos főhadnagy, 1957–1959-ben a Korányi köz-kórház adjunktusa. 1960-tól a Központi Állami Kórház belgyógyász főorvosa, 1964-től kórházi igazgatóhelyettes, majd 1970-től igazgató. 1963-ban, ösztöndíjjal a bécsi egyetem II. Sz. Belklinikáján dolgozik, majd rövidebb külföldi tanulmányúttal a stockholmi Seraphim Lazaretbe, a londoni St Guy's Hospitalba, a rostocki egyetem belklinikájára vezették. Berlinben *Tutze*, Bolognában *Busacchi*, Ferrarában *Menini* orvostörténeti intézetében kutat. Tudományos fokozatát orvostörténelemből kapta.

*Fekete Sándor* professzor nyugalomba vonulása után, 1971-től a Semmelweis Múzeum és Könyvtár igazgatói, majd főigazgatói tisztét is betölti. 1972-ben – osztályvezető főorvosi munkáját változatlanul ellátva – egészségügyi miniszterhelyettes, 1973-ban államtitkár, 1974-ben egészségügyi miniszter lesz. 1978-ban az Egészségügyi Világszervezet genfi közgyűlésének alelnöke. 1977-ben c. egyetemi tanár lett, 1984 decemberében – tizenegy évi szolgálat után – miniszterként nyugdíjba vonul, és ekkor kezdődik egyetemi oktatói pályafutása. 1985-ben a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Orvostörténeti és Társadalom-orvostani Intézetének igazgatójává, tanszékvezető egyetemi tanárrá nevezték ki, amely feladatkört 1993. évi nyugállományba vonulásáig ellátott. 2000-től emeritus professzor.

Szakirodalmi munkássága 1951-ben kezdődik. Belorvosi dolgozatait, esetközléseit és klinikai tanulmányait – többek között a *Familiaris ovalocytosis és constitutio-nalis eosinophilia együttes előfordulása* (1955), a *Werner-szindrómá* (1958), valamint a *Cortico-strio-cerebellaris ataxia hazai előfordulása* (1958) című írásai – hazai és külföldi folyóiratok közlik. Orvostörténeti tanulmányai olyan nagy tekintélyű nemzetközi folyóiratokban jelennek meg, mint a *Sudhoffs Archiv* (Wiesbaden), a *Janus* (Leyden), az *Archiv für Kulturgeschichte* (Köln), a *Clio Medica* (Amsterdam–Leyden – ennek a lapnak évtizedeken át társkiadója és szerkesztőbizottsági tagja), a *Centaurus* (Koppenhága), és a *Gesnerus* (Basel). Orvostörténelmi kutatásai középpontjában a késő középkor és a humanizmus korának medicinája, egyetemi curriculumja, annak filozófiatörténeti háttere áll, különös tekintettel a latin és közép-felnémet kéziratos forrásanyag hazai vonatkozásaira. Vizsgálódásainak másik, részben ugyancsak forrásfeltáró területe, a felvilágosodás korának magyar, latin és német elméleti orvosi irodalma, orvosi oktatása, a

nagyszombati egyetem tankönyvirodalmának struktúrája. Német, angol, francia, olasz nyelven megjelent tanulmányainak gyűjteményes kötete (*Kunst und Heilkunst*, 2007) a fenti témákból vett válogatás. Klinikai dolgozatait magyarul és németül, orvostörténeti tanulmányait a magyaron kívül angolul, németül, oroszul, szlovákul, franciául és olaszul írta. Két könyve a *Medicina Kiadónál*, a *History of Physiology* c. kötete az oxfordi Pergamon Press és az Akadémiai Kiadó gondozásában jelent meg. Tanulmányköteteit a Magyar Tudománytörténeti Intézet, ill. a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár jelentette meg. Nemzetközi kongresszusokon és szimpóziumokon nagyszámú előadást tartott; így Londonban, Berlinben, Düsseldorfban, Rómában, Genfben, Mirandolában, Ferrarában, Bolognában, Bécsben, Baselben, Mexico Cityben, Limában; vendégtanárként oktatott a krakkói és a pozsonyi egyetemen.

Tevékenységet több kitüntetéssel honorálták: *Kiváló Orvos* (1970), *Babérkoszorúval Ékesített Zászlórend* (1984), *Magyar Köztársasági Érdemrend Középkeresztje* (2003), *Batthyány-Stratmann László díj* (2003), *Svéd Seraphim-Érem*, *Magyar Örökség díj* (2009).

