

300. 033

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



MTA KFB

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ újdonsága

Meddig van esély az elfogadható életminőséget biztosító gyógyulásra?  
Milyen prognosztikus kilátásai vannak a lehetséges beavatkozásoknak?  
Szükséges-e a tervezett kezelés? Hol a határa a lehetséges és még  
hasznos gyógyító tevékenységnek, terápiás aktivitásnak?  
Figyelembe vettük-e a beteg érdekeit, a jövőbeli életminőségét  
és kívánságait, akaratát?

A felmerülő kérdések özöne zúdul nap mint nap az intenzív  
specialistára, amikor döntenie kell.

A késlekedés nélküli döntés az intenzív terápia legfontosabb  
módszere. Ehhez megfelelő ismeretek, tapasztalat, empátia  
és emberszeretet szükséges. Tulajdonképpen ez az „intenzív terápia”.  
E gondolatok vezették a tankönyv megírásában a szerkesztőket  
és a szerzőket, akik remélik, hogy a kötet segíti majd a kollégákat,  
hogy a súlyos helyzetekben életmentő döntéseket hozzanak.

Ára: 9960 Ft

Terjedelem: 580 oldal

Méret: 202 x 285 mm



medicina

**Medicina Könyvkiadó Zrt.**

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

tel.: 36(1)312-2650

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

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

## Az intenzív terápia gyakorlata



Szerkesztette

BOGÁR LAJOS • MOLNÁR ZSOLT

medicina

medicina

BOGÁR LAJOS • MOLNÁR ZSOLT

Szerkesztette

# 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 Magyar Belorvosi Archívum 2013/2-es számának megjelenését  
a Magyar Tudományos Akadémia támogatta.*

### ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ 61 A NYELŐCSŐ REFLUXBETEGSÉG  
DR. ROSZTÓCZY ANDRÁS OSZTÁLYOZÁSÁNAK NEHÉZSÉGEI  
DR. KALABAY LÁSZLÓ  
DR. WITTMANN TIBOR  
DR. TULASSAY ZSOLT
- DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ 70 A SAVFÜGGŐ KÓRKÉPEK AKTUÁLIS  
DR. HRITZ ISTVÁN KÉRDÉSEI  
DR. ROSZTÓCZY ANDRÁS  
DR. MADÁCH KRISZTINA  
DR. GÁL JÁNOS  
DR. TULASSAY ZSOLT

### EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- DR. BÁLINT ANITA 80 CLOSTRIDIUM DIFFICILE-INFEKCIÓ  
DR. MOLNÁR TAMÁS ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA  
SZŰCS MÓNIKA A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK  
DR. FARKAS KLAUDIA RELAPSUSA SORÁN –  
DR. URBÁN EDIT ELŐZETES TANULMÁNY  
DR. NAGY FERENC  
DR. SZEPES ZOLTÁN  
DR. WITTMANN TIBOR
- DR. SEPP KRISZTIÁN 87 MÁSODIK PRIMER TUMOR ELŐFORDULÁSA  
NAGY MÁRIA OH. DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGY-CARCINOMÁS  
DR. CSAJBÓK ÉVA BETEGEKBEN  
DR. MAGONY SÁNDOR,  
DR. VALKUSZ ZSUZSANNA  
DR. WITTMANN TIBOR

- CSONTOS ÁGNES ANNA 94 A CSONTTÖRÉSI KOCKÁZAT MÉRÉSE  
DR. LŐRINCZY KATALIN KRÓNIKUS GYULLADÁSOS  
DR. MIHELLER PÁL BÉLBETEGSÉGEKBEN  
DR. TÓTH MIKLÓS  
FEKETE BÁLINT  
TERJÉK ORSOLYA  
DR. TULASSAY ZSOLT
- DR. SZIRCSÁK ERZSÉBET 101 A MÁJCIRRHOSISOS BETEGEK KEZELÉSE  
PRE- ÉS PROBIOTIKUMMAL,  
VALAMINT L-ARGININ-TARTALMÚ  
KÉSZÍTMÉNNYEL
- GYÓGYSZEREINK**
- DR. HOLLÓ ZSOLT 109 ÚJ TERÁPIÁS KATEGÓRIA  
DR. RÉVÉSZ JÁNOS A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN:  
BIOHASONLÓ KÉSZÍTMÉNYEK FEJLESZTÉSE  
ÉS ENGEDÉLYEZTETÉSE
- MAGYAR 117 A HEPATITIS C KEZELÉSÉNEK ÚJ RENDJE  
GASZTROENTEROLÓGIAI  
TÁRSASÁG INTERFERON  
TERÁPIÁS BIZOTTSÁGA
- KÖNYVISMERTETÉS**
- DR. GÁSPÁRDY GÉZA 119 TULASSAY ZSOLT (SZERK.):  
A MÁJ DAGANATAI
- DR. TÚRY FERENC 121 FÜREDI JÁNOS: A KÉNYSZER KAPUI
- BESZÁMOLÓ**
- DR. PATAI ÁRPÁD V. 122 EMÉSZTŐSZERVI BETEGSÉGEK –  
MA (ESZEM) 5. TOVÁBBKÉPZŐ  
RENDEZVÉNY SOPRONBAN
- DR. LENGYEL GABRIELLA 123 BESZÁMOLÓ A HEPATOLÓGIA 2013  
KONFERENCIÁRÓL

## E SZÁMUNK SZERZŐI

### Dr. Bálint Anita

2012-ben a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán fejezte be tanulmányait. Jelenleg az SZTE I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik PhD hallgatóként. Fő érdeklődési területe a gasztroenterológia, azon belül a gyulladásoz bélbetegségek.

### Csontos Ágnes Anna

Jelenleg a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának végzős hallgatója. A budapesti Veres Péter Gimnáziumban érettségizett kitűnő eredménnyel 2007-ben. 2010 óta a II. Sz. Belgyógyászati Klinikai Tudományos Diákköri hallgatója. Szakmai érdeklődésének központjában a gyulladásoz bélbetegségek és a gyomorpolypusok állnak.

### Dr. Herszényi László

Orvosi diplomáját 1985-ben a marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán szerezte summa cum laude eredménnyel. 1987 óta a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa. PhD téziseit 1997-ben védte meg; 2010-ben habilitált; 2010 óta a Magyar Tudományos Akadémia (MTA) doktora. Belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai onkológus, klinikai farmakológus szakorvos. 2012-ben Egészségügyi menedzser másoddiplomát szerzett (MSc). Több hazai és nemzetközi szakmai szervezet tagja: Magyar Gasztroenterológiai Társaság (főtitkár), Magyar Belgyógyász Társaság (titkár), MTA Doktori Bizottság, Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium, Egyesült Európai Nemzeti Gasztroenterológiai Társaságok Bizottsága (United European Gastroenterology \_ National Societies Committee). Fő szakmai-tudományos érdeklődése az endoszkópia, a gasztroenterológiai onkológia és a proteolitikus enzimek szerepe az emésztőszervi betegségekben.

### Dr. Holló Zsolt

Orvosi diplomáját 1990-ben szerezte a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Kilenc éven át alap és alkalmazott sejtbiokémiai kutatással foglalkozott az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézetben. PhD fokozatát a multidrogoz rezisztencia fehérjék funkcionális vizsgálatában elért eredményei alapján szerezte. Ezt követően molekuláris diagnosztikával foglalkozott 4 éven át. Hat évig volt a Solvo Biotechnológiai Zrt. orvos és operatív igazgatója, 2010 óta az EGIS Gyógyszergyár biotechnológiai tanácsadójaként dolgozik.

### Dr. Sepp Krisztián

1999-ben kapta orvosi diplomáját a szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen. 1999 és 2009 között a szegedi Városi Kórház Belgyógyászati Osztályán, majd 2009 óta a Szegedi Tudományegyetem I. Számú Belgyógyászati Klinikáján dolgozik klinikai szakorvosként. 2005-ben belgyógyászat, 2008-ban endokrinológiai szakvizsgát tett. Fő érdeklődési területe a pajzsmirigy-carcinómák.

### Dr. Szircsák Erzsébet

2001-ben fejezte be általános orvosi tanulmányait az Ungvári Nemzeti Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Belgyógyász és gasztroenterológus szakorvisi képesítést szerzett a Dnyepropetrovszki Orvostudományi Akadémia Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Tanszékén. 2006-ban PhD fokozatot szerzett a Dnyepropetrovszki Orvostudományi Akadémia és az Ukrán Tudományos Akadémia Gasztroenterológiai Kutatóintézetében (Dnyepropetrovszk). 2003–2009 között az Ungvári Nemzeti Egyetem Általános Orvostudományi Kara Belgyógyászati Tanszékének asszisztense, majd 2009-től nap-

# MBA

## MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

**Dr. Szathmári Miklós**

E-mail: szatmik@bel1.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

**Dr. Hetényi Géza** (1947–1949)

**Dr. Gömöri Pál** (1950–1958)

**Dr. Julesz Miklós** (1959–1962)

**Dr. Magyar Imre** (1963–1982)

**Dr. Lehoczky Dezső** (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

**Dr. Tulassay Zsolt**

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

**Dr. Balázs Csaba** ✓

**Dr. De Chátel Rudolf** ✓

**Dr. Czuriga István** ✓

**Dr. Eggenhofer Judit** ✓

**Dr. Gasztonyi Beáta** ✓

**Dr. Herszényi László** ✓

**Dr. Jermendy György** ✓

**Dr. Kahán Zsuzsa** ✓

**Dr. Karádi István** ✓

**Dr. Merkely Béla** ✓

**Dr. Rác Károly** ✓

**Dr. Szalay Ferenc** ✓

**Dr. Tenczer József** ✓

**Dr. Udvardy Miklós** ✓

**Dr. Vasas Livia** ✓

**Dr. Wittmann Tibor** ✓

International Editorial Board

**Pierre Corvol** (Paris)

**Fabio Farinati** (Padua)

**Flavio Forrel** (Basel)

**Gergely István** (Marosvásárhely)

**Korbonits Márta** (London)

**Peter Malfertheiner** (Magdeburg)

**Hartmuth Neumann** (Freiburg)

**Jaroslav Regula** (Varsó)

**Davor Stimac** (Rijeka)

**Szabó Gyöngyi** (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvisi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

**MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.**

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

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 Belorvisi Archivum © 2013.

Minden jog fenntartva. A folyóiratban

megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag

közlési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot

illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelenítéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

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

jainkig adjunktusa. A Magyar Tudományos Akadémia külső köztestületi tagja, több Nemzetközi Gasztroenterológiai Egyesület tagja. Főbb kutatási területe: a máj krónikus megbetegedéseinek vizsgálata, kezelésük optimalizálása a szövődmények megelőzése céljából.

---

## ELŐZETES

### **A Magyar Belorvosi Archívum 2013/3. számának tervezett tartalomjegyzéke:**

*Dr. Nagy Viktor:* Koenzim Q10: hosszú az út, amíg egy táplálék-kiegészítőből gyógyszer lesz

*Dr. Kerpel-Fronius Sándor:* A biohasonló gyógyszerek klinikai alkalmazása

*Dr. Felkai Péter:* A szuperszonikus betegségek kora

Magyar Belgyógyász Társaság Dél-Magyarországi Decentrum 44. Tudományos Ülés és Továbbképzés – Kiskunhalas, 2013. április 25–27. Esetbemutatás és poszter absztraktok

Könyvismertetés

Kongresszusi beszámoló

# A NYELŐCSŐ REFLUXBETEGSÉG OSZTÁLYOZÁSÁNAK NEHÉZSÉGEI

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

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

(2) Szegei Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika

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

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A nyelőcső refluxbetegség (GERD) diagnózisát gyakran a jellegzetes tünetek (gyomorégés, savas regurgitáció) alapján állítjuk fel. A gasztroszkópia a legfontosabb vizsgálati módszer a reflux által okozott nyelőcsősérülés fokának megállapítására, az oesophagitis mértékének meghatározása azonban gyakran szubjektív. Az oesophagitis objektívebb megítélésére számos endoszkópos osztályozás született. A mindennapos gyakorlatban azonban az endoszkópos osztályozásoknak korlátozott az értéke, mivel a betegek jelentős részét empirikusan, endoszkópos értékelés nélkül kezeljük. A szerzők áttekintik a GERD eddigi osztályozásaival kapcsolatos legfontosabb szempontokat, valamint a felmerült nehézségeket, hiányosságokat.

**Kulcsszavak:** GERD, endoszkópia, oesophagitis, gyomorégés, regurgitáció

Herszényi L, Rosztóczy A, Kalabay L, Wittmann T, Tulassay Z: CLASSIFICATION OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: DIFFICULTIES AND CHALLENGES

**SUMMARY:** The diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) often is established on the basis of typical symptoms such as heartburn and regurgitation. Gastroscopy is an important modality for assessing esophageal damage caused by GERD, however the assessment of the degree of esophageal injury (esophagitis) observed at gastroscopy is often subjective. To make this assessment more objective, multiple classification schemes for esophagitis have been proposed. However, grading systems for esophagitis may have limited relevance in clinical practice because the majority of patients with GERD currently are treated empirically, without endoscopic evaluation. The authors summarize some practical difficulties and challenges of the main grading systems of GERD.

**Keywords:** GERD, endoscopy, esophagitis, heartburn, regurgitation

Magy Belorv Arch 2013; 66: 61–69.

A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) a nyelőcső összetett motilitási zavara, amelynek következtében a gyomortartalom (refluxátum) a nyelőcsőbe, légutakba, szájüregbe kerülve, oesophagealis és extraoesophagealis klinikai tüneteket, az esetek egy részében pedig makroszkóposan is észlelhető nyálkahártya-elváltozásokat, refluxoesophagitist okozhat.<sup>17</sup> A GERD prevalenciája a felnőtt népesség körében kb. 10–30%. A betegség felismerése típusos tünetek esetén rendszerint nem okoz nehézséget, az atipikus tünetek formájában jelentkező GERD esetében viszont a betegséget gyakran nem, vagy csak hosszú idő elteltével diagnosztizáljuk.<sup>2, 37-39, 41, 43, 44</sup>

Az elmúlt évtizedben a GERD kórisméjéről és kezeléséről számos nemzetközi és hazai útmutató született.<sup>6, 19, 22, 27, 50</sup> Az alábbiakban áttekintjük a GERD ed-

digi osztályozásaival kapcsolatos legfontosabb szempontokat, valamint a felmerült nehézségeket, hiányosságokat.

## A GERD endoszkópos osztályozása

Az endoszkópos vizsgálat segítségével történik a GERD erozív (ERD) és nem erozív (NERD) formáinak elkülönítése, valamint a nyálkahártya-károsodás alapján az oesophagitis súlyosságának meghatározása. A GERD súlyossági fokának megállapítására számos endoszkópos osztályozási rendszert dolgoztak ki, amelyek közül a Savary–Miller-féle, a Hetzel–Dent-féle, a MUSE és a Los Angeles endoszkópos klasszifikációk a legismertebbek.

A Savary–Miller-féle osztályozás a refluxoesophagitis négy fokozatát különbözteti meg. Az eredeti Sa-

1. táblázat. A GERD eredeti és módosított Savary-Miller-féle endoszkópos osztályozása

Fokozat	Endoszkópos eltérés
1	Diffúz nyálkahártyahyperaemia, ill. izolált macularis vagy lineáris eróziók jelenléte a gastrooesophagealis junctio (GEJ) magasságában
2	Konfluáló eróziók, amelyek nem érintik a nyelőcső teljes kerületét
3	A teljes lumen kerületét érintő, körkörös erózív laesiók
4	Idült laesiók: fekély(ek), szűkület(ek) és/vagy rövid nyelőcső önmagukban vagy az 1-3. pontokban feltüntetett eltérésekkel
5*	Hengerhám jelenléte a „Z”-vonal felett, önmagában vagy az 1-4. pontokban feltüntetett eltérésekkel

\* Az 5-ös fokozatot az eredeti osztályozás 4-es fokozata tartalmazta

vary-Miller-osztályozás szerint az 1. és 2. fokozat az enyhe eltérésekre vonatkozik, a 3. fokozat a körkörös erózív eltéréseket, míg a 4. fokozat az idült, súlyos eltéréseket írja le (fekély, strictura, hengerhám jelenléte, rövid nyelőcső). Utólag, a módosított Savary-Miller-osztályozásban megjelent az ötödik súlyossági fokozat is: a Barrett-nyelőcső a 4. fokozatból ebbe az alcsoportba került át (1. táblázat).<sup>33, 48</sup>

A Savary-Miller-féle osztályozás elsősorban Európában hosszú ideig a legelterjedtebben alkalmazott endoszkópos klasszifikáció volt. Nagy hátránya, hogy nem alkalmas a betegek besorolására a GERD alcsoportjaiba (NERD, ERD, Barrett), hiszen az 1. fokozat mind erózív, mind pedig nem erózív (diffúz hyperaemia) eseteket is magába foglal, a 4. fokozat pedig együtt értékeli az egymással szoros összefüggést nem mutató eltéréseket, valamint a reverzibilis és irreverzibilis állapotokat. Ezt a problémát a 0. (ép nyelőcső) és a már említett 5. alcsoportok (széles körben sosem alkalmazott) bevezetése sem orvosolta. A kellőképpen nem letisztult, homogén kategóriák hiányával magyarázható, hogy a rendszer nem volt alkalmas prospektív klinikai vizsgálatok végzésére, amelyekre az 1990-es években nagy igény mutatkozott az akkoriban bevezetett protonpumpagátló (PPI) szerek miatt.

A Hetzel-Dent-féle endoszkópos osztályozás<sup>21</sup> abban különbözik a Savary-Miller-féle klasszifikációtól, hogy az I. (enyhe) súlyossági fokozat során figyelembe veszi a nyálkahártya diszkrét eltéréseit (erythema, hyperaemia, sérülékenység) (2. táblázat). Ez az osztályozás elsősorban a nyelőcsőlaphám distalis 5 cm-ének eltéréseit és a kiterjedés mértékét értékeli. A Hetzel-Dent-féle osztályozás legfőbb kritikáját az I. fokozat szubjektív jellege képezi. Ezzel magyarázható a vizsgálok közötti jelentős eltérés, az eredmények rossz rep-

2. táblázat. A GERD Hetzel-Dent-féle endoszkópos osztályozása

Fokozat	Endoszkópos eltérés
0	Nincsenek nyálkahártya-eltérések
1	Nincs makroszkópos erózió, de erythema, hyperaemia vagy nyálkahártya-sérülékenység igazolható
2	Felületes eróziók, amelyek a nyelőcsőlaphám distalis 5 cm-ének kevesebb mint 10%-át érintik
3	Felületes eróziók vagy fekélyek, amelyek a nyelőcsőlaphám distalis 5 cm-ének 10-50%-át érintik
4	Mély fekélyek bárhol a nyelőcsőben vagy összefüggő eróziók, amelyek a nyelőcsőlaphám distalis 5 cm-ének több mint 50%-át érintik

3. táblázat. A GERD MUSE endoszkópos osztályozása

Fokozat*	Endoszkópos eltérés
Metaplázia	M1 Nyúlványok +/- szigetek
	M2 Körkörös
Fekély (ulcer)	U1 1 diszkrét fekély
	U2 ≥2 diszkrét, összeolvadó fekély
Strictura	S1 >9 mm (a szokványos méretű endoszkóp átvezethető)
	S2 ≤9 mm (a szokványos endoszkóp nem vezethető át)
Eróziók	E1 Csak a redők kiemelkedésein
	E2 Összefüggő eróziók; a redők között is

\* Kezdetben az eltérések súlyosságát négy csoportba sorolták (0 = nincs eltérés; 1 = enyhe; 2 = közepes; 3 = súlyos); utólag a fentiek szerint módosult a beosztás

rodukálhatósága.<sup>11</sup> A Hetzel-Dent-féle osztályozást az USA-ban és Ausztráliában kezdetben kiterjedten alkalmazták, majd a Los Angeles-osztályozás megjelenését követően csaknem feledésbe merült.

A MUSE- (metaplasia, ulceration, stricture, erosions) osztályozást Armstrong és mtsai vezették be.<sup>7</sup> Az osztályozás szerint mind a négy eltérés esetében négy súlyossági fokozat különböztethető meg (0 = nincs eltérés; 1 = enyhe; 2 = közepes; 3 = súlyos) (3. táblázat). A MUSE-osztályozást azzal a céllal dolgozták ki, hogy a klinikum és a kutatás számára egyaránt alkalmazható legyen. Az osztályozás azonban nehézkesnek és bonyolultnak bizonyult, ezért széles körben nem terjedt el.

Az eddigiekben ismertetett bonyolult osztályozások miatt 1994-ben Los Angelesben a Gasztroenterológiai



**4. táblázat. A GERD Los Angeles szerinti endoszkópos osztályozása**

Fokozat	Endoszkópos eltérés
A	A nyálkahártya folytonosságának egy (vagy több), 5 mm-t meg nem haladó hosszúságú megszakadása a nyálkahártya redők élén
B	A nyálkahártya folytonosságának egy (vagy több) 5 mm-t meghaladó hosszúságú megszakadása a nyálkahártya-redők élén
C	A nyálkahártya folytonosságának egy (vagy több) megszakadása, amely a redőközbe terjed, de a nyelőcső körfogatának kevesebb mint 75%-át érinti
D	A nyálkahártya folytonosságának egy (vagy több) megszakadása, amely a redőközbe terjed és a nyelőcső körfogatának több mint 75%-át érinti

Világkongresszuson egy egyszerű és könnyen alkalmazható oesophagitisosztályozást vezettek be (*Los Angeles-*

*klasszifikáció, LA*), amely általánossá vált a mindennapi klinikai gyakorlatban (4. táblázat).<sup>5</sup> Az új LA endoszkópos osztályozás bevezette a „mucosal break” (nyálkahártya-sérülés(ek), a nyálkahártya folytonosságának megszakadása, hámbhiány) fogalmát, amely a körülírt, éles szélű hyperaemiás foltokat, eróziókat és fekélyeket egyaránt magába foglalja. Az LA-osztályozás a nyálkahártya-sérülés (hámbhiány, „mucosal-break”) számát, hosszát és elhelyezkedését is figyelembe veszi. Mivel az endoszkópos vizsgálat során a nyálkahártya-sérülés mélysége nem ítéhető meg pontosan, nem tesz különbséget az erózió és a fekély között. A klasszifikáció nem tér ki a gyakran szubjektív jellegű enyhe eltérések értékelésére sem (erythema, oedema vagy a nyálkahártya sérülékenység). Az LA-klasszifikáció hiányossága, hogy a négy súlyossági fokozatban (A-D) nem szerepelnek a Barrett-nyelőcső vagy a refluxoesophagitis egyéb szövödményei. Hiányosságai ellenére az LA-klasszifikáció esetében igazolódott a vizsgálok közötti legkisebb eltérés, és segítségével érhető el az endoszkópos eredmények legjobb reprodukálhatósága.<sup>8, 18, 28, 36, 40</sup>

Az LA-klasszifikáció nagy előnye, hogy homogén, tiszta képet nyújt, azaz csak az erózió elváltozásokat osztályozza, így használatával jól követhető a betegek állapotának változása, az eróziók gyógyulása, ill. recidívája. Ez a rendszer segített hozzá ahhoz a felismeréshez, hogy a GERD-et nem egy kontinuumként (folya-

**5. táblázat. A GERD endoszkópos osztályozásainak előnyei és hiányosságai\***

Év	Osztályozás	Erősségek (előnyök)	Nehézségek/hiányosságok
1977	Savary-Miller	Tartalmazza: - oesophagitis súlyossága - strictura jelenléte - Barrett jelenléte	Eróziók, fekélyek mélységének értékelése Eróziók számán alapszik Nem alkalmas prospektív vizsgálatra
1988	Hetzel-Dent	A radiális terjedés részletes vizsgálata	Az erythema és az egyéb „minimális” eltérés szubjektív megítélése A laesio mélységének értékelése A distalis 5 cm-re szorítkozik Kevés összehasonlító vizsgálat
1991	MUSE	Tartalmazza: - oesophagitis súlyossága - strictura súlyossága - Barrett súlyossága	Eróziók, fekélyek mélységének értékelése A strictura és stenosis nehezen különíthető el Kevés összehasonlító vizsgálat
1996	Los Angeles	„Mucosal break” fogalma Radiális kiterjedés részletes vizsgálata Jó egyezés az összehasonlító vizsgálatokban Prospektív követésre alkalmas	Nem vizsgálja a Barrett jelenlétét Hámbhiány hosszának megítélése Egy alcsoportot osztályoz

\* A 5, 7, 21, 32, 33, 48. irodalmak alapján

matként) kell elképzelni (amely az évek során a legenyhébbnek gondolt erozív formáktól fokozatosan halad az erozív állapotokon keresztül a Barrett-metaplázia és végül az adenocarcinoma megjelenéséhez), hanem önálló, egymástól patofiziológiai sajátosságaiban jelentősen különböző alcsoportokról van szó.

Az ismertett endoszkópos osztályozások előnyeit és hiányosságait az 5. táblázat foglalja össze.

#### *Barrett-nyelőcső endoszkópos osztályozása*

A Barrett-nyelőcső kórisméje az endoszkópia és a biopsziás minta szövettani vizsgálata alapján állítható fel. Alapvető jelentőségű a dysplasia kimutatása is. A klasszikus endoszkópos leírás a kiterjedés alapján két csoportot különböztet meg: a hosszú szegmens (long-segment) Barrett-nyelőcső esetében a hengerhám a nyelőcső legalább 3 cm-es szakaszára, míg a rövid szegmens (short-segment) Barrett-oesophagus esetében a hengerhám a nyelőcső 3 cm-nél rövidebb szakaszára terjed ki. Mivel ez a rendszer meglehetősen elnagyoltan kezelte a metaplasztikus hám kiterjedését, alkalmatlannak bizonyult a prospektív követéses vizsgálatok végzésére, amelyek a metaplasztikus hám progresszióját vagy regresszióját hivatottak követni. A pontosabb osztályozási rendszer iránti igény vezetett oda, hogy a Barrett-nyelőcső endoszkópos osztályozására 2004-ben megalkották a *prágai C&M kritériumrendszert*, amely a metaplasztikus hámterületek körkörös (circumferential) (C) és maximális hosszanti (M) kiterjedését rögzíti. A prágai klasszifikáció egyszerűnek tűnik, azonban két fontos tájékozódási pont (a rekeszizom által okozott benyomat és a gastrooesophagealis junctio) pontos azonosítására van szükség. Ez a látszólag egyszerű feladat a gyakorlatban komoly kihívást jelent az endoszkóposok számára, ezért a szubjektív megítélésből adódóan jelentős a vizsgálók közötti eltérés (inter-observer variabilitás). Emiatt a prágai beosztás nem vált a mindennapi endoszkópos gyakorlat részévé.<sup>4, 13, 49, 52</sup>

#### *Az endoszkópos klasszifikációs rendszerek helye a GERD diagnosztikájában*

A korábbi globális, átfogó megközelítés helyett a modern endoszkópos osztályozási rendszerek alapvetően az eróziók és a metapláziás terület kiterjedésének megítélésére és követésére alkalmasak, emellett a nem erozív vagy endoszkóposan negatív refluxbetegség (NERD) elkülönítésére is lehetőségét nyújtanak.

#### *Az endoszkópos klasszifikációs rendszerek korlátai*

- A tárgyalt endoszkópos klasszifikációs rendszerek a GERD-betegek osztályozására alkalmasak. Bár pozitív esetben ez egyben a diagnózis felállítását is jelenti, fontos tudni, hogy az esetek kb. 60%-ában a jellegzetes tünetek megléte

ellenére nincs endoszkópiával azonosítható morfológiai eltérés (NERD). Ebben a betegcsoportban egyrészt a tünetek értékelése, másrészt a nyelőcsőfunkciós vizsgálatok elvégzése segíthet a diagnózis felállításában.

- Az is fontos körülmény, hogy a GERD-betegek jelentős részében – alarm tünetek nélküli, szövődménymentes esetekben – endoszkópos vizsgálat nélkül, empirikus kezelés történik. Ha ebben a csoportban mégis endoszkópos vizsgálatra kerül sor, az rendszerint nem terápiamentes állapotban történik, amely az erozív eltérések súlyosságának alulbecslését eredményezheti.
- Gondot jelent az a tény is, hogy nincs közvetlen összefüggés az endoszkópos eltérések súlyossága és a klinikai tünetek között. Ez különösen az extraoesophagealis tünetekre és a szövödményekre igaz, amelyek közül egyesek (pl. a légúti szövödmények) inkább a nem erozív, míg mások (pl. linked angina) az erozív formákhoz társulnak.<sup>43, 44</sup> A nyelőcsőben előforduló erozív elváltozások tekintetében némi segítséget nyújt, hogy a savszekréciót gátló kezelésben nem részesülők esetében a tüneti recidíva kialakulása során többnyire a korábbiaknak megfelelő endoszkópos eltérések jönnek létre. Ezzel szemben a savszekréciót gátló kezelést kapó betegekben a tüneti relapszus nem jár feltétlenül az eróziók újbóli kialakulásával: lehetséges, hogy kevésbé súlyos, vagy teljesen eróziómentes endoszkópos kép látható.
- A gyakorlatban jól alkalmazható a kezdeti „index” endoszkópia elve („once in a life-time” endoscopy): ekkor megállapítható, hogy endoszkóposan negatív vagy erozív formáról van-e szó, ill. igazolható-e Barrett-nyelőcső vagy egyéb szövödmény fennállása. Barrett-nyelőcső igazolását követően a protokollokban szereplő endoszkópos és szövettani követés szükséges.<sup>19, 32</sup> Nyelőcsőszövödmények hiányában nincs szükség rendszeres endoszkópos ellenőrzésre. A gyógyszeres kezelés ellenére elmaradó klinikai javulás, vagy tünetmentes időszakot követően a tünetek kiújulása az ellenőrző endoszkópos vizsgálat javallatait képezhetik.
- A gyakorlat számára további alapvető követelmény, hogy „alarm” tünet fennállása esetén kötelező az endoszkópia mielőbbi elvégzése a háttérben esetleg jelen lévő malignus elváltozás kizárása miatt.
- Az endoszkópos klasszifikációs rendszerek legfőbb hátránya, hogy nem alkalmasak a metaplázia-diszplázia-adenocarcinoma szekvencia állomásainak pontos azonosítására.

## *A GERD tünetorientált diagnosztikájának létjogosultsága*

A GERD jelentős prevalenciája miatt nincs lehetőség minden esetben részletes klinikai vizsgálatok (endoszkópia, nyelőcsőfunkciós tesztek) végzésére. Hangsúlyozandó, hogy alarm tünetek nélküli, szövődménymentes esetekben erre első lépésben nincs is szükség. Ilyenkor a diagnózis felállítása megkísérelhető a tünetek értékelésével, illetve ezt követően a PPI-terápiás teszt elvégzésével. A tünetorientált diagnosztika alapja a beteget zavaró, az életminőség romlását okozó tünet (tünetek) fennállása. Ezt a megközelítést alkalmazza a kórkép 2006-os Montreal-definíciója.<sup>53</sup>

### *A GERD Montreal-meghatározása és -osztályozása*

Tizennyolc országból összehívott, 44 nemzetközi hírű szakemberről álló tudományos csoport három adatbázis alapján (Embase, Cochrane, Medline), a szakirodalmat áttekintve a bizonyítékokon alapuló orvoslás (Evidence Based Medicine, EBM) szempontjait figyelembe véve alakította ki álláspontját.<sup>53</sup> A Montreal-meghatározás szerint a GERD a gyomortartalom visszaáramlásából adódó állapot, amely a betegnek kellemetlenséget okozó tünetek és szövődmények összessége. A GERD korábbi, morfológiai alapú endoszkópos osztályozásával szemben a Montreal-osztályozás a klinikai tünetek értékelését helyezi előtérbe (alapvetően tünetvezérelt osztályozás), és csak másodlagosan támaszkodik az endoszkópos eltérésekre (oesophagealis szindrómák nyelőcsősérüléssel járó alcsoportjában). Az új osztályozás értelmében két nagy tünetcsoportot: a) oesophagealis szindrómát és b) extraoesophagealis szindrómát különböztetünk meg.

Az oesophagealis szindrómán belül tünetekkel járó szindróma és nyelőcsősérüléssel járó szindróma különböztethető meg, míg az új osztályozás szerint az extraoesophagealis szindróma bizonyított (egyértelmű) és javasolt (lehetséges) összefüggések alcsoportjait tartalmazza.

## **1. Oesophagealis szindróma**

### **1. A) Tünetekkel járó szindróma**

#### **1. A) 1. Típusos refluxos szindróma**

A típusos refluxos tünetek [epigastriális égő érzés, savas visszaáramlás, szegycsont mögötti égő érzés (heartburn)] annyira jellegzetesek, hogy rendszerint a tünetek megfelelő értékelése alapján, egyéb kivizsgálás nélkül is megállapítható a GERD kórisméje. A tünetvezérelt kórisme rendszerint fiatalokban, a kórkép enyhe, nem súlyosbodó, szövődménymentes formáiban tekinthető elfogadhatónak. Atípusos és vészjósó (alarm) tünetek esetén az eszközös eljárás nélkülözhetetlen.

#### **1. A) 2. Mellkasi fájdalom szindróma**

A GERD-del összefüggő mellkasi fájdalom gyakorlati

fontosságát támasztja alá az a tény, hogy az állásfoglalás ezt a kérdéskört az oesophagealis szindróma főcsoportba sorolta. A GERD-hez társuló mellkasi fájdalom a nem szíveredetű mellkasi panaszok leggyakoribb oka. GERD-ben a mellkasi fájdalom prevalenciája 15–40% közötti. Az állásfoglalás megállapította, hogy a GERD az ischaemiás szívbetegséghez hasonló mellkasi fájdalmat idézhet elő, és az elkülönítő kórisme gyakran nehéz. A két kórkép sok esetben együttesen is előfordul. Különleges esetet jelent a reflux indukálta koszorúerspasmus és következményes szívizom-ischaemia, amelyet kapcsolt („linked”) anginának nevezünk.<sup>43</sup>

### **1. B) Nyelőcsősérülést okozó szindróma**

Az oesophagealis szindróma másik nagy alcsoportja a szervi eltéréseket foglalja össze, ahol az endoszkópos kép (és szövettani vizsgálat) alapján ítéljük meg a laesiók súlyosságát (oesophagitis, szűkület, Barrett-nyelőcső, nyelőcső-adenocarcinoma). A Montreal-állásfoglalás az oesophagitis súlyosságát a Los Angeles-beosztás alapján határozza meg.

## **2. Extraoesophagealis szindróma**

Az extraoesophagealis tünetcsoport bizonyított (egyértelmű) és javasolt (feltételezett) összefüggések alcsoportjaira osztható fel.

### **2. A) Bizonyított összefüggések**

Ebbe a csoportba az idült köhögés, az idült laryngitis, az asthma bronchiale és a dentalis eróziók tartoznak. Ezek az eltérések szorosan összefüggenek a GERD-del. Az állásfoglalás hangsúlyozza azt, hogy ezen eltérések eredetében több tényező szerepel, a GERD pedig súlyosbítja a tüneteket.

### **2. B) Feltételezett összefüggések**

Számos egyéb kórképben (pl. sinusitis, pulmonalis fibrosis, pharyngitis, recidiváló otitis media, obstruktív alvási apnoe) szintén felmerült a GERD kórélettani szerepe, de az összefüggés nem egyértelmű, kevésbé bizonyított.

A GERD extraoesophagealis megnyilvánulásai közül az idült köhögés, a rekedtség, az asthma bronchiale gyakori, az elkülönítő kórismében a fül-orr-gégészek, tüdőgyógyászok és gasztroenterológusok számára egyaránt mérlegelést igényel.<sup>2, 37–39, 41, 44</sup>

### *Mi újat hozott a Montreal-meghatározás és osztályozás?*

A GERD új meghatározásának és osztályozásának lehetséges előnyeit a 6. táblázat foglalja össze. Az új osztályozás és nevezéktan olyan egységes megközelítést jelent, amely megkönnyíti a nemzetközi tudományos együttműködést és a klinikai eredmények egységes értelmezését. Az új osztályozás egyértelművé teszi a GERD kórisméjének feltételeit, segíti a Barrett-nye-

## 6. táblázat. A GERD Montreal-osztályozásának előnyei

- Egyértelművé teszi a GERD kórisméjének feltételeit
- Egységesíti a Barrett-nyelőcső kórisméjét
- A korábbi kizárólag morfológiai szemléletű, endoszkópiaalapú megközelítés helyett beteg- és tünetvezérelt szemléletet nyújt
- A gyakorló orvos számára egyszerűsíti a GERD kórisméjét és osztályozását
- Az extraoesophagealis kórképek csoportosítása

lőcső egységes megítélését. Az új megközelítés a korábbi morfológiai szemléletű, endoszkópiaalapú szemlélet helyett új, tünetvezérelt szemléletet nyújt a mindennapi gyakorlat számára. Az új megközelítés hangsúlyozza, hogy típusos refluxos tünetek megléte esetén endoszkópia nélkül is kimondható a GERD kórisméje. Az új szemlélet az alapellátásban is jól alkalmazható, az esetek legnagyobb részében a tünetvezérelt megközelítés kiválthatja a részletes kivizsgálást.<sup>15, 20, 34</sup>

### Nehézségek a gyakorlatban – a tünetorientált diagnosztika korlátai

A Montreal-osztályozás több szempontból nem ad megfelelő támpontot a mindennapi gyakorlat számára: a) nem tér ki a tünetek gyakoriságára; b) nem, vagy alig mérlegeli a GERD-tünetek súlyosságát; c) nem ad megfelelő támpontot a kezdeti kezelés megválasztásához, ill. a kezelés fokozatos leépítéséhez (step-down); d) nem segíti elő a savszekréciót gátló kezelés hatékonyságának értékelését.

Az utóbbi években a GERD feltételezett kezdeti diagnózisának felállítása, a savszekréció-gátló kezelés kezdeményezése és hatékonyságának ellenőrzése egyre inkább a családorvosok hatókörébe került.<sup>15, 16, 47</sup>

A gyomorégés és a savas visszaáramlás (regurgitáció) jellegzetes tünetek, fennállásuk esetén akár el is kerülhetnek a diagnosztikus vizsgálatok. Ez a *tüneteken alapuló kórisme*, amelyet a Montreal-osztályozás is hangsúlyoz. Ugyanakkor fontos kiemelni a „néma (silent) GERD” jelentőségét, hiszen sok esetben épp a kórkép tünetzegénysége teremti meg a lehetőséget a szövdmények (pl. a Barrett-nyelőcső) kialakulására. Ilyen esetekben a tünetorientált diagnosztika nem nyújt semmilyen segítséget a kórkép felismerésére, ráadásul az újabb adatok szerint ennek a rejtőzködő kórformának a gyakorisága meghaladja a becsléseken alapuló értékeket.<sup>42, 46</sup>

Típusos tünetek esetén a kórismét megerősítheti a savszekréciót gátló kezeléssel elérhető tünetmentesség. A PPI-terápiás teszt (*ex juvantibus* elkezdett PPI adására észlelt kedvező terápiás válasz) sok esetben hasznos, és ma már kifejezetten olcsónak tartható módszer. Az utóbbi időben azonban egyre több adat utal arra, hogy a PPI-terápiás tesztnek alacsony a specificitá-

sa, emiatt segítségével az alapellátásban nehéz a GERD kórismézése.<sup>1, 12, 35</sup>

### GERD-kérdőívek

A fentiek miatt a mindennapi klinikai tevékenység és az alapellátás során fontos lenne olyan egyszerű kérdőív megalkotása, amely a tünetek gondos elemzését alapul véve hozzásegíthetne ahhoz, hogy akár endoszkópos vizsgálat nélkül is mérlegelhessük a GERD súlyosságát, illetve segítségével lemérhessük az alkalmazott kezelés hatékonyságát.

A GERD fenntartó kezelése során a tünetmentességre és a még hatékonyan bizonyuló, legkisebb adagú savszekréció-gátlásra kell törekedni. Egy egyszerű kérdőív ahhoz is hozzásegíthetne, hogy megfelelően alkalmazzuk a leépítő (step-down) stratégiát.

A korábban kidolgozott GERD-, egyéb gastrointestinalis (GI) vagy életminőségi kérdőívek alapvető hiányosságaként felróható, hogy nem volt pszichometriai és/vagy tudományos jellegük.<sup>3, 14, 45, 51, 54, 55</sup>

A GERD-del kapcsolatban az alábbi tényezők okoznak nehézséget a gyakorlatban:

- a GERD-betegek több mint 50%-ában nincs erózió eltérés a nyelőcsőben (NERD);
- típusos tünetek esetében a betegek felében nincs fokozott reflux;
- a GERD-betegek tünettana igen változatos: oesophagealis és extraoesophagealis tünetek széles skálájáról beszélhetünk;
- a GERD tünettana összetettebb, mint a típusos gyomorégés („heartburn”) és a savas regurgitáció;
- a GERD-tünetek gyakran átfedést mutatnak („overlap”) számos más betegséggel-betegségcsoporttal, szervi és funkcionális eltérésekkel, mint pl.: peptikus fekélybetegség (PUD), nyelőcső- vagy gyomordaganat, nem fekélyes dyspepsia, irritábilis bél szindróma (IBS).

A GERD helyes diagnózisának több buktatója is van:

- klasszikus tünetek elégtelen specificitása-szenzitivitása:
  - a gyomorégés („heartburn”) specifikus, de alacsony a szenzitivitása;
  - gyakori a már említett negatív endoszkópos kép;
  - a PPI-terápiás tesztnek nem megfelelő a specificitása; nem egyértelmű a dózis és az időtartam (különösen mellkasi és extraoesophagealis tünetek esetén) összefüggése;
  - az oesophagealis és extraoesophagealis tünetek hátterében nem csak savas reflux állhat (gyengén savas, nem savas, gázreflux);
  - nyelőcsőfunkciós vizsgálatok (pH, pH-im-

pedancia, epés reflux monitorozás, manometria):

- elégtelen hozzáférhetőség (csupán 1-2 hazai centrum végzi rutinszerűen);
- az értékelés erre szakosodott gasztroenterológust igényel.

A terápiás válasz értékelése során lehetséges nehézségek:

- míg PUD esetében az endoszkópia elsődleges fontosságú, a tünetek alakulása csak másodlagos fontosságú; ezzel szemben
- GERD esetében az endoszkópos gyógyulás csak részben (kb. 50%-ban) alkalmazható, a tünetek változása elsődleges fontosságú.

A terápiás válasz értékelése során a legtöbb klinikai vizsgálatban a gyomorégés megszűnése és az oesophagitis gyógyulása képezték az elsődleges végpontokat. A mindennapos gyakorlatban azonban a GERD pontos felmérésekor a terápiás válasz során helyesebb lenne a teljes tünetpektrum értékelése.

A korábbi GERD-kérdőívek, a GERD Impact Scale (GIS)<sup>25</sup> és a Reflux Questionnaire (Request<sup>TM</sup>)<sup>9, 10, 29, 30</sup> elsősorban nem diagnosztikus céllal születtek, alkalmazásuk időigényes és hosszadalmas, emiatt nem terjedtek el a gyakorlatban.

A Request<sup>TM</sup>-et megelőző kérdőívek fontosabb hiányosságai a következők: a gyomorégésre fektették a hangsúlyt, nem vették figyelembe a tünetek teljes spektrumát, a betegeket nem vonták be a kérdőív kialakításába és validálásába, csak a kezelési periódus végén értékelték a tünetek súlyosságát. A Request<sup>TM</sup> megalkotásakor arra törekedtek, hogy a módszer legyen: a GERD-re szenzitív (típusos és atípusos tünetek figyelembevételével), multidimenzionális, pszichometriás vizsgálattal validált, statisztikai és tudományos értékelésre alkalmas, önértékelő, reprodukálható és több nyelven alkalmazható.

A Request<sup>TM</sup> segítségével követhető a tünetek alakulása és objektívizálható a GERD kezelése; validált módszer, amely napi szinten érzékenyen jelzi a tünetek alakulását erózív és nem erózív betegségben egyaránt, ugyanakkor elfogadható klinikai végpont a klinikai tudományos vizsgálatokhoz. A Request<sup>TM</sup> 67 tünetből kialakított különböző tünetcsoportokat (6 dimenziót) tartalmaz (savas tünetek; felső hasi tünetek; alsó hasi tünetek; hányinger; alvászavar; általános közérzet; egyéb tünetek). A savas tüneteknél egy rövid (SQ) és egy hosszú/részletes változatot (LQ) is létrehozta. A Request<sup>TM</sup> score és alscore rendszereket tartalmaz. Az összesített pontszám kiszámításánál a 6 dimenzió score-értékeit (súlyosság × gyakoriság) vették figyelembe. A részpontszám kiszámításánál két score-t alkalmaztak: 1. Request<sup>TM</sup> GI Score (sav, felső hasi, alsó hasi panaszok, hányinger); 2. Request<sup>TM</sup> WSO Score (well-being, sleep, egyéb panaszok). A Request<sup>TM</sup> egy na-

gyon részletes, tudományos elemzésre alkalmas kérdőív, amely: teljes részletességgel figyelembe veszi a tüneteket (gyakoriság, intenzitás, típusos és atípusos tünetek), minden dimenziót lefed (testfelület/tünet viszonya), erózív és nem erózív esetekre is validált, szenzitív, tudományos értékelés során statisztikai feldolgozásra alkalmas. A klinikus számára a Request<sup>TM</sup> a többszörös, szétágazó tünetek időbeli követését és az egyéni betegprofil megalkotását is lehetővé teszi. A Request<sup>TM</sup> bevezette az ún. GERD-tünet küszöb (GERD symptom threshold) fogalmát, amellyel objektíven meghatározható a tüneti javulás. Az ún. komplett remisszió fogalmával (teljes tünetmentesség + endoszkópos gyógyulás) pedig akár a GERD új osztályozása is lehetséges (Request<sup>TM</sup> tüneti osztályozás és LA-klasszifikáció összegzése).<sup>31</sup> A Request<sup>TM</sup> segítségével a klinikai gyakorlatban: pontosabban biztosítható a beteg speciális elvárása a kezeléssel szemben, jobban azonosíthatók a „responder” és „non-responder” betegcsoportok, könnyebben meghatározható az intermitáló kezelés újrakezdésének szükségessége, objektívizálható a választott kezelés hatásossága és költséghatékonysága. Hangsúlyozandó azonban, hogy a Request<sup>TM</sup> elsősorban tudományos felhasználásra készült, amely segítségével statisztikailag pontosabban értékelhető a kezelésre adott válasz. A kérdőív viszonylag összetett és bonyolult jellege miatt eddig még nem terjedt el széles körben, és a mindennapos rutin tevékenység számára még nem áll rendelkezésünkre.

Egy másik, egyszerűbb (GerdQ) kérdőív hat kérdést tartalmaz a megelőző egy hétben jelentkező tünetekkel kapcsolatban (gyomorégés, regurgitáció, alvászavar, reflux miatt vény nélküli gyógyszer szedése, epigastriális fájdalom, hányinger). A tüneteket négyes fokozatú Likert-skálán (0–3) is meg kell jelölni. A GerdQ kérdőívet nemrég validálták, amelynek során arra a következtetésre jutottak, hogy a kérdőív segítségével csökkenthető a fölöslegesen elvégzett endoszkópos vizsgálatok száma, ezért költséghatékony stratégiának tekinthető.<sup>23, 24, 26</sup> A bonyolult Request<sup>TM</sup> kérdőívvel szemben a GerdQ kérdőív hiányosságai épp a túlzott egyszerűségéből adódnak: nem tér ki az alarm tünetekre (dysphagia, odynophagia), eltekint a mellkasi fájdalom és az extraoesophagealis tünetek elemzésétől.

A fentiek miatt a mindennapi gyakorlatban szükség lenne egy egyszerűsített, a betegek és a gyakorló orvosok számára egyaránt könnyen alkalmazható kérdőív-re, amely elősegítheti a GERD egyénre tervezett kezelését. Egy kérdőív családorvosi tesztelése és annak az alapellátásban tevékenykedő kollégák általi fogadtatásának értékelése folyamatban van.

## Irodalom

1. Aanan MC, Weusten BL, Numans ME, de Wit NJ, Baron A, Smout AJPM: Diagnostic value of the proton pump inhibitor test for gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *APT* 2006; **24**: 1377-1884.