Tudományos munkásságának elismeréseként a Krakói Egyetem 1980-ban, a Lipcsei Egyetem 1985-ben avatja *honoris causa* doktorrá. A Semmelweis Egyetem *Semmelweis-éremmel* (1975 és 2003), *Pro Universitate-díjjal* (2007), a Debreceni Egyetem *Ezüstéremmel* (2008), a Kassai Comenius Egyetem *Aranyéremmel* (1975), a Pozsonyi Egyetem *B. J. Gouth-Éremmel* (1976), a Ferrarai Egyetem *Manardus-éremmel* (1964), a Magyar Orvostörténelmi Társaság *Weszprémi-díjjal* (1970) tüntette ki. A Krakói Akadémia *Copernikus-érmét* (1973), a Nemzetközi Paracelsus Társaság *Paracelsus-díját* (1968), a Cseh Orvosszövetség *Purkyne-díját* (1974) vette át.

A Magyar Orvostörténelmi Társaság örökös tiszteletbeli elnöke, a Magyar Gyógyszerésztörténeti Társaság tiszteleti tagjává választotta. Az International Academy of History of Medicine (London) tiszteleti, a Svéd Királyi Orvosegyesület külföldi tagja, a Gesellschaft für Paracelsusforschung (Salzburg), a Deutsche Gesellschaft für Geschichte der Medizin, a Gesellschaft für Krankengeschichte (Marburg), az International Society for the History of Pharmacie (Párizs), Julius Hirschberg Gesellschaft (Wien), a Weltunion für Prophylaktische Medizin (Wien), az International Society for the History of Ancient Medicine (USA) rendes tagja.

A tudományos közélet aktív résztvevője: az MTA Orvostörténeti Munkabizottságának elnöke, az MTA Művelődéstörténeti Bizottságának, valamint az MTA Tudomány- és Technikatörténeti Komplex Bizottságának tagja, a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum tudományos tanácsának és az *Orvostörténeti Közlemények* szerkesztőbizottságának elnöke.

2014. június 12-én hunyt el Budapesten.

*Dr. Réthelyi Miklós*



## DR. DE CHÂTEL RUDOLF (1938–2014)



A Semmelweis Egyetem vezetősége és az I. Sz. Belgyógyászati Klinika munkatársai szomorúan tudatják, hogy *Dr. de Châtel Rudolf* emeritus professzor úr életének 76. évében, 2014. június 12-én elhunyt. 1962-ben szerzett általános orvosi diplomát a Budapesti Orvostudományi Egyetemen, 1962-től hét éven át az Egyetem Élettani Intézetében, majd 1969-től

haláláig a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 1991-ben kapott egyetemi tanári kinevezést. 1993 és 2003 között az I. Sz. Belgyógyászati Klinika igazgatója volt. 1991 és 1997 között dékánként irányította a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának munkáját. 1991 és 1999 között a Belgyógyász Szakmai Kollégium elnöki funkcióját látta el. Több éven keresztül a Magyar Belgyógyász Társaság, a Magyar Hypertonia Társaság és a Korányi Sándor Társaság elnökeként is tevékenykedett. 1998 és 2002 között a Nemzetközi Belgyógyász Társaság elnöke volt. Az Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Szakmai Grémiumának elnökeként, haláláig irányította a belgyógyászati szakképzést a Semmelweis Egyetem régiójában. Emeritus Professzorként aktívan részt vett az I. Belgyógyászati Klinika betegellátó, oktató és tudományos működésében.

Tudományos munkásságában a renin-angiotenzin-aldoszteron működését és a nátriumháztartás változásait tanulmányozta vesebetegségekben, hypertoniában és diabetes mellitusban. A világirodalomban először közölte a cukorbetegség kicserélhető nátriumtartalmának növekedését, ami mára tankönyvi adattá vált. 1978-ban védte meg kandidátusi disszertációját, 1991-ben pedig az orvostudomány doktora fokozatot szerezte meg.

1992-ben Gömöri Pál-émlékéremmel és -díjjal, 1994-ben Akadémiai Díjjal, 1996-ban Török Eszter-émlékéremmel, 1997-ben Szent-Györgyi Albert-díjjal tüntették ki. 2003-ban a Magyar Köztársasági Érdemrend Lovagkeresztje (polgári tagozat) kitüntetését kapta, 2014-ben a Magyar Érdemrend Középkeresztje kitüntetésben részesült.