2. **Ahmed TF, Khandwala F, Abelson TI, Hicks DM, Richter JE, Milstein C, Vaezi MF:** Chronic laryngitis associated with gastroesophageal reflux: prospective assessment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT physicians. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 470-478.
3. **Allen CJ, Parameswaran K, Belda J, Anvari M:** Reproducibility, validity and responsiveness of a disease-specific symptom questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2000; **13**: 265-270.
4. **Anand O, Wani S, Sharma P:** When and how to grade Barrett's columnar metaplasia: the Prague system. *Best Pract Clin Gastroenterol* 2008; **22**: 661-669.
5. **Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, de Dombal FT, Galmiche JP:** The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer consistency. *Gastroenterology* 1996; **111**: 85-92.
6. **Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group:** Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005; **19**: 15-35.
7. **Armstrong D, Monnier P, Nicolet M, Blum AL, Savary M:** Endoscopic assessment of oesophagitis. *Gullet* 1991; **1**: 63-67.
8. **Armstrong D:** Endoscopic evaluation of gastro-oesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999; **72**: 93-100.
9. **Bardhan KD, Stangellini V, Armstrong D, Berghöfer F, Gatz G, Mönnikes H:** International validation of Request<sup>®</sup> in patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease. *APT* 2004; **20**: 891-898.
10. **Bardhan KD, Stangellini V, Armstrong D, Berghöfer F, Gatz G, Mönnikes H:** International validation of Request<sup>®</sup> in patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 2007; **75** (suppl. 1.): 48-54.
11. **Bytzer P, Havelund T, Hansen JM:** Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; **28**: 119-125.
12. **Bytzer P, Jones R, Vakil N, Junghard O, Lind T, Wernersson B, Dent J:** Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**: 1360-1366.
13. **Chang CY, Lee YC, Lee CT, Tu CH, Hwang JC, Chiang H:** The application of Prague C and M criteria in the diagnosis of Barrett's esophagus in an ethnic Chinese population *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 13-20.
14. **Dimenas E, Glise H, Hallerback B, Hernqvist H, Svedlund J, Wiklund I:** Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms. An improved evaluation of treatment regimens? *Scand J Gastroenterol* 1993; **28**: 681-687.
15. **Flook N, Jones R, Vakil N:** Approach to gastroesophageal reflux disease in primary care: putting the Montreal definition into practice. *Can Fam Physician* 2008; **54**: 701-705.
16. **Flook NW, Moayyedi P, Dent J, Talley NJ, Persson T, Karlsson BW, Ruth M:** Acid-suppressive therapy with esomeprazole for relief of unexplained chest pain in primary care: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 56-64.
17. **Herbella FA, Patti MG:** Gastroesophageal reflux disease: from pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 3745-3749.
18. **Herszényi L, Döbrönte Z, Velösy B, Szerémi Z, Tulassay Z:** Comparison of Savary-Miller and Los-Angeles Classification of gastro-oesophageal reflux disease-an interim analysis. *Gastroenterology* 2002; **122**: A486.
19. **Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z:** A gastroesophageal refluxbetegség kóriméje és kezelése: a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. *Magy Belorv Arch* 2011; **64**: 195-202.
20. **Herszényi L:** A GERD új osztályozása. *Magy Belorv Arch* 2008; **61** (suppl. 1): 103-105.
21. **Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, Narielvala FM, MacKinnon M, McCarthy JH:** Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988; **95**: 903-912.
22. **Holtmann G, Bigard MA, Malfertheiner P, Punder R:** Guidance on the use of over-the-counter proton pump inhibitors for the treatment of GERD. *Int J Clin Pharm* 2011; **33**: 493-500.
23. **Jonasson C, Wernersson B, Hoff DAL, Hatlebakk JG:** Validation of the GerdQ questionnaire for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *APT* 2013; **37**: 564-572.
24. **Jonasson KR, Moum B, Bang C, Anderson KR, Hatlebakk JG:** Randomised clinical trial: comparison between a GerdQ-based algorithm and endoscopy-based approach for the diagnosis and initial treatment of GERD. *APT* 2012; **35**: 1290-1300.
25. **Jones R, Coyne K, Wiklund I:** The gastro-oesophageal reflux disease impact scale: a patients management tool for primary care. *APT* 2007; **25**: 1451-1459.
26. **Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, Lind T:** Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *APT* 2009; **30**: 1030-1038.
27. **Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi ME, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, American Gastroenterological Association:** American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; **135**: 1383-1391.
28. **Miwa H, Yokoyama T, Hori K, Sakagami T, Oshima T, Tomita T:** Interobserver agreement in endoscopic evaluation of reflux esophagitis using modified Los Angeles classification incorporating grades N and M: a validation study in a cohort of Japanese endoscopists. *Dis Esophagus* 2008; **21**: 355-363.
29. **Modlin IM, Malfertheiner P, Hunt RH, Armstrong D, Holtmann G, Quigley EM, Spechler SJ:** GERD evaluation: time for a new paradigm? *J Clin Gastroenterol* 2007; **41**: 237-241.
30. **Modlin IM, Moss SF:** Symptom evaluation in gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; **42**: 558-563.
31. **Mönnikes H:** The complete remission concept. *Drugs Today (Barc)* 2006; **42** (suppl): 9-14.
32. **Nayar DS, Vaezi MF:** Classification of esophagitis: Who needs them? *Gastrointest Endoscopy* 2004; **60**: 253-257.
33. **Ollyo JB, Monnier M, Fontolliet C, Savary M:** Classification endoscopique de l'oesophagite per reflux. In: Rey JF (ed). *Paris: Video Digest*; 1989; pp. 145-155.
34. **Pace F, Bazzoli F, Flocca R, Di Mario F, Savarino V, Vigneri S, Vakil N:** The Italian validation of the Montreal Global definition and classification of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; **21**: 394-408.
35. **Pace F, Pace M:** The proton pump inhibitor test and the diag-

- nosis of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; **4**: 423-427.
36. **Pandolfino JE, Vakil NB, Kahrilas PJ:** Comparison of inter- and intraobserver consistency for grading of esophagitis by expert and trainee endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2002; **56**: 639-643.
  37. **Pauwels A, Blondeau K, Dupont L, Sifrim D:** Cough and gastroesophageal reflux: from the gastroenterologist end. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; **22**: 135-138.
  38. **Pregun I, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Pavlik G, Altorjay I, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z, Herszényi L:** Gastroesophageal reflux disease: work-related disease? *Dig Dis* 2009; **27**: 38-44.
  39. **Pregun I, Herszényi L, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Altorjay I, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z:** A gastroesophageal refluxbetegség keletkezésének legújabb szempontjai. *Orv Hetil* 2009; **150**: 1883-1887.
  40. **Rath HC, Timmer A, Kunkel C, Endlicheer E, Grossmann J, Hellerbrand C:** Comparison of interobserver agreement for different scoring systems for reflux esophagitis: impact of level of experience. *Gastrointest Endosc* 2004; **60**: 44-49.
  41. **Róka R, Rosztóczy A, Izbéki F, Taybani Z, Kiss I, Lonovics J, Wittmann T:** Prevalence of respiratory symptoms and disease associated with gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2005; **71**: 92-96.
  42. **Rosztóczy A, Izbéki F, Németh IB, Dulic S, Vadásuzki K, Róka R, Gecse K, Gyökertes T, Lázár G, Tiszlavecz L, Wittmann T:** Detailed esophageal function and morphological analysis shows high prevalence of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus in patients with cervical inlet patch. *Dis Esophagus* 2012; **6**: 498-504.
  43. **Rosztóczy A, Makk L, Izbéki F, Róka R, Somfay A, Wittmann T:** Asthma and gastroesophageal reflux: clinical evaluation of esophago-bronchial reflex and proximal reflux. *Digestion* 2008; **77**: 218-224.
  44. **Rosztóczy A, Vass A, Izbéki F, Nemes A, Rudas L, Csanády M, Lonovics J, Forster T, Wittmann T:** The evaluation of gastro-oesophageal reflux and oesophagocardiac reflex in patients with angina-like chest pain following cardiologic investigations. *Int J Cardiol* 2007; **118**: 62-68.
  45. **Rothmann M, Farup C, Stewart W, Helbers L, Zeldis J:** Symptoms associated with gastroesophageal reflux disease: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Dig Dis Sci* 2001; **45**: 1540-1549.
  46. **Rubinstein JH, Morgenstern H, Appelman H, Scheiman J, Schoenfeld P, McMahon LF, Metko V, Near E, Kellenberg J, Kalish T, Inadomi JM:** Prediction of Barrett's esophagus among men. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 308-328.
  47. **Ruigómez A, Johansson S, Wernersson B, Fernández Cantero O, García Rodríguez LA:** Gastroesophageal reflux disease in primary care: using changes in proton pump inhibitor therapy as an indicator of partial response. *Scand J Gastroenterol* 2012; **47**: 751-761.
  48. **Savary M, Miller G:** The esophagus: handbook and atlas of endoscopy. Solothurn (Switzerland): Verlag Gassmann, 1978; pp. 119-159.
  49. **Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, Jankowski JA, Junghard O, Lundell L, Tytgat GN, Vieth M:** The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C&M criteria. *Gastroenterology* 2006; **13**: 1392-1399.
  50. **Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Ruichardson WS, Fanelli RD, SAGES Guidelines Committee:** Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2010; **24**: 2647-2669.
  51. **Svedlund J, Sjodin I, Dotevalli G:** GSRS- a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1988; **33**: 129-134.
  52. **Vahabzadeh B, Seetharam AB, Cook MB, Wani S, Rastogi A, Bansal A, Early DS, Sharma P:** Validation of the Prague C&M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus by gastroenterology trainees: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2012; **75**: 236-241.
  53. **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R:** The Montreal definition and classification of Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) – a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1900-1920.
  54. **Velanovich V, Vallance SR, Gusz JR, Tapoia FV, Harkabus MA:** Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 1996; **183**: 217-224.
  55. **Williford WO, Krol WF, Spechler SJ:** Development for and results of the use of a gastroesophageal reflux disease activity index as an outcome variable in a clinical trial. *Control Clin Trials* 1994; **15**: 335-348.

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

# A SAVFÜGGŐ KÓRKÉPEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Dr. Herszényi László<sup>(1)</sup>, Dr. Hritz István<sup>(2)</sup>, Dr. Rosztóczy András<sup>(3)</sup>, Dr. Madách Krisztina<sup>(4)</sup>,  
Dr. Gál János<sup>(4)</sup>, Dr. Tulassay Zsolt<sup>(1)</sup>

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

(2) Fejér Megyei Szent György Kórház, Endoszkópos Labor, Székesfehérvár

(3) Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

(4) Semmelweis Egyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A savfüggő kórképek epidemiológiájában az utóbbi időben változások történtek. A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) továbbra is a leggyakoribb savval összefüggő kórkép, amely jelentősen befolyásolja a betegek életminőségét. A savfüggő kórképek kezelésének „arany standardját” a protonpumpagátló (PPI) szerek képezik. A PPI-kezelés ellenére a betegek harmadában fennmaradnak a refluxos tünetek. A PPI-kezelés sikertelensége esetén gondosan elemezni kell a sikertelenség lehetséges okait. Standard dóziszú PPI-kezelésre refrakter betegek esetében számos terápiás lehetőség áll rendelkezésünkre. A Barrett-nyelőcső a GERD speciális alcsoportja, ahol a malignus elfajulás kockázatával is számolni kell. Az endoszkópos követés, a gyógyszeres és endoszkópos kezelés hozzájárulhat a nyelőcső-adenocarcinoma megelőzéséhez. A stresszfekély a savfüggő kórképek különleges alcsoportja. A szerzők áttekintik a stresszfekély megelőzésével és kezelésével kapcsolatos legfontosabb szempontokat, valamint a felmerült nehézségeket és kihívásokat.

**Kulcsszavak:** savfüggő kórkép, gastrooesophagealis reflux betegség, Barrett-nyelőcső, peptikus fekély betegség, stresszfekély, savgátlás, protonpumpagátló

Herszényi L, Hritz I, Rosztóczy A, Madách K, Gál J, Tulassay Z: Current issues of acid-related disorders

**SUMMARY:** There are some significant changes in the epidemiology of acid-related disorders. Gastroesophageal esophageal reflux disease (GERD) remains the most prevalent acid-related disorder and is associated with significant impairment of health related quality of life. Proton pump inhibitors (PPIs) represent the „gold-standard” therapy in acid-related disorders. However, refractory GERD may affect up to one-third of the patients that take PPI therapy. The potential mechanisms for failure of PPI treatment should be carefully evaluated. There are several therapeutic options for patients who failed standard dose PPI. Barrett’s esophagus is a special subgroup of GERD with the risk of malignancy. Endoscopic screening, medical and endoscopic management should be considered in order to prevent the development of esophageal adenocarcinoma. The stress-ulcer is a special subgroup of acid-related disorders. The authors summarize some practical difficulties and challenges of stress-ulcer prophylaxis and treatment.

**Keywords:** acid-related disorder, gastroesophageal reflux disease, Barrett’s esophagus, peptic ulcer disease, stress-ulcer, acid inhibition, proton pump inhibitors

Magy Belorv Arch 2013; 66: 70–79.

## A savfüggő betegségek epidemiológiájának változása

A savfüggő betegségek a leggyakoribb, felső tápcsatornát érintő emésztőszervi kórképek, amelyek az enyhe, panaszt alig okozó eltérésektől a szövődményes, heveny, életet veszélyeztető állapotokig számos megbetegedést foglalnak magukba. A társadalom szempontjából jelentős szocio-ökonómiai terhet jelentenek a nagyszámú orvos-beteg találkozás, a nagyfokú gyógyszerfogyasztás, a nagy kórházi költségek és a munkából való kiesés révén.

## A gastrooesophagealis reflux betegség epidemiológiája

A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) epidemiológiájának vizsgálatok definíciószerűen azokat az eseteket tekintjük GERD-nek, amikor legalább heti egyszer gyomorégés és/vagy savas reflux fordul elő.<sup>12</sup>

A földrajzi eltérések vonatkozásában megfigyelhetjük, hogy Ázsiában összességében alacsonyabb, 2,5-6,7%-os a GERD előfordulása (közép-kelet mérsékelt, távol-kelet alacsony prevalencia). Az afrikai kontinensről nagyon kevés és megkérdőjelezhető adat áll rendelkezésre, de ezekből alacsony GERD-előfordulás valószínűsíthető. Európa déli országaiban (Spanyolor-



szág, Olaszország) a refluxbetegség 8–10%-os előfordulása a dél-amerikai adatokkal (Argentína, Brazília) lényegében megegyezik. Ehhez képest az északnyugat-európai országokban a GERD előfordulása 15–26%, Észak-Amerikában (Egyesült Államok) még gyakoribb, akár 20–28% is lehet. A rasszbeli eltérések alapvetően a földrajzi különbségeket tükrözik. A GERD szövődményeit (fekély, strictura, Barrett-nyelőcső) tekintve az előfordulási különbség még kifejezettebb: a fehérek körében a szövődményes GERD a nyugat-ázsiaiaknál háromszor, a feketéknél négyszer gyakoribb.<sup>33, 51</sup>

A GERD előfordulásában az elmúlt 2-3 évtized alatt egyértelmű növekedés figyelhető meg Európában és Észak-Amerikában. Ázsiából az első adataink az ezredfordulóról származnak, de az elmúlt bő tíz évet felölelő irodalmi adatok alapján itt is emelkedő tendenciát tapasztalunk.<sup>15</sup> A longitudinális vizsgálatok alapján refluxos panaszok miatt az Egyesült Államokban 1990–1993 között a népesség 1,7%-a, míg 1998–2001 között 4,7%-a kereste fel az alapellátást.<sup>2</sup> Hasonlóan, a szövődményes GERD miatt kórházi ellátásra szoruló aránya is jelentősen nőtt az Egyesült Államokban (1970–1974 között 61,2/10 000 lakos/év, 1990–1995 között 315,6/10 000 lakos/év).<sup>16</sup>

#### *A GERD és a Helicobacter pylori-fertőzés kapcsolata*

A *Helicobacter pylori*- (*H. pylori*-) fertőzés hatása a GERD előfordulására máig ellentmondásos kérdés az irodalomban. Már korábban megfigyelték, hogy a *H. pylori*-fertőzés előfordulásával ellentétben a GERD prevalenciája nő. Ezért felmerült, hogy a *H. pylori*-fertőzés védőhatású lehet a GERD vonatkozásában. A fordított összefüggésre több elmélet is született (hypochlorhydriát okozó corpus predomináns gastritis, a cagA-pozitivitás, vagy a humán IL-1 $\beta$ -polimorfizmus szerepe). Ezeket az észrevételeket az elmúlt időszak áttekintő tanulmányai és metaanalízisei hol megerősítik, hol cáfolják, egyértelmű kapcsolat máig nem igazolt.<sup>48</sup>

#### *A Barrett-nyelőcső epidemiológiai vonatkozásai*

A Barrett-nyelőcső (BE) epidemiológiai változásait nagy beteganyagot vizsgáló retrospektív és kohorsz tanulmányok, valamint népességi regiszterek elemzik.

A BE észlelési aránya egy 20 évet felölelő brit retrospektív vizsgálatban 0,2%-ról 1,6%-ra nőtt. Az észlelési csúcs férfiaknál a 60–69., nők esetében a 70–79. életévek között volt. A nyelőcső-adenocarcinoma (EAC) incidenciája meglévő BE esetében férfiaknál 11,1%, nők esetében 6,5% volt.<sup>6</sup> Egy holland kohorszvizsgálatban a BE incidenciája öt év alatt 14,3/100 000 lakos/év-ről 23,1/100 000 lakos/év-re nőtt. Az EAC-incidencia ugyanebben a vizsgálatban 1,7/100 000 lakos/év-ről 6,0/100 000 lakos/év-re nőtt.<sup>56</sup> Az észak-írországi népességi regiszter alapján a BE-incidencia 1993–1997 között 23,9/100 000 lakos/év volt, ez

2002–2005 között 62,0/100 000 lakos/évre nőtt. A BE leggyakrabban a 60 év alatti férfiakban fordult elő. A holland népességi regiszter eredményeit áttekintve a BE-incidencia tíz év leforgása alatt a férfiaknál 41%-kal, nők esetében 23%-kal nőtt. Ugyanebben az időszakban az EAC-incidencia férfiaknál 28%-kal, nők esetében 22%-kal nőtt.<sup>42</sup>

#### *A Barrett-nyelőcső és nyelőcső-adenocarcinoma epidemiológiai vonatkozásai*

Az EAC-incidencia a BE előfordulásával párhuzamosan kifejezett növekedést mutat. Egy több mint 11 ezer BE-s beteget magába foglaló dán tanulmány az EAC incidenciáját vizsgálta BE-ben. Az átlagos követési idő 5,2 év volt. Az EAC-incidencia BE-ben 1,2/1000 lakos/év, enyhe fokú diszplázia esetében 5,1/1000 lakos/év volt; az EAC relatív kockázata BE-ben 11,3-nak bizonyult. Kiemelendő, hogy a korábbi 0,5%-os abszolút kockázathoz képest jóval alacsonyabb, 0,12%-os éves EAC-kockázatról számoltak be.<sup>29</sup> Hasonlóképpen, egy több mint 8500 BE-s beteget magába foglaló észak-írországi tanulmány az átlag hét éves követési idő során az EAC-incidenciát BE esetében a korábbiakhoz képest szintén alacsonyabbra, 0,38%-ra becsülte.<sup>5</sup>

#### *A peptikus fekély betegség epidemiológiai vonatkozásai*

A peptikus fekély betegség (PUD) elsődlegesen a gyomor (GU) és a nyombél (DU) megbetegedése, amelynek kialakulásában döntően az agresszív és defenzív tényezők egyensúlyának felborulása játszik szerepet.

Egy távol-keleti vizsgálat alapján 1997 és 2003 között dyspepsiás panaszok miatt felső tápcsatornai endoszkópián átesett betegeknek a PUD-prevalencia 17%-ról 13%-ra mérséklődött, miközben a *H. pylori*-prevalencia is 47%-ról 39%-ra csökkent.<sup>61</sup>

Egy amerikai retrospektív vizsgálat 1998 és 2005 között PUD miatt hospitalizált betegek adatait elemezte, és 21%-os incidenciacsökkenést talált, amelyben a *H. pylori*-pozitív PUD esetek száma 35,9/100 000 lakos/évről 19,2/100 000 lakos/évre csökkent.<sup>23</sup>

Több ország epidemiológiai adatait összegző közlemény alapján<sup>52</sup> az Egyesült Államokban a PUD-prevalencia 1984-ig változatlan volt, majd 11 év alatt 0,49%-ról 0,17%-ra csökkent. Az ezredfordulóig Európában a PUD prevalenciája és incidenciája egyaránt csökkent. Dániában, miközben 1993 és 2002 között csökkent a PUD gyakorisága, az NSAID-asszociált PUD-arány 39%-ról 53%-ra nőtt. A Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika 17 évet (1995–2011) felölelő retrospektív vizsgálata alapján a magyar adatok összhangban vannak a nemzetközi eredményekkel. A felső tápcsatornai endoszkópián átesett betegek között a *H. pylori*-prevalencia 42%-ról 19%-ra, az összes PUD gyakorisága 9%-ról 5%-ra csökkent, míg a *H. pylori*-negatív PUD aránya 13%-ról 49%-ra emelkedett.<sup>58</sup>

A funkcionális dyspepsia (FD) diagnózisának felállítása a tünetek helyes értékelése és/vagy az organikus betegségek kizárása alapján történik. A pontos epidemiológiai változások értékelése nehézségekbe ütközik, mivel az organikus eltérés kizárásához részben invazív vizsgálatok elvégzésére is szükség lehet, másrészt az elmúlt két évtizedben az FD meghatározását illetően az ún. római kritériumok is változtak (1991, 1999, 2006). Ezért értékelhető statisztikai adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre, a teljes prevalencia csak közvetett módon becsülhető meg. Az értékelhető epidemiológiai népességcsoport vizsgálatok egy dyspepsiás kérdőív kitöltését követően endoszkópos vizsgálattal erősítették meg az FD diagnózist.

Norvégiában végezték az első ilyen jellegű tanulmányt, amely férfiaknál 12,4%-os, nők esetében 13,5%-os FD-prevalenciát igazolt.<sup>4</sup> Egy amerikai vizsgálatban férfiaknál 9,7%-os, nők esetében szignifikánsan magasabb, 17,3%-os prevalenciát találtak; az össz-FD-prevalencia 15%-nak bizonyult.<sup>49</sup> Egy 22 vizsgálatot áttekintő összefoglaló tanulmány az FD előfordulási gyakoriságát 11,5–14,7%-ra becsülte.<sup>17</sup> Izlandon született az egyedüli olyan tanulmány, amely az FD időbeli epidemiológiai változását vizsgálta: míg 1996-ban férfiaknál 11,3%-os, nők esetében 15,8%-os, 2006-ban férfiaknál 12,3%-os, nők esetében szignifikánsan magasabb, 20,2%-os prevalenciát találtak; az össz-FD-prevalencia 1996-hoz képest (13,9%) 2006-ban 16,7%-ra változott.<sup>39</sup>

A savfüggő kórképek epidemiológiáját illetően összefoglalásként elmondható, hogy a GERD epidemiológiai vonatkozásában földrajzi (Észak-Dél és Kelet-Nyugat) és etnikai (fehérek-feketék, ázsiaiak) különbségek figyelhetők meg, míg a prevalencia és az incidencia összességében nő. A BE és EAC előfordulási gyakorisága nő, de az EAC relatív kockázata a korábbi adatokhoz képest alacsonyabb. A PUD-prevalencia csökken, viszont ezen belül a *H. pylori*-negatív NSAID-asszociált fekélyek előfordulási gyakorisága nő, és a szövődményes esetek incidenciája is növekvő tendenciát mutat. Az FD-prevalencia összességében gyakorlatilag állandó, nőknél az előfordulás gyakoribb.

### A PPI-kezelés eredménytelensége GERD-ben

A GERD klinikai jelentősége gyakoriságából, az életminőséget rontó klinikai tünetekből és a szövődmények relatív nagy arányából adódik. Az elmúlt időszakban a GERD osztályozásáról, kórisméjéről és kezeléséről számos nemzetközi és hazai útmutató született.<sup>26, 55</sup> A Montreal-meghatározás és -osztályozás értelmében a GERD a gyomortartalom visszaáramlásából adódó állapot, amely a betegnek kellemetlenséget okozó tünetek és szövődmények összessége. A Montreal-osztályozás alapvetően tünetvezérelt beosztás, kevésbé támaszkodik az endoszkópos eltérésekre. Az új

megközelítés hangsúlyozza, hogy típusos refluxos tünetek megléte esetén endoszkópia nélkül is kimondható a GERD kórisméje. Az új szemlélet az alapellátásban jól alkalmazható: az esetek jelentős részében a tünetvezérelt megközelítés kiválthatja a részletes kivizsgálást.<sup>24, 27, 40</sup>

### A GERD kezelése

A GERD kezelése étrendi és életmódbeli változtatásokból, gyógyszeres kezelésből, valamint sebészeti megoldásból állhat. A kezelés során nemcsak az oesophagitis gyógyulására, hanem a lehető legteljesebb tünetmentességre kell törekednünk.

Az életmódbeli tanácsok ajánlásakor fontos szem előtt tartanunk azt, hogy a betegek jelentős része nem képes azok megtartására.<sup>35</sup>

A GERD gyógyszeres kezelése során a nyelőcső perisztaltikájának és a LES működésének prokinetikus szerekekkel történő befolyásolása, valamint a gyomorsav-szekréció savszekréció-gátlókkal történő csökkentése jön szóba.

A jelenleg rendelkezésre álló prokinetikus szerek (metoclopramid, domperidon) vagy a közeljövőben esetleg bevezetésre kerülő hatóanyagok (pl. GABA-B-receptor-agonista baclofenanalógok) hatékonysága rendszerint nem megfelelő. A baclofenanalógok rutinszerű alkalmazásának határt szabnak a gyakori mellékhatások. Ezért az elsődleges terápiás célt ma az jelenti, hogy a gyomor savszekréciójának gátlásával, ill. enyhe esetekben savközömbösítők vagy nyálkahártya-bevonó szerek alkalmazásával védjük a nyelőcsövet a refluxátum irritatív hatásától. A gyomor sósav-elválasztásának élettani ingere a hisztamin, az acetyl-kolin és a gasztrin. A savtermelés végső lépcsőjét a  $H^+/K^+$  ATP-áz, az ún. „protonpumpa” jelenti. A klinikai gyakorlatban a savszekréció-gátlás terápiás hatékonysága felülmúlja a savközömbösítőktől és a bevonószerektől várható eredményt. A hatékony savszekréció-gátlás képezi a savfüggő betegségek modern kezelésének alapját. A savszekréció-gátló szerek közül ma a GERD kezelésére elsődlegesen a *protonpumpagátló (PPI) szerek* használatosak. A PPI szerek szelektíven és irreverzibilisen gátolják a gyomorban a parietalis sejt canalicularis membránjának szintjén a  $H^+/K^+$  ATP-áz enzimet („protonpumpát”), amely a savszekréció folyamatának végső lépcsője. A PPI-kezelés a GERD minden stádiumában hatékonyabb, mint a  $H_2$ -receptor-antagonista ( $H_2RA$ ) terápia. A  *$H_2$ -receptor-antagonisták ( $H_2RA$  szerek)* rövid távon hatékonyan csökkentik a bazális és a serkentett gyomorsav-elválasztást. Alkalmazásuk elsősorban a GERD enyhe, időszakos („on-demand”) kezelést igénylő eseteiben javasolható.<sup>19</sup>

Az *antacidák (savközömbösítő szerek)* gyors hatáskezdetük miatt átmenetileg hatékonyan csökkenthetik a gyomorégést, de legfőbb hátrányuk a rövid hatástartam, ezért tartós kezelésre nem alkalmasak. Gyakori alkalmazásuk fokozhatja a savtermelést („rebound” hiperszekréció).

Az alginátok a GERD enyhe és középsúlyos, szövődménymentes formáiban és a gyomorégés gyors enyhítésére alkalmazhatók. A hagyományos antacidákhoz képest (amelyek kémiaiilag semlegesítik a gyomorsavat) az algináttartalmú készítmények főleg fizikai (mechanikai) módon fejtik ki hatásukat. Ez magyarázza a gyors hatáskezdetet és az antacidákhoz képest hosszabb hatástartamot.<sup>53</sup> Az alginátok legfontosabb tulajdonsága a gélképzés: védőhatású barrierként viselkedik az ún. „savasszebbel” („acid pocket”) szemben.<sup>14</sup>

Az antacidák és alginátok alkalmazása a H2RA-kezeléshez hasonlóan a GERD enyhe, valamint alkalomszerű („on-demand”) kezelést igénylő eseteiben, valamint a PPI-kezelés kiegészítéseként javasolható.

A jelentős recidívaarány miatt általában fenntartó kezelés is szükséges. A fenntartó kezelés stratégiája meg egyezik a léépítő („step-down”) kezeléssel. Enyhe, ritkábban jelentkező GERD-tünetek, ill. remisszióban lévő nem erózív kórfórmában (NERD-ben) elfogadható álláspontra az ún. alkalomszerű („on-demand”) kezelés.

#### A kezelés eredménytelenségének okai

Jól ismert tény, hogy a PPI a leghatékonyabb savszekréció-gátló, a savfüggő kórképek kezelésének „arany standardja”. Számos nemzetközi vizsgálat igazolta, hogy erózív GERD-ben az endoszkópos gyógyulási arány eléri vagy akár meghaladja a 80–90%-ot. Az utóbbi időben azonban kiderült, hogy a PPI-kezelés ellenére a betegek 1/3-ában fennmaradnak a refluxos tünetek. Amerikai felmérés szerint az elmúlt évtizedben megduplázódott a kétszeres PPI-dózist alkalmazó betegek aránya (a válaszadó betegek 22%-a szedett dupla PPI-adagot).<sup>7</sup> A szakirodalomban a kezelés eredménytelenségének nincs egyértelmű nevezéktana. Egyesek a PPI-kezelésre „refrakter” GERD alatt a napi kétszeres PPI-dózis mellett a terápiás válasz teljes vagy részleges hiányát értik, mások szerint már a napi egy alkalommal szedett PPI mellett elégtelen tüneti válasz is a kezelés sikertelenségére utal. A bizonytalan meghatározás mellett az is hangsúlyozandó, hogy a sikertelenség elsősorban a betegek szubjektív megítélésén alapul.<sup>8, 20, 31, 32, 57</sup>

A PPI-kezelés eredménytelenségének lehetséges okait az 1. táblázat foglalja össze. A kezelés sikertelenségének legfőbb oka a helytelen kórisme. Ilyenkor rendszerint más jellegű eltérésről (pl. meglassult gyomorürülés, achalasia cardiaea, eosinophil oesophagitis, nyelőcső-hiperszenzitivitás, enyhe savas reflux), másrészt organikus okról (pl. nagyméretű hiatus hernia, nyelőcső-diverticulum) lehet szó. Idős betegek első alkalommal jelentkező súlyos oesophagitis esetén mindig gondolnunk kell gyógyszerek (pl. antibiotikumok: doxycyclin, clindamycin; nem szteroid gyulladásgátló; káliumsó; vas-szulfát; chinidin; biszfoszfónát) által okozott ún. „pill” oesophagitisre. A kezelés sikertelensége esetén a beteg nem megfelelő együttműködését (nem megfelelő compliance) is számításba kell ven-

#### 1. táblázat. A PPI-kezelés eredménytelenségének lehetséges okai

- A beteg nem megfelelő együttműködése
- A PPI bevitelének időpontja
- Enyhe savas reflux
- Nem savas reflux
- Éjszakai reflux
- Hiatus hernia
- Hiperszenzitiv nyelőcső
- Kóros gyomorürülés
- Pszichológiai okok
- Egyidejű funkcionális hasi kórkép (IBS)
- A PPI csökkent biohasznosulása
- A PPI gyors metabolizmusa
- *Helicobacter pylori*-status
- Gyógyszer okozta („pill”) oesophagitis
- Helytelen diagnózis (nem GERD-ről van szó!):
  - Eosinophil oesophagitis
  - Aerophagia
  - Funkcionális dyspepsia
  - Irritabilis bél szindróma (IBS)

nünk. A kezelés eredménytelenségét a PPI bevitelének nem megfelelő időpontja, a PPI szer csökkent biohasznosulása vagy gyors metabolizmusa is befolyásolhatja, de pszichológiai okokkal, egyidejűleg fennálló funkcionális emésztőszervi tünetekkel (funkcionális dyspepsia, IBS) is számolni kell.

A „savasszebb” (acid pocket) a savas reflux rezervoárjaként tekinthető: étkezést követően a gyomor proximális részében kifejezetten savas zóna alakul ki: a gyomortartalom felső rétege savasabb (pH: 1,6), mint a gyomortartalom distalis része (pH >2,5). Hiatus hernia jelenlétében (különösen nagyobb méret esetén) a savasszebb mérete is nagyobb, amely fokozza a savas reflux tevékenységet.<sup>14, 53</sup>

#### A PPI-kezelésre refrakter GERD lehetséges terápiaja

Standard dóziszú PPI-kezelésre refrakter esetekben a lehetséges kezelési stratégiákat a 2. táblázat foglalja össze. A PPI-kezelés sikertelensége esetén ellenőrizzük a GERD diagnózisának helyességét, gondosan elemezzük az eredménytelenség lehetséges okait (1. táblázat).

Az életmódbeli tanácsok önmagukban rendszerint nem elégségesek, de alkalmazásukkal növelhető a PPI-kezelés hatékonysága és csökkenthető a refrakter esetek aránya.<sup>21</sup> A betegek egy részében a PPI dózisának növelése vagy a PPI-váltás sikerhez vezethet. A sikertelenség hátterében az ún. „éjszakai savátörés” jelensége is állhat. A standard vagy napi kétszeres PPI-dózis ellenére is jelentkező éjszakai panaszok esetén az este, lefekvés

## 2. táblázat. Standard dózísú PPI-kezelésre refrakter esetek lehetséges kezelési stratégiái

- Ellenőrizzük a diagnózis helyességét
- Gondosan elemezzük az eredménytelenség lehetséges okait
- Az életviteli-étkezési szabályok szigorú betartása
- A PPI-dózis növelése
- A PPI-szer váltása
- A PPI-kezelés kiegészítése esti H2RA-kezeléssel (éjszakai savátörés)
- Új terápiás próbálkozások:
  - Baclofen (GABA-receptor-agonista)?
  - Biliáris reflux (sucralfat, cholestyramin)?
  - Viscerális fájdalomcsillapítás (triciklikus antidepresszáns, SSRI)?
  - Akupunktúra?
  - Pszichoterápia?
- Fizikai (mechanikai) kiegészítő kezelés (alginátok)
- Antireflux műtét

előtt alkalmazott H2RA-kezelés bizonyos esetekben megszüntetheti az ún. „éjszakai savátörést” („acid breakthrough”).<sup>41, 59</sup> Refrakter esetekben szóba jöhet a baclofen- (GABA-receptor-agonista) kezelés, a visceralis fájdalomcsillapítás (triciklikus antidepresszáns, SSRI-kezelés), de bizonyos esetekben akár a pszichoterápia, akupunktúra is javulást eredményezhet.

Mivel az alginátok mechanikai barrierként működnek, megakadályozhatják a savas gyomortartalom visszaáramlását. Az alginátok kedvező fizikai (mechanikai) hatása refrakter esetekben (különösen hiatus hernia jelenlétében) sikeresen kiegészítheti a PPI-kezelést.

A gyógyszeres kezelés tartós eredménytelensége esetén az antireflux műtétet is mérlegelni kell.<sup>11, 54</sup>

### A Barrett-nyelőcső megelőzése

#### *A Barrett-nyelőcső definíciója, klinikai jelentősége*

A Barrett-nyelőcső alatt a GERD speciális alcsoportját értjük, amelyre jellemző, hogy az oesophagogastricus junctio felett normális esetben jelen levő többrétegű, el nem szarusodó laphám helyét rövidebb-hosszabb szakaszon specializált intestinalis metaplázia (SIM) foglalja el. A kórforma klinikai jelentőségét az adja, hogy az utóbbi két évtizedben a nyugati fejlett országokban gyorsan növekvő incidenciát mutató nyelőcső-adenocarcinoma (EAC) rákmegelőző állapota. A kórkép definíciója Norman Barrett által történt első leírása (1950) óta többször változott. Az eredeti megfogalmazás szerint Barrett-nyelőcső alatt az oesophagogastricus junctio fölé legalább 3 cm hosszan terjedő columnaris metapláziát értették (columnar lined esophagus, CLE), függetlenül az elváltozás szövettani típusától.

1997-ben az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság (AGA) javaslatára az alábbiak szerint módosították a megfogalmazást: az oesophagogastricus junctio felett elhelyezkedő, bármilyen kiterjedésű SIM Barrett-nyelőcsőnek értékelendő. Ennek kapcsán megkülönböztetünk rövid (<3 cm) és hosszú (≥3 cm) szegmenst érintő Barrett-metapláziát. A GERD jelenleg érvényes Montreal-definíciója (2006) elhagyja a Barrett-nyelőcső kritériumrendszeréből a SIM jelenlétének szükségességét, és bevezeti az endoszkóposan feltételezett oesophagealis metaplázia (ESEM = endoscopically suspected esophageal metaplázia) fogalmát. Ennek az új klasszifikációs rendszernek a létjogosultságát az adja, hogy a nyelőcső distalis részében megjelenő hengerhám-metapláziák – különösen a rövid szegmens esetében – nagyfokú szövettani változatosságot mutatnak, és nem pontosan ismert, hogy az egyes formák milyen sajátosságokkal rendelkeznek.<sup>43</sup>

#### *A megelőzés lehetőségei*

Szűkebb értelemben a metaplázia kialakulásának megelőzése, tágabb értelemben az EAC létrejöttének megakadályozása a fő cél. Az előbbi esetben elsősorban a GERD kockázati tényezőinek kiiktatására, illetve a már jelen levő GERD esetén annak megfelelő ellenőrzésére kell törekedni. A metaplázia kialakulását követően a metaplázia-diszplázia-EAC többlépcsős folyamat megszakítása a feladat.

#### *A GERD kórélettani háttere*

A GERD kórélettani hátterét számos tényező képezi. A felső tápcsatorna motilitászavarát alkotó eltérések (a nyelőcső alsó záróizmának elégtelen működése, a károsodott nyelőcsőtest perisztaltikája, a lassult gyomorürülés) mellett a hasúri nyomásfokozódás, illetve a számos, jelenleg még kevésbé ismert genetikai tényező is felelőssé tehető a kórkép nyelőcső-manifestációjának kialakulásában. Az elmúlt években több vizsgálati adat is megerősíti a GERD Fass-féle alcsoportelméletét,<sup>22</sup> amely szerint az egyes alcsoportokban (NERD = nem erozív reflux, ERD = erozív reflux, Barrett-nyelőcső) eltérő mértékű az egyes tényezők megjelenése. A nyelőcsőtestben az ineffektív perisztaltika előfordulása gyakoribb az erozív, mint a nem erozív formában.<sup>10</sup> Ugyancsak súlyosabb a motilitási zavar intestinalis metaplázia fennállása esetén, szemben a csak gastricus metaplázia jelenlétével. A motilitási zavar még kifejezettebb a progresszív formákban, amikor diszplázia is jelen van.<sup>44</sup> A súlyosabb motilitási zavar és a következményes súlyosabb reflux, amelyet Barrett-nyelőcső esetén elsősorban kevert (savas-epés) jellegű elhúzóódó és gyakran éjszaka jelentkező epizódok jellemeznek, a nyelőcsőhám károsítása mellett egy adaptív folyamatot is elindít, amelynek eredménye a refluxátum sejtkárosító hatásának jobban ellenálló sejtvonal (intestinalis metaplázia) létrejötte lesz.<sup>37</sup> A genetikai tényezők sze-

repe sem elhanyagolható. Megfigyelték, hogy ugyanolyan mértékű savas és epés refluxszal nem lehet minden egyénben metaplázia létrejöttét indukálni. Erre szolgál bizonyítékul *Huo és mtsainak* vizsgálata, amelyben megállapították, hogy egy adott összetételű refluxátum az egyik típusú laphámban transzformációs változásokat indukált, míg más esetekben ez nem következett be.<sup>28</sup> *Zhong és mtsai* a nyelőcsőhám citokinexpressziójában találtak különbséget: egyes citokinek (pl. IFN- $\gamma$ ) szintje a GERD erozív és Barrett-alcsoportjaiban is egyformán megemelkedik, míg mások (pl. interleukin, IL-4) csak Barrett-nyelőcső esetén haladja meg a kontroll csoport értékeit.<sup>62</sup> Szintén genetikai, fejlődéstani okokra adnak indirekt bizonyítékot azok a tanulmányok, amelyek a nyelőcső nyaki részében megjelenő heterotópiás gyomorphám-metapláziák (EHGM vagy cervical inlet patch = CIP) esetén igazolták a GERD és a Barrett-nyelőcső nagyobb előfordulási gyakoriságát.<sup>3, 45</sup>

#### *A diagnózis speciális kérdése: a kockázati tényezők értékelése*

A GERD és szövődmenyes formája, a Barrett-nyelőcső diagnózisában a kórképre jellemző típusos tünetek (gyomorégés, savas felbőfögés) felismerése játssza a vezető szerepet. Ismert azonban, hogy ezek jelenléte nélküli kórforma is létezik. Ez az úgynevezett néma GERD, ami akár teljesen tünetmentes is lehet. Ilyenkor a kórkép fennállására egyedül a kockázati tényezők értékelése kapcsán gyanakodhatunk. *Wang és mtsai* 572 tünetmentes egyén 12%-ában igazolták erozív GERD jelenlétét. Az elváltozások férfiakban, nagyobb testtömegindex esetén, dohányosokban, illetve rendszeresen alkoholt, teát, fűszeres ételeket és bételdiót fogyasztókban gyakrabban fordultak elő.<sup>60</sup> Szintén fontos adat, hogy a Barrett-nyelőcsőves egyének kétharmadának (66%) nem voltak refluxra jellemző tünetei. Ezek a betegek csak a kockázati tényezők alapján javallt, vagy úgynevezett az „életben egyszer” („once-in-a-life”) elvnek megfelelően elvégzett endoszkópos vizsgálat során szűrhetők ki és védhetők meg a későbbi súlyosabb elváltozások kialakulásától.<sup>47</sup>

#### *A Barrett-nyelőcső megelőzése: a GERD hatékony kezelése?*

A GERD gyógyszeres kezelésében a „step-down” (lépítő) stratégiát követjük. Szövődmenyes esetben az induló terápia az alap dóziszú (napi egyszeri), szövődmenyes esetben (pl. Barrett-nyelőcső) pedig az emelt (napi kétszer alap dóziszú) dóziszú PPI. A fenntartó kezelés során azonban a gyakorlatban csak a szövődmenyes GERD esetén van lehetőség a fokozatos (lépcsőzetes) dóziscsökkentésre, hiszen már meglévő Barrett-nyelőcső esetén a visszalépés feltétele a metaplázia eltűnése lenne. Ennek létrejöttét azonban eddig randomizált kontrollált vizsgálatokkal nem bizo-

nyították. Ezért a kezeléstől Barrett-nyelőcső esetében elsősorban a progresszió megelőzése, lassítása várható. Erre vonatkozóan viszont már vannak támogató klinikai adatok. Egyfelől bizonyítható, hogy a megfelelő dózisban alkalmazott (a nyelőcső normál pH-értékét biztosító) PPI szerek képesek csökkenteni bizonyos proliferációs markerek (Ki67, Cox2, TUNEL) aktivitását, másfelől az újabb – a PPI-k széles körű elterjedése után nyert – epidemiológiai adatok a Barrett-nyelőcső progressziójára vonatkozóan jóval kedvezőbb képet mutatnak a korábbiaknál. Az is igazolódott, hogy bizonyos gyógyszerek, pl. aszpirin, NSAID-ok, sztatinek szignifikánsan csökkenteni képesek a Barrett-nyelőcsőves betegekben az EAC kialakulásának kockázatát.<sup>34</sup> *Kastelein és munkatársai* 570 egyén prospektív vizsgálatával igazolták, hogy a NSAID- és a sztatinszedés önmagában is képes csökkenteni az EAC kockázatát, együttesen alkalmazva pedig profilaktikus hatású összeadódik.<sup>34</sup>

A GERD terápiájában a gyógyszeres kezelés mellett fontos szerepe van a sebészi terápiának. A korábban széles körben alkalmazott nyitott műtéti technikákat ezen a téren is felváltották a laparoszkópos megoldások. A 2011-ben közölt LOTUS vizsgálat a tartós PPI-kezelés és a laparoszkópos refluxgátló műtétek hosszú távú hatékonyságát vizsgálta. A vizsgálat során mind a két kezelési eljárás hatékonyan kontrollálta a GERD-et, és megelőzte a relapsust. Ez közvetett módon arra utalhat, hogy a refluxgátló műtét elvégzése Barrett-nyelőcső esetén csökkentheti az EAC kialakulását.<sup>25</sup>

Az utóbbi években bebizonyosodott, hogy a túlsúlyosság a GERD önálló kockázati tényezője. Ezért a GERD terápiájában egyre nagyobb figyelmet kell fordítani az életmódra vonatkozó tanácsok betartására. Ennek megfelelően, prospektív vizsgálatok is igazolják a testsúlycsökkenés kedvező hatását szimptomatikus reflux esetén.<sup>38</sup> Közvetlen bizonyítékok még nem állnak rendelkezésünkre abban a tekintetben, hogy a kedvező tüneti hatás a Barrett-nyelőcső kialakulása, illetve a szövettani progresszió megelőzése vonatkozásában is érvényesül-e.

Jelenleg Barrett-nyelőcső esetén a metapláziás hámból az EAC kialakulását csak a különböző ablatív eljárások képesek kivédeni. Ezek közös jellemzője, hogy valamely endoszkópos eljárással (mucosectomia, submucosus dissectio, fagyasztás, argon plazma koaguláció, fotodinámiás kezelés, rádiófrekvenciás abláció) eltávolítjuk a metapláziás (vagy egyúttal diszpláziás) hámterületeket. A randomizált, kontrollált, multicentrikus, követéses vizsgálatok szerint jelenleg az ún. rádiófrekvenciás HALO abláció tekinthető a leghatékonyabb technikának. A nemzetközi vizsgálatok eredményét az első hazai „pilot” study eredményei is megerősítik. Ezzel a módszerrel minden korábbinál kevesebb szövődmennyel és sikeresebb szövettani restitúcióval (nincsenek reziduális, „eltetett” mirigyek) lehet eradikálni a metaplasztikus/diszpláziás hámterületet.<sup>46, 50</sup>

## A stresszfekély megelőzése

A stresszfekély (stresszulus) fogalmát először Selye János írta le 1936-ban. A kórkép patogenezise nem egyértelmű, kialakulása a nyálkahártya véráramlásának és védőmechanizmusainak heveny károsodásával, valamint a sav és a pepszin károsító hatásaival függ össze. Az 1970-es évektől nyilvánvalóvá vált, hogy a stresszulus következtében kialakult heveny felső tápcsatornai vérzést (AUGIB) jelentős halálozás kíséri. Ezen megfigyelés következtében az 1980-as évektől a stresszulus-profilaxis (SUP) az intenzív osztályokon standard terápiává vált. Hangsúlyozandó azonban, hogy a SUP mérlegelés nélküli, rutin alkalmazása nemcsak költség, de akár káros gyakorlat is lehet.

### A definíciók fontossága

Jelen esetben nem azokról a betegekről beszélünk, akiknél GERD vagy peptikus fekély (PUD) miatt gasztroenterológiai kivizsgálás és tartós gyógyszeres fekélymegelőzés szükséges. SUP a nyálkahártya védőmechanizmusait gyengítő heveny állapot, és ennek következtében a fokozódó AUGIB-kockázat miatt szükséges, mindaddig, amíg a veszélyeztető körülmények fennállnak.

Definíció szerint „nyílt vérzés”-ről haematemesis, melaena, haematochesia, véres/kávézacszerű nasogastricus aspirátum jelenlétekor beszélünk. „Klinikailag lényeges AUGIB”-nek azt a nyílt vérzést nevezzük, amely hemodinamikai instabilitást okoz és/vagy transzfúziót igényel és/vagy  $\geq 2$  g/dl hemoglobineséssel jár.

### A stresszulus-profilaxis (SUP) mellett és ellen szóló érvek

A SUP adása mellett számos érv szól. *Cook DJ és munkatársai* adatai alapján<sup>9</sup> SUP nélkül: a nyálkahártya-sérülés incidenciája 75–100%, mely endoszkópiával már 24 órán belül kimutatható; az okkult vérzés incidenciája 15–50%; a nyílt vérzés incidenciája 5–25%, a klinikailag lényeges vérzés incidenciája pedig 1,5–3,5%. Klinikailag lényeges vérzés esetén a mortalitás 48,5%, míg a nem vérzők esetén 9,1% volt. Súlyos vérzéses szövődmény kialakulásakor a betegek intenzív osztályos (ITO) kezelése körülbelül 11 nappal hosszabbodott. Ez jelentős költségráfordítással, kanadai adatok alapján, kb. 2 000 000 Ft-tal drágább ITO-ápolással járt.

Ugyanakkor, az intenzív terápia fejlődésével manapság AUGIB még a legsúlyosabb ITO betegeknél is ritkán fordul elő, incidenciája jelenleg már csak 6% körüli.

Ezzel szemben a SUP alkalmazásának hátránya, hogy növeli a nosocomialis pneumonia kockázatát és többletköltségeket jelent. Lényeges szempont, hogy a betegek több mint 20%-a megfelelő javallat nélkül kap SUP-ot, és ezeknek a betegeknek több mint 50%-a fe-

leslegesen SUP-pal távozik az intenzív osztályról.<sup>36</sup> Az ilyen esetekben a beteg SUP-kezelése nemcsak drága, de káros is. Az ilyen helyzetek elkerülésére egyes kórházakban már ún. Computerized Patient Record System-et, vagyis gyógyszer- emlékeztetőt integráltak a számítástechnikai rendszerbe, amely a beteg elbocsátásakor külön felhívja a kezelőorvos figyelmét azon gyógyszerekre, melyek otthoni adása nem feltétlenül indokolt.

### A stresszulus-profilaxis (SUP-) terápia történeti áttekintése

A SUP-terápia alakulásának történeti áttekintésével a SUP főbb szempontjait és állomásait ismerhetjük meg:

- 1978-ban Hastings bebizonyítja, hogy az antacidák csökkentik az AUGIB incidenciáját;
- 1980-ban Priebe igazolta, hogy a H2RA szerek az antacidáknál hatékonyabbak a SUP során;
- 1984-ben Schuster felhívja a figyelmet arra, hogy SUP adása a nagy kockázatú betegeknél hatékony, egyéb esetekben hatástalan vagy akár káros is lehet;
- 1987-ben Driks kimutatja, hogy a nosocomialis pneumonia incidenciája pH-függő. Felmerült, hogy a felületbevonók, így a sucralfat alkalmazása előnyös lehet. Sucralfat vagy egyéb felületbevonó használatra kapcsán azonban megjegyzendő, hogy lényegesen befolyásolhatják más, enteralisan alkalmazott gyógyszerek felszívódását, a gyógyszerelés időzítését, így ITO ápolás esetén alkalmazásuk nehézkes;
- 1999-ben Cook vizsgálatai alapján bebizonyosodik, hogy a H2RA-k hatékonyabbak a sucralfatnál az AUGIB incidenciájának csökkentésében. Munkacsoportja egy igen lényeges tényre is felhívta a figyelmet. Az enteralis táplálás a stresszulus kivédésének egyik legjobb módja. A mesterséges táplálás látványos fejlődésen ment keresztül az ezredforduló környékén. Hangsúlyt kapott a természeteshez közeli úton történő táplálásra való törekvés, a célzott, kvalitatív és kvantitatív táplálás, amelyet már nemzetközi útmutatók, evidenciák irányítottak;
- 2005-ben az FDA befogadja a PPI szerek alkalmazását SUP esetén.

SUP céljára jelenleg felületbevonó (sucralfat), H2RA és PPI egyaránt alkalmazható a metaanalízisek alapján.<sup>1</sup> Az eredmények arra utalnak, hogy a felületbevonó és a H2RA hatékonysága az AUGIB kivédésében közel hasonló, míg a PPI a H2RA-nál szignifikánsan jobban csökkenti az AUGIB előfordulását.

Hangsúlyozandó, hogy a gyógyszeres kezelés mellett az enteralis táplálás a SUP egyik legjobb módja. Az enteralis táplálás annyira fontos tényező, hogy míg a H2RA AUGIB incidenciáját csökkentő hatása egyér-

telmü az enteralisan nem táplált betegeknel, ez a hatás elveszti jelentőségét az enteralis táplálást kapó betegekben.