Dr. de Châtel Rudolf professzor úr több mint fél évszázados oktató, gyógyító, kutató tevékenysége és közéleti aktivitása meghatározó jelentőségű volt az utóbbi évtizedek hazai egészségügyében. Különösen kiemelkedő jelentőségű az 1990-es évek elején, az Általános Orvostudományi Kar dékánjaként végzett tevékenysége, amellyel jelentősen hozzájárult a napjainkat is jellemző kiemelkedő minőségű magyar és idegen nyelvű orvospérezéshez. Szakmai tevékenységének méltó folytatása mindannyiunk számára kötelesség. A lenyűgöző kultúrájú és intelligenciájú egyéniség és sokunk számára a magánéletben is nagyon jó barát elvesztése pótolhatatlan. Köszönetet mondok a Jó Istennek, hogy részesedhettünk belőle.

*Dr. Szathmári Miklós*



# EGY ÉLETÚT GONDOLATAI. SEBÉSZFILOZÓFIA – NÉZETEIM

*Semmelweis Kiadó, Budapest, 2013*

Az olvasó nem egyszerűen egy manapság szokványos önéletrajzi ihletésű könyvet vesz kezébe, hanem egy széles körű ismeretekkel és műveltséggel rendelkező kolléga hazai és külföldi tevékenysége során szerzett tapasztalataiból levont tanulságokat életútjának leírásával ötvöző és kritikai, valamint filozófiai gondolatokkal átszőtt munkát. Gaál Csaba neve a hazai orvostársadalom tagjai előtt mindenekelőtt a már kilenc kiadást megért, általa szerkesztett *Sebészet* tankönyv révén vált ismertté. A szerző egyetemi tanulmányait Magyarországon végezte, sebészi tevékenységét is itt kezdte, 1974-75-ben az Egyesült Királyságban volt ösztöndíjasként, majd nyugdíjba vonulásáig Németországban dolgozott. Ennek ismerete nélkülözhetetlen a könyv eszmefuttatásainak és következtetéseinek megértéséhez.

A *könyv szerkezete* is rendhagyó abban az értelemben, hogy látszólag két egymástól teljesen eltérő témakört tartalmazó részre oszlik. A *Sebészetfilozófia* fejezeteiben az orvosi, mindenekelőtt a sebészi ténykedésről fejt ki véleményét, kritikai észrevételei mellett egyúttal a megoldás, a hibák megelőzésének lehetőségét is taglalja. A *Nézeteim* című részben saját életfilozófiájába enged betekintést egy rendhagyó szerkesztésű, nem időrendben, hanem témák szerint csoportosított, subjektív elemekkel átszőtt önéletrajz keretében. A két részt a szerző filozofikus gondolkodásmódja kapcsolja szerves egésszé.

A mű *nemcsak sebészek számára* ajánlható. Jóllehet az első fejezet túlnyomórészt a műtéti szakmák kérdéseit öleli fel, az orvoslásról általában szóló és az interdiszciplináris vonatkozású megállapítások az orvosi tevékenység bármely ágát képviselők számára tanulságos ismereteket és következtetéseket tartalmaznak, a második fejezet pedig szakmától függetlenül minden olvasó részére gondolatébresztő és érdeklődésre számot tartó értékes gondolatokat közvetít. A szerző, megfogalmazásával elve, közkinccsé kívánja tenni mindazt, ami élete során „benne felgyülemlett”. Nem feltétlenül szükséges a könyvet folyamatosan olvasni, hanem az érdeklődésre számot tartó témákat lehet egyenként is, az egyes fejezetrészek ugyanis külön-külön is önálló egészeget képeznek.

A szerző széles körű műveltségét bizonyítják az egyes fejezetek elejére és a szövegbe iktatott irodalmi és híres személyiségektől származó, gondolatársító *idézetek, valamint* történelmi és irodalmi eszmefuttatások.

Az *első rész* fejezetei közül talán a 10. az egyedüli, amelyik kizárólag a sebészettel kapcsolatos kérdéseket elemzi, a többi valamennyi orvos érdeklődésre számot tartó, sok tanulságos gondolatot tartalmaz. Többek között kitűnő és tárgyyszerű megállapítások olvashatók az orvostudomány kérdéseiről, a gazdaságosság, hovatovább a gazdasági érdek és az etikusság viszonyáról, a média ezt befolyásoló szerepéről, konkrét példákkal illusztrálva. Ugyancsak az olvasó külön figyelmébe ajánlom az orvos-beteg kapcsolattal és a beteg-tájékoztatással, valamint a fizetős betegek ellátásával kapcsolatos szabályozatlan hazai viszonyokkal, a hálapénzrendszer káros hatásaival és annak megoldási lehetőségével foglalkozó részt. Olvas-