*A stresszulcus-profilaxis (SUP) aktuálisan elfogadott indikációs köre*

A rendelkezésre álló evidenciák alapján az AUGIB kockázatát az alábbi állapotok fokozzák:<sup>9</sup>

- 48 órát meghaladó gépi lélegeztetés (esélyhányados, OR: 15,6);
- coagulopathia (OR: 4,3);
- veseelégtelenség (OR: 6,7);
- továbbá szepszis, hypotonia, májelégtelenség, égés, szteroidhasználat és a kórtörténetben szereplő korábbi tápcsatornai vérzés.

A fentieknek megfelelően három olyan kockázati csoport ismert, ahol a SUP egyértelműen indokolt: 48 órát meghaladó gépi lélegeztetés, coagulopathia és veseelégtelenség.

*A PPI-kezelés lehetséges mellékhatásai*

Jóllehet a PPI tűnik a leghatékonyabb SUP-terápiának az AUGIB kivédésére, hangsúlyozandó, hogy ez a kezelés sem mentes a mellékhatásoktól. A PPI adásával három fontos mellékhatás hozható összefüggésbe: a lélegeztetés-asszociált pneumonia (VAP), a PPI-thyenyopyridin interakció és a *Clostridium difficile*- (*C. difficile*-) fertőzések növekvő gyakoriságára.

A lélegeztetés-asszociált pneumonia (VAP) kockázatát minden olyan kezelés fokozhatja, amely alkalikus irányba tolja a gyomor pH-ját. Ezért a VAP kockázata H2RA és PPI, de akár antacida adása esetén is emelkedik, sőt ezek a szerek nemcsak a nosocomialis, de a területen szerzett pneumoniák gyakoriságát is növelhetik.<sup>18</sup> A fentieknek megfelelően a SUP csak az AUGIB szempontjából fokozott kockázatnak kitett – 48 órát meghaladó gépi lélegeztetés, coagulopathia és veseelégtelenség – betegek esetén javasolt. A megfelelő javallat hiányában alkalmazott SUP a morbiditást és a mortalitást növelheti. Ugyanakkor fontos szem előtt tartani, hogy a gyomor-pH megváltoztatása csak egy a VAP-ra hajlamosító számtalan tényező közül. A VAP kivédését könnyítő stratégiákat a 3. táblázat tartalmazza.

Az esetleges PPI-clopidogrel interakció lehetősége ellenére, az újabb evidenciák és irányelvek alapján a nagy AUGIB-kockázatú betegeknel a clopidogrel mellé PPI adása is javasolt. PPI megválasztásakor lehetőleg a CYP2C19 enzimrendszert leginkább befolyásoló omeprazol kerülendő.<sup>30</sup>

A *C. difficile*-fertőzés drámai mértékben terjed, komoly ellátási és kezelési gondot okoz. Mivel a gyomorsav lényeges szerepet játszik a lenyelt baktériumok eliminálásában, a savszekréció gátlása elősegítő tényező lehet ezen anaerob spóráképző pálcák inváziójában. A

### 3. táblázat. A lélegeztetés-asszociált pneumonia (VAP) kivédésének lehetőségei

VAP kivédésének stratégiája	Evidencia
<b>A beteg védelme</b>	
• Kesztyűhasználat	B
• Megfelelő táplálás	C
• Félig ülő testhelyzet	B
• Stresszulcus-megelőzés limitálása	B
• Gyomorfeszülés elkerülése	B
<b>Mikroorganizmusok</b>	
• Kézmosás	B
• Clorhexidines szájolet	B
• Fölösleges antibiotikum kerülése	C
• Szelektív béldekontamináció	A
• Kórnás betegnél rutin parenteralis antibiotikum	B
<b>Invazív eszközök</b>	
• Megfelelő cuffnyomás	C
• Nasogastricus/endotrachealis tubus eltávolítása	C
• Heat/moisture exchanger (HME) filter	A
• Párásító kondenzációs folyadék eltávolítása	C
• Subglotticus drenázs	A

nemzetközi adatok alapján a korábbi antimikrobiális kezelés mellett a PPI-használat akár kétszeresére is növelheti a *C. difficile*-fertőzés kockázatát.<sup>13</sup>

### Irodalom

1. **Alhazzani W, Alshahrani M, Moayyedi P, Jaeschke R:** Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: review of the evidence. *Pol Arch Med Wewn* 2012; **122**: 107-14.
2. **Altman KW, Stephens RM, Lyttle CS, Weiss KB:** Changing impact of gastroesophageal reflux in medical and otolaryngology practice. *Laryngoscope*. 2005; **115**: 1145-1153.
3. **Avidan B, Sonnenberg A, Chejfec G, Schnell TG, Sontag SJ:** Is there a link between cervical inlet patch and Barrett's esophagus? *Gastrointest Endosc* 2001; **53**: 717-721.
4. **Bernersen B, Johnsen R, Straume B:** Non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer: the distribution in a population and their relation to risk factors. *Gut* 1996; **38**: 822-825.
5. **Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, Murray LJ:** Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2011; **103**: 1049-1057.
6. **Caygill CP, Reed PI, Johnston BJ, Hill MJ, Ali MH, Levi S:** A single centre's 20 years' experience of columnar-lined (Barrett's) oesophagus diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; **11**: 1355-1358.
7. **Chey WD, Mody RR, Wu EQ, Chen L, Kothari S:** Treatment

- patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey. *Curr Med Res Opin* 2009; **25**: 1869-1878.
8. **Chey WD, Mody RR, Izat E**: Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? *Dig Dis Sci* 2010; **55**: 3415-3422.
  9. **Cook D, Heyland D, Marshall J; Canadian Critical Care Trials Group**: On the need for observational studies to design and interpret randomized trials in ICU patients: a case study in stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 2001; **27**: 347-354.
  10. **Daum C, Sweis R, Kaufman E, Fuelleman A, Anggiansah A, Fried M, Fox M**: Failure to respond to physiologic challenge characterizes esophageal motility in erosive gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2011; **23**: 517-520.
  11. **Davis CS, Baldea A, Johns JR, Joehl RJ, Fisichella PM**: The evolution and long-term results of laparoscopic antireflux surgery for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *JLS* 2010; **14**: 332-341.
  12. **Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S**: Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005; **54**: 710-717.
  13. **Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston DD, Jain A, Deshpande N, Thota P, Sferra TJ, Hernandez AV**: Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**: 225-233.
  14. **Dettmar PW, Sykes J, Little SL, Bryan J**: Rapid onset of effect of sodium alginate on gastro-oesophageal reflux compared with ranitidine and omeprazole, and relationship between symptoms and reflux episodes. *Int J Clin Pract* 2006; **60**: 275-283.
  15. **El-Serag HB**: Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; **5**: 17-26.
  16. **El-Serag HB, Sonnenberg A**: Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; **43**: 327-333.
  17. **El-Serag HB, Talley NJ**: Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19**: 643-654.
  18. **Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS**: Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; **183**: 310-319.
  19. **Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE**: Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002; **122**: 625-632.
  20. **Fass R, Gasiorowska A**: Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep* 2008; **10**: 252-257.
  21. **Fass R**: Therapeutic options for refractory gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; **27** (Suppl. 3): 3-7.
  22. **Fass R, Ofmann JJ**: Gastroesophageal reflux disease – Should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 1901-1909.
  23. **Feinstein LB, Holman RC, Yorita Christensen KL, Steiner CA, Swerdlow DL**: Trends in hospitalizations for peptic ulcer disease, United States, 1998-2005. *Emerg Infect Dis* 2010; **16**: 1410-1418.
  24. **Flook N, Jones R, Vakil N**: Approach to gastroesophageal reflux disease in primary care: putting the Montreal definition into practice. *Can Fam Physician* 2008; **54**: 701-705.
  25. **Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, Långström G, Lind T, Lundell L; LOTUS Trial Collaborators**: Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011; **305**: 1969-1977.
  26. **Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z**: A gastroesophagealis refluxbetegség kórisméje és kezelése: a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. *Magyar Belorv Arch* 2011; **64**: 195-202.
  27. **Herszényi L**: A GERD új osztályozása. *Magy Belorv Arch* 2008; **61** (Suppl. 1): 103-105.
  28. **Huo X, Zhang HY, Zhang XI, Lynch JP, Strauch ED, Wang JY, Melton SD, Genta RM, Wang DH, Spechler SJ, Souza RF**: Acid and bile salt-induced CDX2 expression differs in esophageal squamous cells from patients with and without Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; **139**: 194-203.
  29. **Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P**: Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011; **365**: 1375-1383.
  30. **Juhász M, Herszényi L, Tulassay Z**: Current standings of the proton pump inhibitor and clopidogrel co-therapy: review on an evolving field with the eyes of the gastroenterologist. *Digestion* 2010; **81**: 10-15.
  31. **Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N**: Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 1419-1425.
  32. **Kahrilas PJ, Boeckxstaens G**: Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? *Gut* 2012; **61**: 1501-1509.
  33. **Kang JY**: Systematic review: geographical and ethnic differences in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20**: 705-717.
  34. **Kastelein F, Spaander MC, Biermann K, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Bruno MJ; Probar-study Group**: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and statins have chemopreventive effects in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011; **141**: 2000-2008.
  35. **Kinoshita Y, Ashida K, Miwa H, Hongo M**: The impact of lifestyle modification on the health-related quality of life of patients with reflux esophagitis receiving treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 1106-1111.
  36. **Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M**: Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; **38**: 2222-2228.
  37. **Németh IB, Rosztóczy A, Izbéki F, Róka R, Gecse K, Sükösd F, Nyári T, Wittmann T, Tiszlavicz L**: A renewed insight into Barrett's esophagus: comparative histopathological analysis of esophageal columnar metaplasia. *Dis Esophagus* 2012; **25**: 395-402.
  38. **Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K**: Weight Loss and Reduction in Gastroesophageal Reflux. A Prospective Population-Based Cohort Study: The HUNT Study. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 376-382.
  39. **Olafsdottir LB, Gudjonsson H, Jonsdottir HH, Thjodleif-**



- son B:** Natural history of functional dyspepsia: a 10-year population-based study. *Digestion*. 2010; **81**: 53-61.
40. **Pace F, Bazzoli F, Flocca R, Di Mario F, Savarino V, Vigneri S, Vakil N:** The Italian validation of the Montreal Global definition and classification of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; **21**: 394-408.
  41. **Peghini PL, Katz PO, Castell DO:** Ranitidine controls nocturnal acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998; **115**: 1335-1339.
  42. **Post PN, Siersema PD, Van Dekken H:** Rising incidence of clinically evident Barrett's oesophagus in The Netherlands: a nation-wide registry of pathology reports. *Scand J Gastroenterol*. 2007; **42**: 17-22.
  43. **Rosztóczy A:** Barrett-oesophagus. In Varró Gasztroenterológia. Szerk.: Lonovics J, Nemesánszky E, Simon L, Tulassay Z, Wittmann T. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2011, pp. 173-177.
  44. **Rosztóczy A, Izbéki F, Róka R, Németh I, Gecse K, Vadászi K, Kádár J, Vétró E, Tiszlavicz L, Wittmann T:** The evaluation of oesophageal function in patients with different types of oesophageal metaplasia. *Digestion*. 2011; **84**: 273-280.
  45. **Rosztóczy A, Izbéki F, Németh IB, Dulic S, Vadászi K, Róka R, Gecse K, Gyökeres T, Lázár G, Tiszlavicz L, Wittmann T:** Detailed esophageal function and morphological analysis shows high prevalence of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus in patients with cervical inlet patch. *Dis Esophagus* 2012; **25**: 498-504.
  46. **Rosztóczy A, Izbéki F, Róka R, Annaházi A, Laczkó D, Kocsis M, Fuszko M, Polyák É, Benkő É, Vadászi K, Wittmann T:** Endoscopic radiofrequency ablation (HALO-RFA) of the metaplastic mucosa in patients with Barrett's esophagus. The first Hungarian experience. *Z. Gastroenterol* 2012; **50**: 493-494A.
  47. **Rubenstein JH, Morgenstern H, Appelman H, Scheiman J, Schoenfeld P, McMahon LF Jr, Metko V, Near E, Kellenberg J, Kalish T, Inadomi JM:** Prediction of Barrett's Esophagus Among Men. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 353-362.
  48. **Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML:** Effect of Helicobacter pylori treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2012; **47**: 129-135.
  49. **Shaib Y, El-Serag HB:** The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 2210-2216.
  50. **Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, Galanko JA, Bronner MP, Goldblum JR, Bennett AE, Jobe BA, Eisen GM, Fennerty MB, Hunter JG, Fleischer DE, Sharma VK, Hawes RH, Hoffman BJ, Rothstein RI, Gordon SR, Mashimo H, Chang KJ, Muthusamy VR, Edmundowicz SA, Spechler SJ, Siddiqui AA, Souza RF, Infantolino A, Falk GW, Kimmey MB, Madanick RD, Chak A, Lightdale CJ:** Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009; **360**: 2277-2288.
  51. **Sharma P, Wani S, Romero Y, Johnson D, Hamilton F:** Racial and geographic issues in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2008; **103**: 2669-2680.
  52. **Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB:** Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **29**: 938-946.
  53. **Székely H:** Antacidák és algináttípusú készítmények az enyhe refluxbetegség kezelésében. *Magy Belorv Arch* 2011; **64**: 17-24.
  54. **Thijssen AS, Broeders IAMJ, de Wit GA, Draaisma WA:** Cost-effectiveness of proton pump inhibitors versus laparoscopic Nissen fundoplication for patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review of the literature. *Surg Endosc* 2011; **25**: 3127-3134.
  55. **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R:** The Montreal definition and classification of Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) – a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1900-1920.
  56. **van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ:** Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut*. 2005; **54**: 1062-1066.
  57. **van Zanten SJ, Henderson C, Hughes N:** Patient satisfaction with medication for gastroesophageal reflux disease: systematic review. *Can J Gastroenterol* 2012; **26**: 196-204.
  58. **Varga M, Bittera B, Láng J, Juhász M, Lakatos G, Miheller P, Mihály E, Németh A, Tulassay Z, Herszényi L:** Significant decrease in prevalence of Helicobacter pylori and peptic ulcer disease over a 17-year period. *Z Gastroenterol* 2012; **50**: A84.
  59. **Wang Y, Pan T, Wang Q, Guo Z:** Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; **4**: CD004275.
  60. **Wang FW, Tu MS, Chuang HY, Yu HC, Cheng LC, Hsu PI:** Erosive esophagitis in asymptomatic subjects: risk factors. *Dig Dis Sci* 2010; **55**: 1320-1324.
  61. **Xia B, Xia HH, Ma CW, Wong KW, Fung FM, Hui CK, Chan CK, Chan AO, Lai KC, Yuen MF, Wong BC:** Trends in the prevalence of peptic ulcer disease and Helicobacter pylori infection in family physician-referred uninvestigated dyspeptic patients in Hong Kong. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **22**: 243-249.
  62. **Zhong YQ, Lin Y, Xu Z:** Expression of IFN- $\gamma$  and IL-4 in the esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus and their relationship with endoscopic and histologic grading. *Dig Dis Sci* 2011; **56**: 2865-2870.

Levezési 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

# CLOSTRIDIUM DIFFICILE-INFEKCIÓ ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK RELAPSUSA SORÁN – ELŐZETES TANULMÁNY

Dr. Bálint Anita,<sup>(1)</sup> Dr. Molnár Tamás,<sup>(1)</sup> Szűcs Mónika,<sup>(2)</sup> Dr. Farkas Klaudia,<sup>(1)</sup> Dr. Urbán Edit,<sup>(3)</sup>  
Dr. Nagy Ferenc,<sup>(1)</sup> Dr. Szepes Zoltán,<sup>(1)</sup> Dr. Wittmann Tibor<sup>(1)</sup>

(1) Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

(2) Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged

(3) Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A gyulladós bélbetegségek (IBD) hullámzó lefolyást mutató ismeretlen etiológiájú betegségek, amelyek során tünetmentes állapotok és fellángolások váltják egymást. Prospektív tanulmányunk célja az volt, hogy felderítsük az enterális infekciók gyakoriságát IBD-s betegek akut fellángolása kapcsán. Vizsgálatunkba 2012 szeptemberétől kezdve olyan betegek kerülnek bevonásra, akik esetében relapsus tünetei voltak észlelhetők az ambuláns vizit kapcsán. A betegek klinikai adatai, klinikai aktivitási indexei (CDAI és parciális Mayo-pontrendszer), valamint biokémiai (CRP) és széklet (calprotectin, MMP-9) aktivitási markerei kerültek rögzítésre. Emellett széklet mikrobiológiai vizsgálatot is végeztünk. Az eddigiek során az ambuláns viziten megjelenő betegek közül 35 betegnek (18 nőbeteg és 17 férfi beteg, átlagéletkor: 36 év) volt relapsusa, közülük 15 Crohn-beteg és 20 colitis ulcerosás. A szérum CRP-szint átlagértéke 18,7 mg/l, míg a fehérvérsejtszám 8,6 G/l, a széklet calprotectinszint átlagértéke 1326,8 µg/g volt. Enyhe-közepesen súlyos betegségaktivitást mutattak a klinikai indexek (CDAI átlagosan 218 pont, parciális Mayo-skála átlagosan 4,6 pont). A székletminták mikrobiológiai vizsgálatának eredménye szerint 17 betegben volt jelen tápcsatornai infekció, amelynek hátterében 88%-ban Clostridium difficile A és B toxin igazolódott. A széklet calprotectin szignifikáns különbséget mutatott a clostridiumtoxin-pozitív és -negatív esetekben (1130 µg/g és 1501,2 µg/g,  $p = 0,04$ ). A clostridiumpozitív esetek 44%-a reagált a kezdeti metronidazol- vagy rifaximinkezelésre, a többi esetben az alapbetegség kombinált kezelésére is szükség volt. A betegbevonás folyamatos, így jelenleg előzetes eredményeket áll módunkban közölni. A gyulladós bélbetegségek jelentős részében pozitív a relapsus idején elvégzett székletvizsgálat. A szerzők úgy gondolják, hogy a gyulladós bélbetegségek relapsusában jelentős szerepe van a Clostridium difficile-fertőzésnek, ezért ajánlott székletbakteriológiai vizsgálatot végeztetni relapsus idején minden betegben a kezelés optimalizálása céljából.

**Kulcsszavak:** gyulladós bélbetegségek, relapsus, Clostridium difficile, széklet calprotectin, MMP-9

Bálint A, Molnár T, Szűcs M, Farkas K, Urbán E, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T: CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION IN RELAPSE OF IBD AND THE CLINICAL UTILITY OF FECAL CALPROTECTIN AND MMP-9 – PILOT STUDY

**SUMMARY:** The etiology of inflammatory bowel disease (IBD; CD- Crohn's disease and UC- ulcerative colitis) is unknown; however there is a hypothesis about inflammation what results from altered or pathogenic microbiota in a genetically susceptible host. IBD is a chronic, undulatory disorder with remissions and relapses. The aim of the prospective study was to explore frequency of enteral infections in relapse of IBD. From September 2012 were enrolled every outpatient who had acute relapse. The authors collected data of patients, clinical activity indices (CDAI and partial Mayo score), and biochemical (CRP) and fecal (calprotectin and MMP-9) parameters. In addition, stool examples were collected from every patient. For now, 35 IBD patients with relapse were enrolled in our study (male/female: 17/18, mean age: 36 years; CD/UC: 15/20). The mean value of CRP, leucocytes and fecal calprotectin was 18.7 mg/l, 8.6 G/l and 1326,8µg/g, respectively. The clinical activity indices showed mild and moderate disease activity: the mean value of CDAI was 218, and pMayo score was 4.6 point. 48.6% of patients had positive microbiological results, so 17 patients had enteral infection in relapse, and in 88% of cases Clostridium difficile A and B toxin was verify with stool examination. Statistical analysis showed significant odds between fecal calprotectin values in Clostridium difficile positive and negative cases (1130 µg/g és 1501,2 µg/g ,  $p = 0.04$ ). 44% of Clostridium positive patient's response to metronidazole or rifaximine therapy, the others had need of immunosuppressive therapy. The authors suggest that presence of Clostridium difficile is very frequent (42,8%) in flare ups of IBD and it has important role in relapse, therefore the stool analysis is recommended in every relapse due to therapy optimization.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, Clostridium difficile, relapse, fecal calprotectin, MMP-9

Magy Belorv Arch 2013; 66: 80–86.

A gyulladással járó bélbetegségek (IBD) két fő formája a Crohn-betegség (CB), illetve a colitis ulcerosa (CU). Mindkét kórkép jelentős hányadában kezelés ellenére is többszörös fellángolással, krónikus folyamatos vagy intermittáló lefolyással találkozunk.<sup>24, 25</sup> Számos tényező kiválthatja a relapsust, azonban leggyakrabban ismeretlen marad a provokáló faktor. Ismert okok lehetnek bizonyos gyógyszerek (nem szteroid gyulladáscsökkentők, antibiotikumok), stresszhelyzetek, valamint felső légúti, húgyúti és enterális infekciók. A szuperinfekciók egyébként is gyakoribbak IBD fennállása esetén; önmagában a betegség, valamint az immun-suppresszív kezelés is hajlamosító tényező. Ahogy a betegség oka sem ismert, úgy a relapsusok kiváltó tényezői sem egyértelműek, a fertőző ágensek mindkét esetben nem bizonyított, de lehetséges etiopatogenetikai tényezők lehetnek.<sup>5</sup>

Az utóbbi években a *C. difficile*-fertőzés vált a leggyakrabban diagnosztizált enterális infekcióvá, egyre gyakrabban fordul elő IBD-s betegek között is. A fertőzés klinikai lefolyása széles spektrumon mozog: a betegek egy része tünetmentes lehet, a klinikai megnyilvánulás az enyhe hasmenéstől az életveszélyes állapotig változhat, mint az álhártyás colitis, illetve toxikus megacolon. A kórokozó három fajta toxint termel: A, B és kettős, AB toxint,<sup>16</sup> amelyek betegséget okozó képességét és széles körű elterjedését leginkább magyarázzák. A toxinok többféle módon képesek károsítani a bélnyálkahártya epithelsejtjeit: kóros sejtműködést idéznek elő a GTP-áz inaktivációjával, direkt citopátiás és citotoxikus hatást fejtenek ki az aktinnal szemben, p53-dependens és p53-independens apoptózist, kaszpázdependens és kaszpázindependens apoptózist és sejtnekrózist is kiválthatnak. A *C. difficile* B toxinját sokszorosan hatásosabbnak tartják, sőt a csak B toxint termelő törzsek megjelenésével feltételezik, hogy az A toxin nem feltétlenül szükséges a patomechanizmushoz.<sup>19</sup>

A *Clostridium difficile*-asszociált betegségek gyakorisága jelentősen megnőtt az elmúlt években, mind az átlagnépességben, mind az IBD-s betegek közt, sőt ez utóbbi betegcsoportban számottevőbb az emelkedés nagysága,<sup>18</sup> ami mutatja, hogy az IBD a *C. difficile*-fertőzés önálló rizikófaktora. Bár az IBD etiológiája nem minden részletében tisztázott, az egyértelmű, hogy a genetikai és környezeti tényezők végül az enterális immunválasz működészavarát idézik elő, amely táptalajként szolgálhat a bélflóra kényes egyensúlyának felborulásához, és ezáltal a *C. difficile*-fertőzéshez. A *C. difficile*-infekciók jelentőségét nemcsak az adja, hogy egyre súlyosabb lefolyást mutatnak és egyre gyakoribb az antibiotikum-rezisztencia, de jelentős terhet ró a betegekre és a betegellátó egységekre is.

Egyre több tanulmány foglalkozik a *C. difficile*-infekció és az IBD kapcsolatával. Az IBD akut fellángolásainak hátterében 5–19%-ban *C. difficile*-pozitivitást igazoltak,<sup>12, 13</sup> azonban kevés a prospektív vizsgálatból származó adat. Az IBD-ben szenvedő betegek ambuláns ellátása kapcsán gyakran szembesülünk állapot-

romlással, és ilyenkor sokszor nem egyértelmű, hogy vajon infekció állhat-e a háttérben. Tekintettel arra, hogy a betegek gyakran sokat utaznak az őket ellátó centrumba, nem mindig egyszerű a széklettenyésztés minél gyorsabb elvégzése, pedig ennek eredménye alapvető fontosságú a relapsus kezelése kapcsán. A másik probléma, hogy az ANTSZ enterális rutinvizsgálatába nem tartozik bele a *Clostridium*-vizsgálat. Hasznos lenne a mindennapi gyakorlatban egy olyan egyszerűen és a széklettenyésztésnél gyorsabban kivitelezhető markervizsgálat, amely támpontot adhatna az infekciós és nem infekciós eredetű esetek elkülönítésében. A széklet calprotectin és mátrix metalloproteináz-9 (MMP-9) olyan markerek, melyek értéke kiválóan korrelál a gyulladás mértékével, azonban differenciáldiagnosztikai értékük különböző eredetű bélgyulladásokban nem egyértelmű. A székletben található calprotectin egy neutrofil leukocita eredetű fehérje, ami alkalmas a funkcionális és gyulladással járó bélbetegségek elkülönítésére.<sup>9</sup> Előnyös tulajdonsága, hogy akár 7 napon keresztül is stabil marad szobahőmérsékleten. Jó szenzitivitású, kiválóan korrelál a gyulladás mértékével, azonban szintje megnő mikrobiális eredetű gyulladások, daganatok, polypusok jelenlétében is, így tehát specificitása kevésbé kedvező.

Az MMP-9 egy elsősorban polimorfonukleáris sejtek által termelt cinkkötő proteináz, mely az extracelluláris mátrix lebontásában és remodellingjében vesz részt. Mennyisége a gyulladás mértékével szoros összefüggést mutat, így alkalmas lehet aktivitási markernek is, amiről egy előző tanulmányunkban is beszámoltunk.<sup>3</sup>

Tanulmányunk célja az volt, hogy prospektív módon felmérjük a bakteriális fertőzések, többek között a *C. difficile*-fertőzések gyakoriságát a gyulladással járó bélbetegségek relapsusa hátterében. Vizsgálni kívántuk a különböző eredetű relapsusok klinikai lefolyását, az alkalmazott kezelések hatékonyságát. Célul tűztük ki ezek mellett, hogy meghatározzuk a széklet calprotectin és MMP-9 differenciáldiagnosztikai jelentőségét fertőzéses és nem fertőzéses fellángolások esetén.

## Betegek és módszerek

2012 szeptembere óta az ambuláns viziten megjelent IBD-s betegek közel 5%-a számolt be a tüneteik súlyosbodásáról. Valamennyi relapsusos beteg bevonásra került tanulmányunkba. A fellángolás kapcsán rögzítettük a klinikai aktivitási tüneteket, vérvétel történt a biokémiai aktivitás ellenőrzésére, valamint széklettenyésztés és markervizsgálatok történtek. Prospektív vizsgálatunk 35 betege közül 20 CU-s, 15 pedig CB-s volt, a nemek aránya közel egyező (férfi : nő 17 : 18). A vizsgált betegcsoportban az IBD kiterjedését a montreáli osztályozással határoztuk meg. Négy CU-s betegnél proctitis, nyolcnál bal oldali és hétnél pedig kiterjedt formát találtunk. CB esetén 6 ileum, 3 colon, 6 ileocolon lokalizációt találtunk (1. táblázat). A be-

**1. táblázat. A betegek demográfiai és klinikai adatai a relapsus során**

	IBD
CU/CB	20/15
Férfi/nő	17/18
Átlagéletkor [év, (tartomány)]	36,6 (19–67)
Átlagéletkor a diagnóziskor [év (tartomány)]	30 (11–59)
Átlagos betegség tartam [év (tartomány)]	7 (1–17)
Átlagos CDAI	218
Betegség kiterjedése	
– CU proctitis	4
– CU bal oldali	8
– CU kiterjedt	7
– CB ileum	6
– CB ileocolon	3
– CB colon	6
– CB felső GI traktus	0
Átlagos pMayo	4,6
Átlagos CRP (mg/ml)	18,7
Átlagos fehérvérsejtszám (G/l)	8,6
Átlagos széklet calprotectin (µg/g)	1326,8
Átlagos MMP-9 (ng/ml)	5,18

tegség súlyosságát klinikai aktivitási indexszel határoztuk meg: CU-ban részleges Mayo pontrendszert, CB-ben pedig Crohn-betegség aktivitási indexet használtunk.<sup>22</sup> Az ambuláns vizit során tájékozódunk a lezajlott enterális infekciókról, 12 héten belüli antibiotikus, illetve tartós PPI-kezelésről, és rögzítettük az aktuális gyógykezelést. A betegek kezelése a következő volt: 33%-uk aminoszalicilát-, 25%-uk kortikoszteroid- (lokális vagy per os), 25%-uk azatioprin-, 13%-uk biológiai és 2-2%-uk metotrexát-, illetve mikofenolat mofetil terápiában részesült.

A széklet mikrobiológiai vizsgálata az SZTE Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézetében történt. A mikrobiológiai vizsgálat magába foglalt baktérium, gomba, továbbá válogatott esetekben parazita jelenlétére irányuló vizsgálatot. A *C. difficile* kimutatása tenyésztéssel, az A és B toxin meghatározása ELISA-val történt. A széklet calprotectin- és MMP-9-szintet fagyasztott székletből ELISA segítségével határoztuk meg az SZTE I. Sz. Belgyógyászati Klinika Laboratóriumában. A betegek gyógykezelése és visszarendelése a klinikai képnek és széklet-, valamint véreredményüknek megfelelően történt, a szokásos ambuláns rutin szerint. Az adatokat a Medsolution adatai alapján Excel-táblázatban rögzítettük.

A nem infekciós és infekciós betegek calprotectin-, MMP-9- és CRP-szintjének összehasonlításához Mann–Whitney-féle U-próbát alkalmaztunk. A kiterje-

dés, immunszuppresszió, PPI-használat és a mikrobiológiai vizsgálat eredménye közti összefüggést chinegyzet próba alkalmazásával vizsgáltuk.

Minden beteg írásban adta tájékozott beleegyezését a tanulmányban való részvételhez, amit a Szegedi Tudományegyetem Regionális Orvosbiológiai Kutatói Bizottsága engedélyezett.

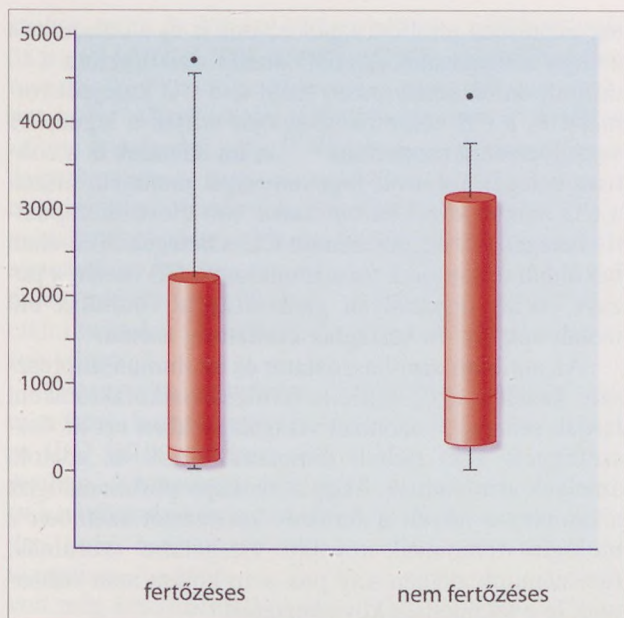
## Eredmények

A fellángolást mutató 35 beteg közül a széklet mikrobiológiai vizsgálata 17 betegben, a vizsgált csoport 48,6%-ában igazolt kórokozót. Két esetben *Candida albicans* tenyésztett ki, 15 betegben pedig *C. difficile* igazolódott, vagyis a relapsusos betegek több mint  $\frac{1}{3}$ -a *C. difficile*-pozitív volt. A clostridiumpozitív betegek 40%-ának kórtörténetében szerepelt már igazolt *C. difficile*-pozitivitás. Közel háromszor több CU-s clostridiumpozitív beteg volt, mint CB-s (12/5).

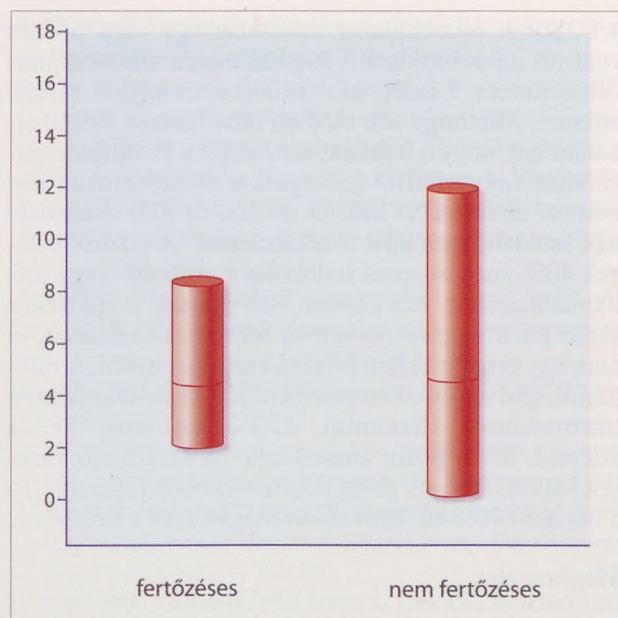
### A laboratóriumi markerek és a *C. difficile* kapcsolata

A teljes betegcsoportot figyelembe véve a C-reaktív protein (CRP) átlagértéke 18,7 mg/l (normáltartomány: <5 mg/l), a fehérvérsejtszám átlagértéke 8,6 G/l (normáltartomány: 3,7–9,5 G/l), a széklet calprotectin átlagértéke 1326,8 µg/g (normálértéke <150 µg/g) volt. Az MMP-9 átlagban 5,18 ng/ml volt; cut-off értékét ( $\leq 0,22$  ng/ml) egy előző tanulmányunk<sup>3</sup> szerint határoztuk meg. Ennek alapján az MMP-9 a betegek 75%-ában emelkedett szintet mutatott. A CRP az összes relapsus 62,8%-ában, a calprotectin 68,6%-ában volt pozitív. A clostridiumpozitív esetekben a CRP átlagértéke 16,3 mg/l (2,8–65,6 mg/l;  $p = 0,02$ ), a calprotectin átlagosan 1130 µg/g (30–4700 µg/g) volt. A nem infekciós relapsusokban a CRP átlagértéke 21,6 mg/l (2,6–142,9 mg/l), a calprotectin pedig 1501,2 µg/g (30–4300 µg/g) volt. Statisztikai analízissel szignifikáns kapcsolatot egyedül a széklet calprotectin és pozitív széklet mikrobiológiai lelet között ( $p = 0,04$ ; 1. ábra) tudtunk kimutatni. A clostridiumpozitív betegek átlagos MMP-9 szintje 3,97 ng/ml (0,02–10,9), míg a -negatív betegcsoportban 5,91 ng/ml (0,02–15,83 ng/ml) (2. ábra) volt. CRP és MMP-9 esetén nem kaptunk szignifikáns különbséget az infekciós és nem infekciós csoport között ( $p = 0,606$  és  $p = 0,885$ ).

A CRP átlagértéke magasabbnak bizonyult CB-ben mind a mikrobiológiai negatív, mind a pozitív csoportban (CB: 31,81 mg/l, CU: 8,79 mg/l). Fehérvérsejtszám tekintetében nem volt jelentős különbség a két csoport között (CB: 9,29 g/l, CU: 7,97 g/l). Figyelemreméltó különbség mutatkozott a CU-ban és CB-ben a székletben mért átlagos calprotectinszintben, ugyanis ez előbbiben az értékek magasabbak voltak (CB: 1108,47 µg/g, CU: 1609,69 µg/g). Ugyanez igazolódott az MMP-9 értékeire is (CB: 2,19 ng/ml, CU: 7,75 ng/ml). A részletes adatok a 2. táblázatban találhatóak. *IBD-jellemzők, kezelés és a C. difficile kapcsolata.*



1. ábra. Calprotectin nem fertőzések és fertőzések esetekben



2. ábra. MMP-9 nem fertőzések és fertőzések esetekben

Nem mutatkozott szignifikáns összefüggés az IBD kiterjedése és a clostridiuminfekció között ( $p = 0,55$ ), továbbá a clostridiumpozitivitás a betegség aktivitásával, a CDAI-vel és Mayo score-ral sem mutatott szoros összefüggést ( $p = 0,43$  és  $p = 0,70$ ).

A *C. difficile*-pozitivitás nem mutatkozott gyakoribbá a kezelés függvényében egyik kezelési csoportban sem. Az immunoszuppressziós kezelést kapó betegek aránya a mikrobiológiai pozitív és negatív csoportban megegyezett (10/17, 9/19;  $p = 0,525$ ). A pozitív csoportban főleg azatioprint (25%) és szteroidot (18,75%) szedtek, illetve ezek kombinációját (12,5%). Egy-egy beteg kapott szteroid-metotrexát kombinációt (6,25%), illetve szteroid, azatioprin és adalimumab kombinációt (6,25%), 31,25%-uk pedig 5-ASA készítményt. A két betegséget külön vizsgálva kiderült, hogy kétszer több mikrobiológiai pozitív CU-s beteg szedett valamilyen immunoszuppresszív szert összehasonlítva a negatív CU-s csoporttal (6/3). CB tekintetében nem találtunk ilyen összefüggést, sőt a negatív csoportban több immunoszupprimált beteg volt, mint a pozitív csoportban (6/4).

A *C. difficile* ismert rizikófaktorait (antibiotikumkezelés, protonpumpagátló használat) is vizsgáltuk. 12 beteg kapott a vizsgálatot megelőző 3 hónapban antibiotikumot különböző fertőzések miatt. Úgy tűnik, az IBD kezeléséhez kapcsolódó antibiotikum-alkalmazás nem jelentett fokozott kockázatot a clostridiuminfekció vonatkozásában, ugyanis az antibiotikumot használó bakteriológiai pozitív és negatív csoport között nem találtunk különbséget (6/18, 6/17;  $p = 0,99$ ). A PPI kapcsán sem találtunk szignifikáns összefüggést, mint hogy mikrobiológiai pozitív csoportban nem volt gyakoribb alkalmazásuk (3/18, 3/17;  $p = 0,99$ ).

#### A kezelés kimenetele a vizsgált betegcsoportban

A relapsusok kezelése *C. difficile*-pozitív esetekben 83%-ban metronidazol-, a betegek 17%-ában kombinált metronidazol és rifaximin kezeléssel indult. 2-3 héten belül ezzel a kezeléssel a betegek 44%-ában megszűntek vagy mérséklődtek a panaszok. Az infekciós betegcsoport CDAI és pMayo-score csökkenése is ezt a tendenciát mutatta (CDAI: 191,5/172, pMayo:

2. táblázat. A Crohn-betegségben (CB) és colitis ulcerosában (CU) szenvedő betegek gyulladási paraméterei a relapsus során

	CB (össz.)	CU (össz.)	CB (mikrob. neg.)	CU (mikrob. neg.)	CB (mikrob. poz.)	CU (mikrob. poz.)
CRP (mg/l)	31,81	8,79	29,22	10,65	36,98	7,71
Fehérvérsejtszám (g/l)	9,29	7,97	9,09	8,39	9,69	7,73
Széklet calprotectin ( $\mu\text{g/g}$ )	1108,47	1609,69	1080,0	1935,86	1165,4	1356,0
MMP-9 (ng/ml)	2,19	7,75	0,46	11,6	5,67	4,68

4,7/2,9). A metronidazol hatástalansága vagy pozitív kontroll mikrobiológiai vizsgálat esetén antibiotikum-váltás történt, 2 betegnél rifaximinre és egynél vankomicinre. Minthogy sok esetben nem lehetett élesen elkülöníteni, hogy a markáns tünetekért a *C. difficile*-pozitivitás vagy az IBD fellángolása felelős elsősorban, ezért az antibiotikus kezelés mellett az IBD relapsusának standard terápiáját is alkalmaztuk. A pozitív betegek 40%-ának állapota indokolta a szteroid- vagy infliximabkezelést. Két esetben volt szükség a mikrobiológiai pozitív betegcsoportban fekvőbeteg-ellátásra, és csak egy beteget kellett fertőző osztályra utalni. A mikrobiológiai negatív betegcsoport 35%-a antibiotikumot (metronidazol, rifaximin), 22%-a biológiai, 17%-a szteroid, 8%-a pedig aminoszalicilát kiegészítő kezelést kapott, 17%-uk pedig dóziszemelésben részesült. 1–3 hét alatt 70%-uk kedvezően reagált erre a kezelésre.

### Megbeszélés

Tanulmányunk során a gyulladós bélbetegségek relapsusának klinikai lefolyását, illetve az enterális infekciók gyakoriságát vizsgáltuk a fellángolás háttérében. A betegek 45%-ában mutattuk ki *C. difficile* vagy *Candida albicans* jelenlétét. A vizsgált népesség több mint 1/3-ában *C. difficile*-pozitivitás igazolódott, egyéb kórokozó baktérium egyetlen alkalommal sem volt kimutatható. A clostridiuminfekció gyakori előfordulása ebben az ambuláns, fiatal betegcsoportban meglepő, főként úgy, hogy a fertőzésre klasszikus provokáló tényezők nem voltak gyakoribban *C. difficile*-pozitivitás esetén. Ismert, hogy gyulladós bélbetegségekben gyakoribb a fertőzések előfordulása<sup>9</sup>, és irodalmi adatok is mutatják, hogy a *C. difficile* előfordulási gyakorisága jelentősen megnövekedett az IBD-ben szenvedő betegek körében az utóbbi években, és az egyik leggyakoribb kórokozóvá vált ebben a betegcsoportban is.<sup>10, 15, 21</sup> Egyes adatok alapján a fertőzés lefolyása súlyos lehet ebben a betegcsoportban, amelyet a hospitalizált IBD-s betegek magas mortalitási mutatói is alátámasztanak.<sup>2</sup> Vizsgálatunkban a *C. difficile*-pozitivitás többnyire nem volt súlyos, a tünetek az esetek csaknem felében megszűntek a kezdeti antimikrobás kezelésre, fertőző osztályos kezelésre csak egy esetben volt szükség. A *C. difficile* által kiváltott relapsus viszont ritkán szűnt meg önmagában a clostridium eradiciójára, általában a bélgyulladás aktív kezelésére is szükség volt. A relapsusok gyógyhajlama nem különbözött a clostridiumpozitív és -negatív csoportban.

A clostridiuminfekció összetéveszthető az IBD fellángolásával vagy kapcsolódhat hozzá, és ezek elkülönítése nem könnyű feladat, ezért minden esetben javasolt a széklet mikrobiológiai vizsgálata.<sup>4, 13</sup> Az Európai Crohn-Colitis Társaság (ECCO) ajánlásában<sup>17</sup> is szerepel a mikrobiológiai vizsgálat és toxinkimutató relapsus kapcsán. *C. difficile* IBD-ben többnyire nem a hospitalizáció során szerzett fertőzés, viszont gyakrabban kerül sor emiatt kórházi ellátásra, továbbá a fekvőbe-

teg-ellátásban eltöltött napok száma is és a colectomia aránya is magasabb. Az IBD önálló rizikófaktora a *C. difficile*-infekciónak, azon belül is a CU kiterjedt formáját és a CB colonlokalizációját tartják a leginkább veszélyeztetett csoportnak.<sup>10, 17</sup> A mi adataink is a colitises betegek fokozott fogékonyságát mutatják, hiszen a CU aránya közel háromszoros volt clostridiumpozitív betegek között. Az érintett CU-s betegek 80%-ában bal oldali és kiterjedt formát találtunk. CB esetén a pozitív esetek ugyanolyan gyakorisággal fordultak elő izolált vékony- és vastagbél-érintettség esetén.

Az antibiotikum-használatot és az immunszuppresszív kezelést a *C. difficile*-fertőzés rizikófaktoraként tartják számon,<sup>12</sup> azonban vizsgálatunkban ezt az összefüggést nem tudtuk kimutatni. Azok az adatok, amelyek arra utalnak, hogy a merkaptopurin-analógok alkalmazása növeli a fertőzés kockázatát szemben a biológiai terápiával, további vizsgálatra szorulnak, esetszámunk alapján sem pró, sem kontra nem vonhatunk le e tekintetben következtetést.<sup>17</sup>

Dial és mtsai közleményeikben arról számolnak be, hogy nagyobb gyakorisággal fordult elő a *C. difficile*-colitis azoknál a hospitalizált betegeknél, akik protonpumpa gátlót szedtek.<sup>6, 7</sup> Hasonlóan Lowe és mtsai adataihoz,<sup>11</sup> a mi vizsgálatunkban sem mutatkozott szoros összefüggés a protonpumpagátlókkal. Betegeink közt a mikrobiológiai pozitív és negatív csoportban azonos volt a gyomorsavcsökkentők használata.

Vizsgálatunkban a relapsusok kezelése *C. difficile*-pozitív esetekben 83%-ban metronidazol, 17%-ban metronidazol és rifaximin kombinált kezeléssel történt, amely mellett a betegek 44%-a 2-3 héten belül panaszmentessé vált vagy mérséklődtek a tüneteik. A többi beteg esetében az alapbetegség kezelése javított az állapotot, így annak ellenére, hogy a betegek több mint fele nem reagált kellőképpen az antimikrobás kezelésre, vancomycin adására csak egy esetben kényszerültünk. A metronidazol az elsőként választható antibiotikum *C. difficile*-fertőzésben 1–1,5 g/nap dózisban. Rendelkezésünkre állnak további antibiotikumok is hatástalanság esetén, amelyek hatásosak a kórokozóval szemben, mint például a bélszelektív rifamixin vagy a vancomycin.<sup>1</sup> Vizsgálati eredmények szerint metronidazol és vancomycin hatástalansága esetén nitazoxanid az esetek felében a kórokozó eradiciójához vezet.<sup>26</sup> A teicoplanin és fidaxomicin is kiváló hatásfokúak, ám magas költségeik miatt kevésbé alkalmazott szerek. Számos más gyógyszert is vizsgáltak *C. difficile* kapcsán, de egyik sem mutatott kellő hatást. A tigecyclinnek nincs bizonyított hatása, a bacitracinnal és fuzidinsavval szemben pedig nagyfokú rezisztencia alakult ki. A probiotikum alkalmazásáról megoszlanak a vélemények, mindazonáltal ajánlható profilaktikusan, kiegészítő szerként. A mikrobióta transzfer hatékony újítás lehet.

A széklet biomarker vizsgálatok során szignifikáns összefüggést találtunk a mikrobiológiai pozitívítás és a széklet calprotectin értéke között. Magasabb széklet calprotectin érték tartozott a tisztán gyulladós relap-

sushoz, mint az infekciós típushoz. A széklet calprotectin jól korrelál IBD-ben a gyulladás mértékével,<sup>8</sup> de megemelkedik szintje különböző enterális infekciókban is.<sup>20, 23</sup> Gyulladásos bélbetegségekben az MMP-9 szintje emelkedett lehet,<sup>14</sup> azonban vizsgálatunkban a calprotectinhez hasonló szignifikáns összefüggést nem találtunk. Reméljük, hogy a bevont betegek számának növekedésével is megmarad a calprotectin diagnosztikus haszna, és olyan értéktartományokat tudunk igazolni, melyek nagy valószínűséggel differenciálni tudnak a *C. difficile*-pozitív és -negatív relapsusok között.

Összegezve adatainkat, vizsgálatunk alapján elmondható, hogy a clostridiumpozitivitás gyakran társul az IBD fellángolásához, különösen CU kiterjedt formáiban. A kórokozó valószínűleg oki szerepet is játszik a betegség tüneteinek súlyosbodásában, ezért minden ilyen esetben ajánlott a széklet mikrobiológiai vizsgálata. Az, hogy a clostridium mellett csak candida volt még kimutatható, és más enterális infekció egy alkalommal sem, a bélflóra egyensúlyának sérülékenységére hívja fel a figyelmet ebben a betegcsoportban. Az esetek jelentős részében a clostridiumpozitivitás kezelése önmagában nem eredményezett javulást. A széklet calprotectin szignifikáns összefüggést mutatott a pozitív mikrobiológiai vizsgálattal, ezáltal hasznos és gyors segítségnek ígérkezik az infekciós és nem infekciós relapsusok differenciáldiagnosztikájában.

## Köszönetnyilvánítás

Jelen munka PD105948 számú OTKA pályázat támogatásával készült.

## Irodalom

1. Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion DG: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Med Clin N Am* 2010; **94**: 135-153.
2. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG: Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; **57**: 205-10.
3. Annaházi A, Molnár T, Farkas K, Rosztóczy A, Izbéki F, Gecse K, Inczei O, Nagy F, Földesi I, Szűcs M, Dabek M, Ferrier L, Theodorou V, Bueno L, Wittmann T, Róka R: Fecal MMP-9: A new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012. doi: 10.1002/ibd.22996.
4. Caprilli R, Gassul M.A, Escher J.C Moser G, Munkholm P, Forbes A, Hommes DW, Lochs H, Angelucci E, Cocco A, Vucelic B, Hildebrand H, Kolacek S, Riis L, Lukas M, de Franchis R, Hamilton M, Jantschek G, Michetti P, O'Morain C, Anwar MM, Freitas JL, Mouzas IA, Baert F, Mitchell R, Hawkey CJ: European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Gut* 2006; **55** (suppl 1): i36-i58.
5. Danese S, Fiocchi C: Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 4807-12.
6. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S: Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. *JAMA* 2005; **294**: 2989-95.
7. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D: Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004; **171**: 33-38.
8. Gisbert JP, McNicholl AG: Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2009; **41**: 56-66.
9. Irving PM, Gibson PR: Infections and IBD. *Nat Rev Gastroenterol* 2008; **5**: 18-27.
10. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, Skaros S, Weber LR, Komorowski RA, Knox JF, Emmons J, Bajaj JS, Binion DG: Impact of Clostridium difficile on Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**: 345-351.
11. Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A, Low DE, Juurlink DN: Proton pump inhibitors and hospitalization for Clostridium difficile-associated disease: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: 1272-1276.
12. Meyer AM, Ramzan NN, Loftus EV Jr, Heigh RI, Leighton JA: The diagnostic yield of stool pathogen studies during relapses of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; **38**: 772-775.
13. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS: Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; **16**: 775-8.
14. Naito Y, Yoshikawa T: Role of matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease. *Mol Aspects Med* 2005; **26**: 379-390.
15. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR: A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 1443-50.
16. Pruitt RN, Borden LD: Toward a structural understanding of Clostridium difficile toxins A and B. *Front in Cell Infect Microbiol* 2012; **2**: 28.
17. Rahier JF, Ben-Horin, Chowers Y: European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *JCC* 2009; **3**: 47-91.
18. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo da H, Stone CD: Incidence of Clostridium difficile in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**: 339-344.
19. Sambol SP, Merrigan MM, Lyerly D, Gerding DN, Johnson S: Toxin gene analysis of a variant strain of Clostridium difficile that causes human clinical disease. *Infect. Immun* 2000; **68**: 5480-5487.
20. Shastri YM, Bergis D, Povse N: Prospective Multicenter Study Evaluating Fecal Calprotectin in Adult Acute Bacterial Diarrhea. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/00029343> 2008; **121**: 1099-1106.
21. Sinh P, Barrett TA, Yun L: Clostridium difficile Infection and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2011; 136064. doi: 10.1155/2011/136064. (epub)

22. **Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A:** Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17** (Suppl. 2.): 11-17.
23. **Šplichal I, Fagerhol MK, Trebichavský I:** The effect of intestinal colonization of germ-free pigs with *Escherichia coli* on calprotectin levels in plasma, intestinal and bronchoalveolar lavages. *Immunobiology* 2005; **209**: 681-687.
24. **Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinskas L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF:** European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *JCC* 2008; **2**: 1-23.
25. **Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagianis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E:** The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *JCC* 2010; **4**: 7-27.
26. **Venugopal AA, Johnson S:** Current state of *Clostridium difficile* treatment options. *Clin Infect Dis* 2012; **55** (Suppl 2): 71-6.