hatunk a keresztény erkölcs szerepéről a gyógyításban, a hit fontosságáról a gyógyulásban, az orvos és a politika, az orvos és a műveltség, az orvos és a média kapcsolatáról. A szervezeti kérdésekkel foglalkozó fejezet külön tanulmányként is felfogható, részletesen tárgyalja az orvosi hierarchiával, a vezetői követelményekkel és stílussal, az orvosok egymáshoz való viszonyával kapcsolatos pozitív és negatív megnyilvánulásokat, a tudományos kutató munka értékét, továbbá a kórházak rangsorolásával és a kis kórházak megszüntetésének kétélű következményeivel kapcsolatos véleményét. A szakmai kérdéseket tárgyaló fejezetben kiemelkedő szerepet kap a megfelelő szakképzés és a továbbképzés fontossága, de többek között a nyugdíjba vonulás kérdéseiről is itt olvashatunk. Az orvosi viselkedésről szóló rész, valamint *Az orvoslásról* és *Az orvos munkájáról* írt fejezetek pedig egyenesen hiánypótló ismereteket nyújtanak az orvostanhallgatók és a fiatal orvosok számára. Az *Önarcképünk*, rólunk, magyarokról festett kép jóllehet nagyon sok megszívlelendő igazságot tartalmaz, és nem vonható kétségbe, hogy a szerző kritikáit a pozitív irányú változtatás iránti igény motiválta, túlzottan általánosító és számos negatív élménytől befolyásolt véleményt is tükröz. Bár a hazai viszonyok objektív megítéléséhez összehasonlításra alapot adó külföldi tapasztalatok elengedhetetlenek, „belülről” nézve mégis árnyaltabb a kép, hiszen egy vélemény több mint 40 év után már akkor is inkább „kívülről” számítónak minősül, ha a személyes és szakmai kapcsolattartás az anyaországgal folyamatos maradt. (Belgyógyászként a szerzőnek a hazai sebészszakmát érintő bírálatával nem feladatunk foglalkozni, sebészek tollából írt recenziók a könyvről korábban már egyébként is napvilágot láttak.)

A *második rész*, a szerző életútjának tanulságait taglaló fejezetek mindegyike szakmától függetlenül mindenki számára értékes olvasmányt jelent. E részben bontakozik ki előttünk Gaál Csaba egyenes, megalkuvást nem tűrő, hitét, meggyőződését és világnézetét nyíltan vállaló, széles körű műveltséggel rendelkező egyénisége. Emigrációban is végig hű maradt magyarságához, és bár jelenleg is az év nagyobb részét Németországban tölti, Magyarországot tekinti hazájának, az itthoni történésekről naprakész információi vannak, és tankönyvszerkesztés révén, egyéb könyveivel, írásaival, közéleti tevékenységével, szabad véleménynyilvánításával próbál közvetve hazája, illetve a hazai orvoslás segítségére lenni. Ugyanakkor kritikus éllal azt is kifejti, hogy a lelki kötődést leszámítva Németország szebb és nyugodtabb életet biztosított számára. Ezzel együtt azonban érzékeli a „Nyugat kimerülését”, a globalizációval együtt jelentkező társadalmi és kulturális hanyatlás jeleit is.

Az ízléses kivételű, széles körű orvosi, társadalmi és általános műveltségi ismeretanyagot tartalmazó könyvet mindenki szíves figyelmébe ajánlom, fejezetei közt lapozgatva ki-ki az érdeklődésének megfelelően választhat az őt érdeklő témákból.

*Dr. Döbrönte Zoltán*



# 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 eszmegbeszélések**  
Szalay Ferenc, Budapest,
- 16.00-18.00**   **Bejelentett előadások és poszterek**  
Endokrinológia, nefrológia, diabetológia  
Gasztroenterológia, hepatológia, egyéb



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  
Herszényi 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:  
mbtngy.felabor.hu honlapon keresztül az MBT 45. Nagy-gyűlés címszó alatt lehetséges.