Levelező szerző: Dr. Molnár Tamás  
 Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika  
 H-6720 Szeged, Korányi fasor 8-10.  
 Tel.: +36-62-545186, Fax.: +36-62-545185  
 E-mail: molnar.tamas@med.u-szeged.hu



# MÁSODIK PRIMER TUMOR ELŐFORDULÁSA DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGY-CARCINOMÁS BETEGEKBEN

Dr. Sepp Krisztián, Nagy Mária *oh.*, Dr. Csajbók Éva, Dr. Magony Sándor, Dr. Valkusz Zsuzsanna,  
Dr. Wittmann Tibor

Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A szerzők pajzsmirigy-carcinomás betegek adatainak kor, nem, sebészeti beavatkozás, radiojódkezelés, metasztázisok szerinti általános feldolgozása mellett részletesen beszámolnak a pajzsmirigyrákot megelőzően, illetve azt követően észlelt második primer malignomák megjelenéséről. Háromszáznegyvenegy beteg adatainak elemzése során huszonhét második primer rák került felismerésre, legnagyobb számban női emlőrák, csökkenő előfordulással nőgyógyászati, urológiai, bőr-, agyi és központi idegrendszeri, vastagbél-carcinoma. A pajzsmirigy-carcinomák előfordulásáról, kezeléséről – külön kiemelve a microcarcinomák ellátásának speciális szempontjait – naprakész áttekintést adnak. A pajzsmirigyrákhoz társuló második primer neoplasiák potenciális hajlamosító tényezőiről, az eddig ismert genetikai háttérrel, a standard kezelési formák lehetséges befolyásoló hatásáról a nemzetközi irodalom adatai alapján számolnak be.

**Kulcsszavak:** pajzsmirigy-carcinoma, második primer neoplasia

Sepp K, Nagy M, Csajbók É, Magony S, Valkusz Zs, Wittmann T: INCIDENCE OF SECOND PRIMARY TUMORS IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

**SUMMARY:** The authors collected the thyroid carcinoma patient's data by age, gender, surgery, radioiodine therapy, metastases in addition to general reports on the processing of thyroid cancer is detected before or after the appearance of second primary malignancies. Three hundred forty-one patients with secondary data analysis of twenty-seven primary cancer is detected, the highest number of female breast cancer incidence, gynecology, urology, skin, brain and central nervous system, colon carcinoma. The incidence of thyroid cancers, treatment – with particular emphasis on specific aspects of care of the microcarcinomas – is given by an updated overview. The secondary thyroid cancer associated with primary neoplasms of potential predisposing factors of the known genetic background, the standard form of treatment may influence the impact is reported by the international data.

**Keywords:** thyroid carcinoma, primary second neoplasia

Magy Belorv Arch 2013; 66: 87–93.

A pajzsmirigycarcinoma a leggyakoribb endokrin rosszindulatú daganat, az összes malignoma kb. 1%-a. Nem gyakori, de lassan fokozódó incidenciájú daganat (7,7–11/100 000 fő, nőkben 11,3–16,3/100 000 fő, férfiakban 4,1–5,6/100 000 fő).<sup>12, 16</sup> Szöveti típusai közül az indolens, jó prognózisú differenciált (80% papillaris, 10 % follicularis) forma a leggyakoribb. A papillaris típust a lymphogen úton a regionális nyirokcsomókba, a follicularis típust a haematogén úton a távoli szervekbe (csont, tüdő, agy) adott áttétképződés jellemzi. A parafollicularis C-sejtekből kiinduló medullaris carcinoma (5–8%) nagyobb részben sporadikusan, ritkábban autoszomális dominánsan öröklődő formában jelenik meg. Familiáris halmozódással a multiplex endokrin neoplasia (MEN) 2A, 2B része lehet. 2004 óta külön entitásként szerepel a rosszul differenciált pajzsmirigy-carcinoma, amelynek prognózisa a diffe-

renciált és a nem differenciált pajzsmirigy-carcinoma közé tehető; agresszív viselkedés, nagy lokális recidívaarány, távoli és nyirokcsomóáttét-képzési hajlam jellemzi.<sup>16</sup> Az egyik legagresszívabb emberi ráktípus a legrosszabb prognózisú pajzsmirigycarcinoma, az anaplasztikus forma (2%), általában korábbi differenciált pajzsmirigy-tumorból alakul ki, de novo kialakulása ritkán fordul elő.

A pajzsmirigy-rák etiológiai tényezőiként környezeti és genetikai faktorok szerepelnek. Környezeti okként a főleg fiatalokban (fokozott sérülékenység) kapott ionizáló sugár expozíció (különösen a 3000 cGy-t meghaladó, fej-nyak régiót érintő), a kemikáliák, a peszticidek, a női nemi hormonok, a kemoterápiás szerek, a természetes golyvakeltők, a polibrominált difenil-éter vegyületek jönnek szóba.<sup>14, 25</sup> Több tanulmány az elhízással való összefüggést is leírt.<sup>3, 14</sup>

A jódeállottság mértékében tapasztalható földrajzi különbség más-más típusú pajzsmirigycarcinoma előfordulási arányát növeli: megfelelő jódeállottság esetén a papillaris, jódhiányos területen a follicularis és anaplasticus típus gyakoribb megjelenése észlelhető. Familiáris adenomatosus polyposis (FAP), Cowden-, Werner- és Gardner-szindróma, Carney-komplex esetében a pajzsmirigy- (főleg a papillaris) carcinoma kockázata jelentősen megnő. A DNS-repair mechanizmusban szerepet játszó MLH1 és MSH2 gének mutációi az eddig ismert hereditaer nem polyposis colorectalis carcinoma mellett gyomor-, pajzsmirigy- és urológiai malignomák kialakulásában is szerepet játszhatnak.<sup>10</sup> A hasonló funkciójú CHEK2 gén mutációi a többszörös daganatképződési hajlam részeként (vastagbél, emlő, prosztatata, vese) a pajzsmirigyét is érinthetik.<sup>12</sup> A sejtciklus és az apoptózis szabályozásában szereplő foszfatáz tumorszuppresszor gén PTEN mutációja benignus és malignus emlő-, pajzsmirigy-, endo-theliumdaganatok gyakoribb megjelenéséhez vezet.<sup>2</sup>

A pajzsmirigydaganat képződésének molekuláris hátteréről egyre több információ áll rendelkezésünkre. A BRAF, RET/PTC mutációk a papillaris, a RAS-, PAX 8/PPAR-gamma mutációk a follicularis, a p53-mutáció az anaplasticus daganatokat jellemzi.<sup>3</sup> A RET/PTC genomikus régió fokozott sugárérzékenysége áll az irradiációt követő papillaris carcinoma hátterében.<sup>25</sup> Az extrathyreoidális terjedés és a nyirokcsomóáttét a papillaris, az invazivitás mértéke és a daganat differenciáltsági foka a follicularis, a távoli metasztázis mindkét differenciált pajzsmirigy-carcinoma esetén fontos prognosztikai tényező.<sup>3</sup>

A diagnózis felállításában a tapintható eltérések fizikális vizsgálata mellett az ultrahangos és az ultrahanggal vezérelt aspirációs citológiai vizsgálatnak van elsődleges szerepe. A follicularis pajzsmirigy-neoplasziák dignitásának megítélésére a citológia nem alkalmas; ahhoz a műtéti preparátum szövettani vizsgálata szükséges. Az 1 cm-nél nagyobb átmérőjű pajzsmirigygöböknel minden esetben, 1 cm alatt a malignitásra gyanús ultrahangos jelek (echószegénység, mikrokalcifikáció, perifériás halo jelenség hiánya, irreguláris kontúr, intranodularis hypervascularisatio, inkább magas, mint széles forma) fennállásakor, illetve terhelő anamnézis (fej/nyaki besugárzás, családban előforduló pajzsmirigyrák, gyanús nyaki tapintási lelet, nyaki lymphadenomegalia) esetén mindenképpen indokolt az aspirációs citológiai vizsgálatot elvégezni. A citológiai vizsgálat során alkalmazott immunhisztokémiai markerek nem eléggé specifikusak, „indeterminate” eredmény esetén BRAF mutáció meghatározása adhat segítséget a kockázatbecslésben.<sup>16, 27</sup> A patológiai vizsgálat szenzitivitása a fenti molekuláris markerek segítségével 90%-ra emelhető, illetve fehérjemeghatározás (galektin-3) is használható.<sup>3</sup> A laboratóriumi vizsgálatok közül a szérumban tireoglobulin (hTG) és anti-humán tireoglobulin (anti hTG) totális thyreoidectomia után a tumorrecidíva vagy tumormaradvány jelzője-

ként (meghatározás levotiroxin adagolása alatt és annak felfüggesztése után), medullaris carcinoma esetében a kalcitoninmeghatározás a daganat diagnózisának felállításában és az utánkövetés során is fontos szerepet játszik, illetve a szérumban carcinoembrionális antigén (CEA) emelkedése is kórjelző lehet.

A daganatok stádiumbeosztása különböző rendszerek alapján történhet (pl. TNM, AGES, MACIS, AMES), a klinikai gyakorlatban a TNM alapú beosztás a legelterjedtebb.

A leggyakoribb pajzsmirigy-carcinoma típus, a differenciált daganatok kezelésében a műtéti eltávolításnak (total/near total), az ezt követő radiojódterápiának (ablátív/ismétlődő) és a TSH-szuppresszióknak van szerepe. Kis kockázatú betegekben (kis tumor, nyirokcsomó/távoli áttét hiánya, csak pajzsmirigyen belüli kiterjedés, egygócsú folyamat, kedvező szövettani típus, korábbi fej és nyaki irradiáció hiánya) a lobectomia elégséges, a többi esetben thyreoidectomia (total/near total) szükséges profilaktikus centrális nyaki nyirokcsomó-eltávolítással. Microcarcinoma esetén a sebészeti beavatkozás kiterjesztése nem jár kisebb recidívaránytal, 1 cm-nél nagyobb daganatoknál a lobectomia nagyobb recidívaelőfordulást és halálozási arányt hozott; más tanulmány nem írt le különbséget a túlélésben sem a sebészi beavatkozás típusával (lobectomia versus total thyreoidectomiával), sem a tumormérettel összefüggésben.<sup>3</sup>

A daganatspecifikus túlélést és az összhalálozást a kor, a tumornagyság, a pajzsmirigyen kívüli terjedés és a pozitív nyirokcsomóstátus rontotta a legnagyobb mértékben.<sup>3</sup> A nyaki nyirokcsomó-disszekció elvégzése, illetve mellőzése több vizsgálat szerint a túlélési arányban nem okoz különbséget, a daganat stádiuma és a klinikopatológiai jellemzők alapján történő beavatkozást javasolják a rutinszerű alkalmazás helyett.<sup>3</sup> A sebészi beavatkozást követően az esetlegesen visszamaradt pajzsmirigyiszövet és a potenciális mikroszkopikus tumorgócok elpusztítására ablátív jód-131 izotóp kezelés szükséges a kis kockázatú betegek kivételével, mivel az a lokoregionális recidíva esélyét csökkenti, ill. a posztoperatív hTG-mérést és jód-131 egésztest-szcintigráfia elvégzését is informatívabbá teszi. Az utóbbi évek irodalmi adatai alapján a sikeres ablációhoz kisebb radiojód dózis alkalmazása is elegendőnek tűnik (1110–1850 MBq).<sup>16</sup> A közepes kockázatú csoportban egyéni elbírálás alapján kerül sor a kezelés alkalmazására. Recidíva, pozitív jód-131 egésztest-szcintigráfia esetén a radiojódkezelés ismételhető. Levotiroxinnal történő TSH-szuppresszió alkalmazása a daganathoz kapcsolódó mortalitást, a metasztatikus betegség progresszióját csökkenti. A kis kockázatú csoportban az alacsony normál szérumban-TSH-tartomány elérése elegendő.<sup>16</sup> A TSH-szuppresszióra való törekvés eredményességét kérdőjelezi meg az a vizsgálat, amelynek során átlagosan hét évig követtek sebészeti beavatkozásokon átesett differenciált pajzsmirigycarcinomás betegeket. A relapsus, távoli áttét, a teljes és a daganatspeci-

fikus mortalitás tekintetében nem észleltek különbséget a szupprimált és a normál TSH-szintű betegek között.<sup>24</sup> Külső irradáció alkalmazása sebési úton el nem távolítható daganat, nem jódfellevő tumor, agyi és csontáttét esetén jön szóba. Retinoiddal, tiazolidindionokkal végzett redifferenciációs kezelés kevés eredményt hozott. A tirozinkináz-gátló kezelés (moteszanib difoszfát, axitinib, szorafenib, szunitinib) alkalmazására differenciált pajzsmirigy-carcinomás betegek esetében klinikai vizsgálatokban került sor; elsősorban metasztatikus, refrakter betegség esetében lehet szerepe a közeljövőben.<sup>16</sup>

Medullaris pajzsmirigy-rák esetében a stádiumfelmérő vizsgálatoknak fontos szerep jut a betegség kiterjedésének felmérésén kívül az esetlegesen társuló (MEN 2 szindróma) hyperparathyreosis, phaeochromocytoma felismerésében. Műtéti eljárásként a totál thyreoidectomia választandó, kétoldali profilaktikus centrális nyirokcsomó-disszekcióval, valamint a laterális kompartment eltávolítására is sor kerülhet.<sup>16</sup> Ebben az esetben a posztoperatív szubsztitúciós dózisú levotiroxinkezelés elegendő. Az utánkötetés során komplett remissziót jelez a nem mérhetően alacsony értékű kalcitoninszint (szükség esetén pentagasztrin vagy kalcium-glukonát provokációs teszt alkalmazható). A 150 pg/ml értékű kalcitoninszintet meg nem haladó emelkedés esetén a képző eljárások általában nem mutatnak eltérést. Kiemelt szerephez jut a nyaki ultrahang, mert többnyire lokális recidíva áll a nagyobb érték háttérében, vagy nagyon ritkán távoli áttét.<sup>16</sup> A betegség progressziójával legerősebben a kalcitonin és CEA duplázódási ideje függ össze.<sup>16</sup> Lokális recidíva esetén a sebési, távoli áttét jelenlétekor (máj, tüdő, csont) kemoterápia, radioterápia, májáttét esetén kemoembolizáció alkalmazható. A tirozinkináz-gátlók közül a vandetanib kapott egyedül egyesült államokbeli és európai gyógyszerhatósági engedélyt metasztatikus, lokálisan előrehaladt betegség esetén.<sup>16</sup> A rosszul differenciált pajzsmirigy-carcinoma terápiájában a teljes pajzsmirigy-eltávolítás, centrális, illetve laterális nyaki nyirokcsomó-disszekció, TSH-szuppressziós pajzsmirigyhormon-kezelés, külső irradáció, kemoterápia (ciszplatin, doxorubicin) hozhat általában csak átmeneti és inkomplett terápiás választ.<sup>16</sup> Anaplasztikus pajzsmirigy-rák esetén hatékony beavatkozási lehetőségre kevés reményt nyújt a hagyományos terápiás eszköztár (sebészet, kemo- és radioterápia önállóan, illetve kombinációban); a standard doxorubicin, ciszplatin kezeléshez adott bleomicin nem növelte a hatékonyságot; paclitaxel, tirozinkináz-gátlók, tumor-szuppressziós génkezelés sem hozott áttörést, az átlagos túlélési idő továbbra is hat hónapnál rövidebb.<sup>16</sup>

A pajzsmirigy-carcinómák számának korábban említett növekedését jelentős részben a papillaris microcarcinómák adják, amit a nagyobb méretű elváltozásokhoz képest más biológiai viselkedés, hosszú utánkötési idővel is minimális mortalitás jellemez. A legtöbbször tünetszegény, 1 cm-nél kisebb elváltozásokat

általában véletlenszerűen ismerik fel, amit a képző eljárások (nyaki ultrahang-, PET-CT-vizsgálat) gyakori használatával magyaráz. Valószínűleg inkább a nagyobb felismerési aránynak köszönhető a növekvő esetszám, mint a daganatincidenciát növelő hatásoknak.<sup>27</sup> Három fő típusát írták le: a biológiailag benignus forma; a típusos papillaris carcinoma, ahol totál/near total thyreoidectomia szükséges radiojódkezelés nélkül; és az invazív, pajzsmirigyen kívüli terjedésű, nyirokcsomóba metasztatizáló hajlamú, agresszív kezelést igénylő csoport. A korábban részletezett standard pajzsmirigy-carcinoma-ellátási rezsime nem kívánt hatásai [sebészet: hypoparathyreosis, nervus laryngeus recurrens sérülés; radiojódkezelés: másodlagos malignomák vagy leukaemia, nyálmirigy-diszfunkció, xerostomia; TSH-szuppresszió: bizonyos szervekben (vese, pancreas, ovarium, emlő) előforduló fokozott tumorincidencia] miatt a kezelési elvek módosítása indokoltá válhat ebben a betegcsoportban akár a beavatkozás nélküli konzervatív követésre is, ami biztonságos, ha progressziót nem észlelünk.<sup>27</sup> A nem operált, konzervatív utánkötetésben részesülő papillaris microcarcinómában szenvedő betegek 70%-ában közel négy év alatt nem észleltek tumorméret-növekedést,<sup>11</sup> hét milliméteres tumorméret felett a nyirokcsomó-metasztázis aránya és az agresszív biológiai viselkedés gyakoribbá válik.<sup>13</sup> A viszonylag benignus, indolens viselkedés ellenére jelentős hányadban észlelhető nyirokcsomóáttét, nagyon kis számban távoli metasztázis, és a recidíva sem ritka.<sup>19</sup> A kezelés alapjául szolgáló kockázatbecslés során a tumorméret, a kor, a nem, a tumor multifokalitása, a pajzsmirigyen kívüli terjedés, a nyirokcsomóáttét és a hisztológiai típus mellett a megalapozott terápiás döntéshez a mutációs markerek (főleg BRAF) használata is segítséget adhat.<sup>27</sup>

## Betegek és módszerek

A Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikájának endokrinológiai osztályán és ambulanciáján 2005. január 1. és 2011. április 30. között megjelent pajzsmirigy-carcinomás betegek adatait dolgoztuk fel. A dél-alföldi régió ezen betegcsoportjának gondozása főleg ebben a regionális centrumban történik, így a lehetőség szerinti teljes utánkötetés kivitelezhető. Az adatgyűjtésbe azokat a betegeket vontuk be, akiknél megfelelő mennyiségű és minőségű egészségügyi információ állt rendelkezésre, így 341 beteg adatait elemeztük (a betegség nagyon hosszú távú túlélési aránya miatt akár évtizedekkel korábban diagnosztizált és kezelt betegek is rendszeres gondozás alatt állnak).

## Eredmények

A 341 pajzsmirigy-carcinomás beteg 78%-a (266 fő) nő, 22%-a (75 fő) férfi. A betegség incidenciája 3,5-szer nagyobb a nők között. A nők átlagéletkora 58 év, a legfiatalabb 20, a legidősebb 87 éves. A férfiak átlag-

életkora 56 év, a legfiatalabb 26, a legidősebb beteg 89 éves. A pajzsmirigycarcinómák szövettani típusainak előfordulása: 188 papillaris (55%), 58 follicularis (17%), 35 papillofollicularis (10%), 27 medullaris (8%), 18 ismeretlen (5%), 9 Hürthle-sejtes (3%) és 6 anaplasztikus (2%). Nők és férfiak esetében az átlagéletkor a papillaris carcinómás betegekben egyformán 56 év; 62 és 69 év a follicularis carcinoma esetében, 54 és 52 év a medullaris, 74 és 64 év az anaplasztikus tumorok esetében.

### Sebészi kezelés

244 esetben (72%) totál thyreoidectomiára, 44 betegben (13%) szubtotális thyreoidectomiára, a maradék 15%-ban egyéb típusú sebészi beavatkozásra került sor (lobectomy, debulking), illetve nem volt műtét.

### Jód-131 radiojód terápia

Radiojódkezelést 199 (59%) beteg kapott, 142 beteg (41%) nem részesült ilyen terápiában, illetve nincs rólok ilyen adatunk.

A radiojóddal kezelt betegek közül 66 (34%) egy, 59 (30%) két, 30 (15%) három alkalommal kapott terápiás radiojód dózist, 44 betegben négy-tizenegyszer került sor a fenti kezelésre [két esetben kiemelkedően nagy (tíz illetve tizenegyszer) számú radiojódkezelés volt szükséges]. A 10 alkalommal radiojódot kapott nőbetegben 26 évvel később emlőcarcinoma alakult ki (átlagos dózis egy kezelés során: ablatív: 1850–3700 MBq, terápiás: 3700–7600 MBq).

### Külső irradiáció

Külső besugárzásra tizenhét beteg esetében (5%) volt szükség. Ebben a csoportban a későbbiekben nem észleltük második tumor megjelenését.

### Metasztázisok

Az utánkövetés során 74%-ban (254 beteg) metastázis nem igazolódott, 11%-ban (36 beteg) nyirokcsomóáttétet találtunk, 6%-ban (19 beteg) látszólagos recidíva, illetve reziduális pajzsmirigyszövet, távoli áttét (csont, máj) 4%-ban (13 beteg) igazolódott, 19 esetben az adatok hiányosak.

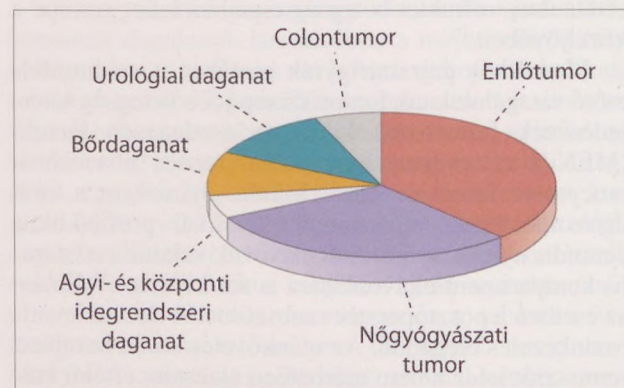
### Második primer neoplasiák

Betegeink 8%-ában (27 fő, 25 nő és 2 férfi) fordult elő második primer neoplasia. Közülük a legnagyobb arányban női emlőrákot (41%, 11 eset), 22%-ban (6 eset) különböző nőgyógyászati daganatokat (endometrium-, méhnyakcarcinoma, cystadenocarcinoma ovarii), 3 betegben urológiai tumort (oncocytoza, világos sejtes carcinoma, papillaris urothelsejtes carcinoma), 3 betegben bőrrákot (melanoma, basalis sejtes

carcinoma), 2 agyi és központi idegrendszeri tumort (oligodendroglioma, medulloblastoma) és ugyancsak 2 esetben colorectalis carcinomát észleltünk.

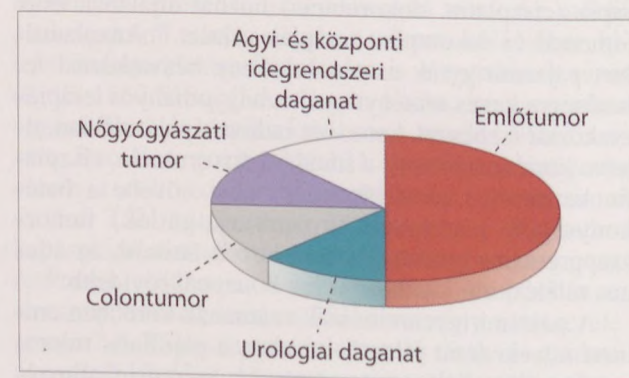
### A tumorok megjelenési ideje

A 27 multiplex primer tumor közül 18 beteg (67%) esetében észleltünk második primer tumort a pajzsmirigycarcinomát követően (1. ábra). Ebben a csoport-



1. ábra. Pajzsmirigycarcinomát követő második primer tumorok 2005 és 2011 között a szegedi I. Belgyógyászati Klinika endokrinológiai osztályán és szakambulanciáján (n = 18)

ban – pajzsmirigyrák 41 éves átlagéletkorral – közel 50%-ban női emlődaganat fordult elő (hét beteg). Ezen betegek esetében átlagosan 49 évesen fordult elő a pajzsmirigy-tumor, 16 évvel később jelentkezett az emlőtumor (65 éves átlagéletkor). Ezen kívül öt nőgyógyászati, két bőr- és urológiai, egy-egy agyi, központi idegrendszeri és colorectalis carcinoma fordult elő. Nyolc betegben (30%), akiknél az első daganat 45 évesen jelentkezett, átlagosan 7 évvel később került diagnosztizálásra a differenciált pajzsmirigycarcinoma második primer tumorként (átlagéletkoruk ekkor 52 év). Ezen betegek felében (4 nő) az első tumor emlőcarcinoma volt. Utóbbi mellett egy-egy uro-



2. ábra. Primer tumorok a pajzsmirigycarcinoma előtt 2005 és 2011 között a szegedi I. Belgyógyászati Klinika endokrinológiai osztályán és szakambulanciáján (n = 8)

lógiai, colorectalis, agyi, központi idegrendszeri és nőgyógyászati daganatot észleltünk (2. ábra). Egy nőbeteg esetében 45 évesen ugyanazon évben papillofollicularis pajzsmirigycarcinoma és melanoma malignum igazolódott.