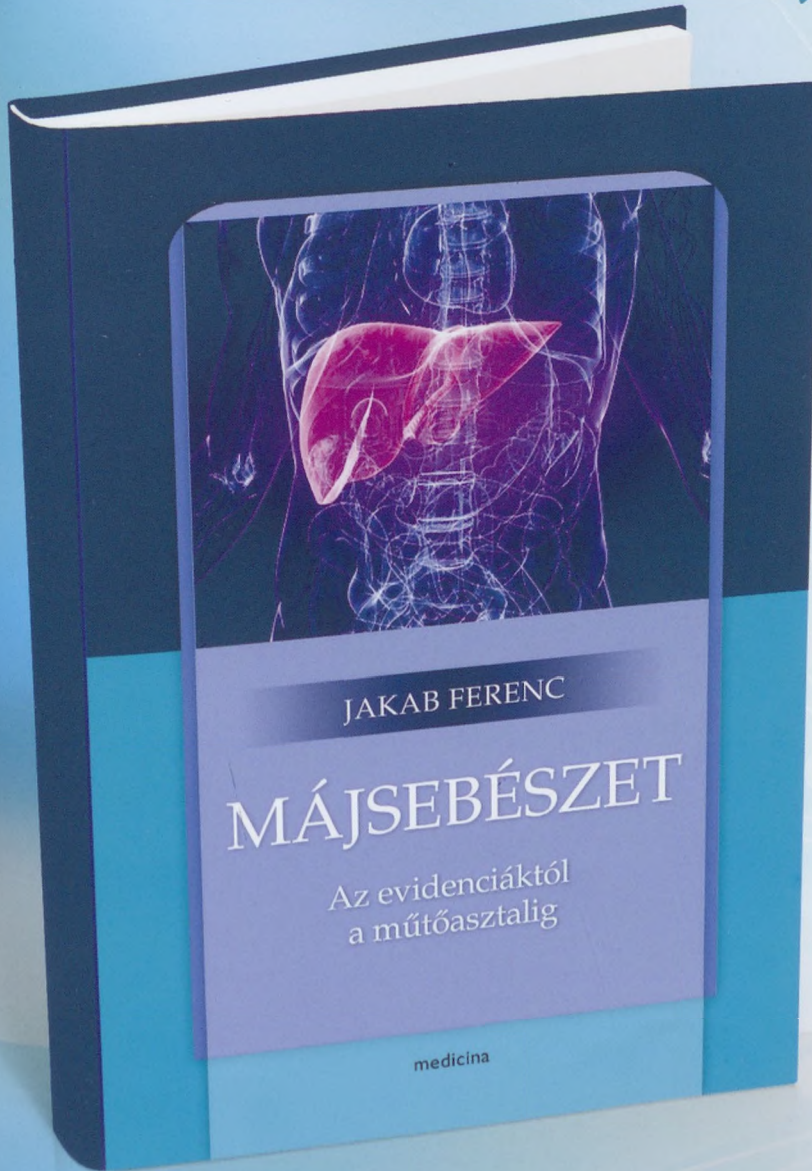
További információ a technikai szervező címén:

felabor.hungary@gmail.com



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ

## *ajánlata*



### Tartalmából

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

Ára: 5400 Ft  
Terjedelem: 204 oldal  
Méret: 202 x 285 mm



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

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



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ újdomsága



A reumatológia tankönyve 2. kiadásában a szakterület érintő legfontosabb tudományos és klinikai információk felfrissítését és naprakészé tételét tűztük ki célul. Manapság egyre többet hallunk a reumatológiai betegségekről, mivel ezen megbetegedések prevalenciája a környezeti tényezők megváltozásának hatására világszerte és hazánkban is számottevően megnőtt. E betegségek elterjedése a rokkantsághoz, ezáltal jelentős anyagi terhet jelent a társadalomra is. Már csak azért is sajnálatos módon egyes reumatológiai betegségek várható élettartamot is számottevően csökkentik. A mozgásszervi ismeretek megalapozása és bővítése mellett a tankönyv kifejezett célja a szakorvosjeltek és bármely orvoskolléga tudásszintjének elmélyítése is. A könyv lapjain a szakterület prominens hazai képviselői a legfrissebb klinikai ismeretek birtokában vallanak reumatológiai diagnosztikáról, gyógyításról és emellett a betegekhez való emberi hozzáállásról. A második kiadásban megjelenő, részben átdolgozott tankönyv kiválóan szemlélteti azt a magas szintet, amely a XXI. századi, molekuláris alapú reumatológiát jellemzi. A fejezetek elején a medikusoknak szóló legfontosabb üzeneteket külön keretben kiemeltük. Az egyes fejezetek tagolására, az egységes stílusra, megjelenésre különös gondot fordítottunk, hogy egy könnyen kezelhető, jól tanulható tankönyv szülessék. Reméljük, hogy az orvostanhallgatókon kívül a reumatológiai szakvizsgára készülő vagy az azon már túlléevők, más mozgásszervi szakterület szakemberei és a háziorvosok is örömmel forgatják majd könyvünket.

Ára: 6800 Ft  
Terjedelem: 416 oldal  
Méret: 202 x 285 mm



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

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