### *Radiojódkezelés és a daganatok előfordulása*

A 27 multiplex primer tumoros beteg közül 19-en (70%), átlagosan 4 alkalommal kaptak radiojódkezelést. Hat esetben az adatok hiányosak, 2 betegben ilyen kezelés nem történt. A második daganatként jelentkező emlőtumor esetében átlagosan 5 alkalommal, míg hat betegben, akikben a pajzsmirigy-carcinoma jelentkezett második tumorként, átlagosan egy alkalommal történt izotópkezelés.

Csak a differenciált pajzsmirigy-rákot megelőzően, illetve utána jelentkezett másik primer malignoma, kivéve egy medullaris rákos esetet, amelyben neuroendokrin daganat alakult ki a későbbiekben.

### **Megbeszélés**

A pajzsmirigy-carcinomák és egyéb második primer rákok közötti fokozott előfordulási gyakoriságot boncolási eredmények alapján már évtizedekkel korábban leírták (Memorial Sloan-Kettering Rákcentrumban a boncolási eredmények alapján a pajzsmirigy-carcinoma betegek 50%-ában találtak második különálló primer tumort).<sup>15</sup> Az összefüggések tisztázása céljából önálló centrumok, több országot magába foglaló vizsgálatok, ill. rákregiszterek alapján néhány száztól több tízezres esetszámot tartalmazó adatsorokat összegezték, szinte kizárólag a differenciált pajzsmirigy-rákot elemezve. E tanulmányok eredményei szerint a differenciált pajzsmirigy-rákhoz mind megelőzően, mind utána átlagosan összesítve 9–42%-kal (egy tanulmányban ez a szám kiugróan magas, 126%) növekedett második carcinoma incidencia kapcsolódik (az észlelt és számított daganatszámokból kalkulált standardizált incidencia arány alapján).<sup>5, 6, 12, 15, 18, 20, 21, 23, 25, 26</sup> Két tanulmányban általános tumorincidencia-növekedést nem találtak (az egyikben csak nőbetegeket vizsgáltak, a másikban csak a női populációra vonatkozik a megállapítás).<sup>4, 7</sup> Az észlelt második primer tumor típusában a vizsgált populációk közötti eltérések miatt különbségek észlelhetők. A legnagyobb pajzsmirigy-rák-kockázatot a nyálmirigy, nyelöcső, gyomor, máj, hasnyálmirigy, vastagbél, végbél, gége, tüdő, csont, kötőszövet, here, vese, prostata, agy és központi idegrendszer, női emlő, melanoma malignum, egyéb endokrin szervek (mellékvese) rosszindulatú daganatai, leukaemia, Hodgkin- és non-Hodgkin-lymphoma után észlelték.<sup>12, 15, 18, 21, 25, 26</sup> A pajzsmirigy carcinomáját követően a nyálmirigy, nyelöcső, gyomor, vékonybél, vastagbél, végbél, csont, kötőszövet, légcső, női emlő, prostata, vese, agy, mellékvese rosszindulatú daganatainak, a melanoma és nem melanoma típusú bőrrákok, a non-Hodgkin-lymphoma és a leukaemia fokozott incidenci-

áját írták le.<sup>5, 6, 7, 9, 15, 18, 20, 21, 23, 26</sup> Ellentmondó eredmények nőgyógyászati (méhnyak-, méhtest-, petefészek-), húgyhólyag-, myeloma multiplex és garatdaganatok esetében láthatók. Általában csökkent előfordulási arányt észleltek a pajzsmirigy-carcinomat követő második primer malignomaként tüdő- és epehólyag-daganat esetében.

A második primer neoplasia fokozott incidenciáját magyarázó tényezők közül genetikai eltérések, környezeti faktorok, a hisztológiai típus és a terápiás beavatkozások hatása emelhető ki. Kedvezőtlen prognosztikai faktor a pajzsmirigy-carcinoma Hürthle-sejtes szövettani típusa, lokális inváziója és regionális nyirokcsomóáttéte, valamint a férfi nem.<sup>15</sup> A vérképzőszervi, az emlő-, a melanoma, a tüdő- és az agyi, központi idegrendszeri daganatok irradiációs kezelése ismert patogenetikai tényező a sugárérzékeny daganatok számára növekedésében. A radioterápia utáni második primer carcinoma megjelenésének átlagos latenciaideje 20–30 év, így az ezzel összefüggő tumorgyakoriság-növekedés inkább a gyermekkori irradiációs kezelésekhez kapcsolódhat.<sup>12, 15</sup> Radiojódkezelés után dózisfüggő módon a szolid tumorok (főleg colorectalis, csont- és kötőszövet-, nyálmirigy-carcinoma) és a leukaemia gyakorisága növekszik,<sup>6, 20</sup> de az ok-okozati kapcsolat kérdéses a második primer tumor megjelenése és a kezelés ideje között eltelt idő, illetve a kumulatív dózis nagysága alapján.<sup>5</sup> A radiojódkezeléshez társuló fokozott gyomortumor-incidenciát a gyomor jelentős jód-131 aviditása, illetve a gyomorban kimutatható jelentős nátrium-jodid szimporter expresszió magyarázza,<sup>6</sup> hasonló hatás nem figyelhető meg az emlőszövetben, annak ellenére, hogy fiziológiás és patológias körülmények között is jelen van a nátrium-jodid szimporter.<sup>20</sup> A nyálmirigyek hasonlóan koncentrálik és választják ki a jód-131 izotópot, ám tumor-kockázatnövekedés csak a radiojóddal nem kezelt csoportban volt megfigyelhető.<sup>5</sup> A radiojódkezelés mérsékelt (átlagosan 19%-os) második tumor incidencia növekedést okoz a nem kezelt populációhoz képest, szignifikáns emelkedés a nyálmirigy-, gyomor-, csont- és lágyszövet-, leukaemia, nőgyógyászati tumorok számában észlelhető. A daganatkockázat növekedése a kumulatív dózissal áll pozitív lineáris összefüggésben.<sup>22</sup> A pajzsmirigy-rák után megjelenő emelkedett emlőcarcinoma-szám nem áll összefüggésben a megelőző radiojód, illetve külső irradiációs kezeléssel, sőt az ilyen kezelésben részesült betegcsoportban kisebb volt a második tumor kockázatának növekedése;<sup>1</sup> máshol a két csoport között nem volt különbség észlelhető.<sup>6</sup> Az emlőrák sugárterápiája sem fokozza a pajzsmirigy-carcinoma kialakulásának esélyét.<sup>1</sup> Más szerzők szerint a radiojódkezelés és a külső irradiáció általánosan nem jár a második primer tumor fokozott kockázatával.<sup>5, 8</sup> A fentiek alapján, bár a külső irradiációs és a radiojódterápia potenciálisan carcinogen hatású, a sugárkezelés önmagában nem magyarázza a második primer tumor gyakoriságának növekedését; egyéb faktorok (immun-

diszfunkció, a pajzsmirigyfunkció változása) szerepe, illetve a terápia nem közvetlen tumorgenetikus hatása tételezhető fel.<sup>21</sup> Genetikai predispozíciót a korábban említett CHEK2 gén, MLH1 és MSH2 gén10 és a RET protoonkogén mutáció (utóbbi kapcsolódhat papillaris pajzsmirigy-, prostata-, emlőrákhoz és leukémiához is) jelentenek.<sup>6</sup> Hormonális hatást feltételez a női túlsúly, pajzsmirigydaganatokban az ösztrogénreceptorok jelenléte, az emlőrákok kockázatának növekedése; azonban a hasonlóan hormonfüggő méhtest- és petefészekdaganatok esetében nem konzekvensek az eredmények.<sup>21</sup>

Külön kiemelendő a női emlő- és pajzsmirigy-, valamint a vese- és pajzsmirigycarcinoma fokozott előfordulása, amely egymást megelőzve, illetve egymást követve is megfigyelhető, függetlenül a daganatok megjelenési sorrendjétől. Egyrészt a közös etiológiai faktorok, másrészt a terápia okozta hatások közötti összefüggések játszhatnak szerepet. A veserákok esetén az irradiációs kezelésben részesült csoportban volt nagyobb kockázat, szignifikáns esetszám-emelkedés azonban a nem sugárkezelt betegek között volt. Az emlőrák esetében a kezeletlen csoportban volt észlelhető a pajzsmirigyrák nagyobb kockázata.<sup>12</sup> Radiojódkezelés nem növeli a vese- és női emlőrák előfordulási gyakoriságát,<sup>20, 22</sup> ám a vesecarcinoma tekintetében késői kockázat növekedését okozhatja.<sup>12</sup> A veserák és a pajzsmirigy-betegségek közötti kapcsolatra utalnak azok az adatok, amelyek a vesedaganatos betegek pajzsmirigybetegségekre vonatkozó fokozott hajlamát, a pajzsmirigyhormon magreceptor mutációk veserákban észlelt megjelenését, papillaris pajzsmirigy- és papillaris vesecarcinoma familiáris előfordulását, a pajzsmirigydaganatos betegek hozzátartozóiban a vesedaganatok kockázatának növekedését igazolják.

Tekintettel arra, hogy a pajzsmirigy kitüntetett helye a vesecarcinoma áttétképződésének, a fokozott „onkológiai éberség” és az áttéti/primer tumor esetleges félrediagnosztizálása is szerepet játszhat a fenti összefüggés megerősítésében.<sup>18</sup> A nemek közötti megoszlásban és a dohányzással való összefüggésben a két daganattípus között különbség figyelhető meg.<sup>7</sup> Az emlő- és pajzsmirigy-carcinoma közötti szoros kapcsolat miatt szimultán emlő- és pajzsmirigy-ultrahangvizsgálat elvégzését is javasolják a rutin emlődiagnosztika során.<sup>17</sup> Genetikai eltérésként ismert a jelátvitelben és a sejtnövekedésben szerepet játszó H23 gén fokozott kifejeződése emlő- és differenciált pajzsmirigy-carcinómában,<sup>1</sup> PTEN gén mutáció,<sup>2</sup> pajzsmirigyhormon-receptor gének deregulációja; a glandularis sejtek patológiás állapota közötti kapcsolat a papillaris pajzsmirigy-carcinómában overexpresszáldott és az emlőepitheliumban is jelen levő RET/PTC onkogén is lehet.<sup>1</sup> A másodlagos emlőcarcinoma kockázata leginkább a premenopauzális életkorban lévő pajzsmirigyrákos betegek csoportjában növekszik.<sup>1</sup>

A már diagnosztizált daganatos betegek esetében a fokozott onkológiai „éberség”, stagingvizsgálatok so-

rán alkalmazott kiterjesztett diagnosztikus vizsgálatok (PET-CT, mellkas-CT használata), gondos preoperatív kivizsgálás (főleg a fej-nyak tumorok esetében a pajzsmirigy-carcinómát szem előtt tartva) hívhatja fel a figyelmet az egyébként tünetek nélkül jelentkező társuló tumorok jelenlétére.

Pajzsmirigy-carcinomás betegeink második primer tumor incidenciája a nemzetközi irodalomban szereplő arányhoz képest némileg kisebb. Hasonlóan a fentiekhez, a női emlőcarcinoma, a colonicarcinoma, a bór rákok, az urológiai és a központi idegrendszeri daganatok fokozott előfordulása ebben a betegcsoportban is jellemző, az általunk vizsgált populációban észlelt emelkedett nőgyógyászati tumor incidencia az irodalmi adatok alapján nem egyértelmű. A társuló második primer malignomák előfordulása felhívja a figyelmet arra, hogy az utánkövetés során ne csak a pajzsmirigy-rák-recidíva és -metasztázis azonosítására történjenek vizsgálatok, hanem kiemelt figyelmet kell fordítani egyéb primer tumorok felismerésére is.

## Irodalom

1. Adjadj E, Rubino C, Shamsaldim A, Lé GM, Schlumberger M, de Vathaire F: The risk of multiple primary breast and thyroid carcinomas. *Cancer* 2003; **98**: 1309-1317.
2. Agrawal S, Eng C: Differential expression of novel naturally occurring splice variants of PTEN and their functional consequences in Cowden syndrome and sporadic breast cancer. *Human Molec Gen* 2006; **15**: 777-787.
3. Ahmadi H, Azar ST: Controversies in the management and followup of differentiated thyroid cancer: beyond the guidelines. *J Thyroid Res* 2012; Epub 2012 Dec 30
4. Akslen LA, Glatre E: Second malignancies in thyroid cancer patients: a population-based survey of 3658 cases from Norway. *Eur J Cancer* 1992; **28**: 491-495.
5. Berthe E, Henry-Amar M, Michels JJ, Rame JP, Berthet P, Babin E, Icard P, Samama G, Galateau-Sallé F, Mahoudeau J, Bardet S: Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; **31**: 685-691.
6. Brown AP, Chen J, Hichcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD: The risk of second primary malignancies up to thress decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; **93**: 504-515.
7. Canchola JA, Horn-Ross LP, Purdie MD: Risk of second primary malignancies in women with papillary thyroid cancer. *Am J Epidemiol* 2006; **163**: 521-527.
8. Chuang SC, Hashibe M, Yu GP, Le AD, Cao W, Hurwitz EL, Rao JY, Neugut AI, Zhang ZF: Radiotherapy for primary thyroid cancer as a risk factor for second primary cancers. *Cancer Lett* 2006; **238**(1): 42-52.
9. Hall P, Holm LE, Lundell G, Bjelkengren G, Larsson LG, Lindberg S, Tennvall J, Wicklund H, Boice JD Jr: Cancer risks in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 1991; **64**: 159-163.
10. Hemminki K, Chen B: Familial association of coloractal adenocarcinoma with cancers at other sites. *Eur J Cancer* 2004; **40**: 2480-2487.

11. **Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Tomoda C, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A:** An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010; **34**: 28-35.
12. **Lal G, Groff M, Howe JR, Weigel RJ, Sugg SL, Lynch CF:** Risk of subsequent primary thyroid cancer after another malignancy: latency trends in a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2012; **19**: 1887-1896.
13. **Lee KJ, Cho YJ, Kim SJ, Lee SC, Kim JG, Ahn CJ, Lee DH:** Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinomas based on 7-mm tumor size. *World J Surg* 2011; **35**: 318-323.
14. **McNally RJQ, Blakey K, James PW, Pozo BG, Basta NO, Hale J:** Increasing incidence of thyroid cancer in Great Britain, 1976-2005: age- period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol* 2012; **27**: 615-622.
15. **Omur O, Ozcan Z, Yazici B, Akgun A, Oral A, Ozkilic H:** Multiple primary tumor sin differentiated thyroid carcinoma relationship to thyroid cancer outcome. *Endocrine J* 2008; **55**: 365-372.
16. **Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G:** Thyroid cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; **23** (Supplement7): 110-119.
17. **Park JS, Oh KK, Kim EK, Chang HS, Hong SW:** Sonographic screening for thyroid cancer in females undergoing breast sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; **186**: 1025-1028.
18. **Ronckers CM, McCarron P, Ron E:** Thyroid cancer and multiple primary tumor sin the SEER cancer registries. *Int J Cancer* 2005; **117**: 281-288.
19. **Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Jonklaas J, Ladenson PQ, Magner J, Robbins J, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI:** Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 2009; **19**: 1043-1048.
20. **Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M:** Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003; **9**: 1638-1644.
21. **Sandeep TC, Strachan MWJ, Reynolds RM, Brewster DH, Scélo G, Pukkala E, Hemminki K, Anderson A, Tracey E, Friis S, McBride ML, Kee-Send C, Pompe-Kirn V, Kliever EV, Tonita JM, Jonasson JG, Martos C, Boffetta P, Brennan P:** Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91** (5): 1819-1825.
22. **Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP:** Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009; **5**: 451-457.
23. **Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, Thabane L, Ezzat S, Ibrahim-Zada I, Straus S, Brierley JD, Tsang RW, Gafni A, Rotstein L, Sawka AM:** Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2007; **17**: 1277-1288.
24. **Suginati I, Fujimoto Y:** Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **95**: 4576-4583.
25. **Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, Winter DL, Reulen RC, Stiller CA, Stevens MCG, Hawkins MM:** Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British childhood cancer survivor study. *Int J Cancer* 2009; **125**: 2400-2405.
26. **Verkooijen RBT, Smit JWA, Romijn JA, Stokkel MPM:** The incidence of second primary tumor sin thyroid cancer patients is increased, but not related to treatment of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2006; **155**: 801-806.
27. **Wartofsky L:** Management of papillary microcarcinoma: primum non nocere? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 1169-1172.

Levelező szerző: Dr. Sepp Krisztián  
 Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika  
 6720 Szeged, Korányi fasor 8-10.  
 E-mail: sepp.krisztian@med.u-szeged.hu  
 Tel: 62-54-5212, fax: 62-54-5211

# A CSONTTÖRÉSI KOCKÁZAT MÉRÉSE KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBE

Csontos Ágnes Anna, Dr. Lőrinczy Katalin, Dr. Miheller Pál, Dr. Tóth Miklós, Fekete Bálint,  
Terjék Orsolya, Dr. Tulassay Zsolt

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

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Gyulladásos bélbetegekben gyakori a csökkent csontsűrűség és a következményes csonttörés. A Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) rendszer segítségével kiszámolható a betegek törési kockázata. A modell a csontsűrűség mérése nélkül megadja a klinikai törési kockázatot (k-FRAX), amely kiegészíthető a csontsűrűség-vizsgálat (DEXA) eredményével. Az így kapott két eredmény egymástól eltérő lehet. A vizsgálat célja a csontsűrűség mérésével és az a nélkül számított FRAX-értékek összehasonlítása volt. A vizsgálatba összesen 163 (125 Crohn-betegség és 38 colitis ulcerosa) beteget vontak be. A k-FRAX-értékek szignifikánsan nagyobb törési rizikót mutattak a major osteoporoticus törésekre vonatkozóan, mint a bmd-FRAX-értékek ( $2,9 \pm 3,2\%$  vs.  $2,3 \pm 2,4\%$ ;  $p < 0,01$ ). Hasonló tendencia volt mindkét betegcsoportban a csípőtáji törések valószínűségének számításakor is ( $0,7 \pm 1,3\%$  vs.  $0,5 \pm 1,2\%$ , nem szignifikáns). A k-FRAX-értékek a nagyobb kockázatú betegekben (fiatalabb, sipolyozó, nagy kiterjedésű) is magasabb értéket mutattak a bmd-FRAX-nál mind a major osteoporoticus törések, mind a csípőtáji törések vonatkozásában. A vizsgálatban a csontsűrűség-méréssel kiegészített FRAX-érték kevesebb törést jósolt gyulladásos bélbetegekben, mint a klinikai FRAX. A jövőben szükséges lenne a k-FRAX- és bmd-FRAX-értékek határértékeinek, azok érzékenységének és fajlagosságának meghatározására.

**Kulcsszavak:** csontsűrűség, gyulladásos bélbetegség, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, csonttörés

Csontos ÁA, Lőrinczy K, Miheller P, Tóth M, Fekete B, Terjék O, Tulassay Z: BONE FRACTURE RISK AMONG INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS

**SUMMARY:** In patients with inflammatory bowel disease (IBD) have an increased risk of osteoporosis related fractures. Necessity of bone density measurement in IBD patients is not clearly defined; however, the risk of fracture is increasing among them. FRAX score computes the 10-years probability of the major osteoporotic fractures. Clinical FRAX (c-FRAX) does not include the bone mineral density measurement. The authors aimed to compare the value the c-FRAX to FRAX enhanced with dual x-ray absorptiometry (DEXA) (bmd-FRAX) in IBD patients. 163 consecutive patients (125 Crohn's disease and 38 ulcerative colitis) were included into the study. The c-FRAX values was observed to be higher compared to bmd-FRAX scores ( $2.9 \pm 3.2\%$  vs.  $2.3 \pm 2.4\%$ ;  $p < 0.01$ ) regarding major osteoporotic fractures. Similar tendency was showed in comparison of c-FRAX and bmd-FRAX regarding hip fractures ( $0.7 \pm 1.3\%$  vs.  $0.5 \pm 1.2\%$ , not significant). C-FRAX values were even higher in patients with unfavourable disease course (young patients, penetrating disease type, more extensive disease) compared to bmd-FRAX regarding both major osteoporotic and hip fractures. In the study the fracture risk according to FRAX scores completed with DEXA were lower than clinical FRAX. Cut off values of both FRAX scores and their validation are needed to be determined in the future for optimal therapeutic decisions.

**Keywords:** bone mineral density, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, bone fracture

Magy Belorv Arch 2013; 66: 94–100.

**RÖVIDÍTÉSEK:** BMD: csontsűrűség (bone mineral density); bmd-FRAX: BMD-vel pontosított FRAX; CD: Crohn-betegség (Crohn's disease); DEXA: kettős energiájú röntgensugár elnyelődés (dual energy X-ray absorption); FRAX: Fracture Risk Assessment Tool; IBD: gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease); IRR: incidence rate ratio; k-FRAX: klinikai FRAX; PTH: parathormon; SD: standard deviáció; UC: colitis ulcerosa (ulcerative colitis)



A gyulladással járó bélbetegségeket (inflammatory bowel disease – IBD) gyakran kíséri a csontok csökkent ásványianyag-tartalma. Az osteoporosis gyakorisága 5–40%, osteopenia pedig a betegek 16–77%-ában mutatható ki IBD-ben.<sup>3,5</sup> Gyulladással járó bélbetegségben az átlagnépességhez képest fokozott a csigolya- és a csípőtáji törés kockázata (kockázati tényező: 1,74, 95% CI: 1,34–2,24, illetve 1,59, 95% CI: 1,27–2,00).<sup>1</sup> Az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium<sup>1</sup> és a Brit Gasztroenterológiai Társaság<sup>18</sup> ajánlásai az IBD-hez társult csontvesztés kivizsgálására, kezelésére és követésére majdnem tíz évesek. Az elmúlt időszakban számos vizsgálat eredményei alapján felmerült az útmutatások újragondolásának igénye.<sup>13</sup> A csontsűrűség mérését ezek az ajánlások csak bizonyos kockázati tényezők (korábbi csigolyatörés, posztmenopauza, 50 évesnél idősebb kor, tartós kortikoszteroid-kezelés, hypogonadizmus<sup>25</sup>) fennállásakor javasolják IBD-ben szenvedő betegek esetében. A kezelési stratégiát is a WHO diagnosztikus kritériumai és a posztmenopauzás vagy szenilis osteoporosisban szenvedő betegek kezelési tapasztalatai alapján alakították ki.

A WHO az osteoporosis és osteopenia meghatározásánál a 30 éves korban elért csúcscsonttömeghez viszonyított, standard deviációban kifejezett eltérést, vagyis a T-score-értéket veszi alapul.<sup>6</sup> Ezek alapján az osteoporosis a –2,5 alatti értékkel, az osteopeniát pedig a –1 és –2,5 közötti értékkel határozza meg. Az IBD-s betegek jelentős része azonban ennél a referenciakornál fiatalabb, a betegség megállapításakor leg többjük még nem érte el a csúcscsonttömeget.

További probléma, hogy az átlagnépesség és az IBD-s betegek törési kockázata azonos értékű csontsűrűség (bone mineral density, BMD) mellett is jelentősen eltér.<sup>24</sup> Bernstein és mtsai felmérésében az IBD-s betegek törési kockázata 40%-kal volt magasabb az átlagnépességénél.<sup>2</sup>

A csontsűrűség és a törési kockázat szoros összefüggésben vannak,<sup>16</sup> ugyanakkor az átlagnépességben a törések csaknem fele nem csökkent BMD-jű egyénekben fordul elő.<sup>21</sup> Gyulladással járó bélbetegségben a csökkent BMD önmagában csak közepes mértékben növeli a törési kockázatot.<sup>28,30</sup> Napjainkban a legszélesebb körben elfogadott és alkalmazott klinikai törési kockázat meghatározó eszköz a Kanis és mtsai által kifejlesztett FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) rendszer.<sup>11,12</sup> A FRAX bizonyos klinikai paraméterek (kor, nem, magasság, testsúly, dohányzási szokások, alkoholfogyasztás, előző törések, anyai törési anamnézis, szteroidhasználat, ismert másodlagos osteoporosis, társuló rheumatoid arthritis) alapján képes az egyén törési kockázatát meghatározni 10 évre előre. A FRAX-részi kockázatát meghatározni 10 évre előre, illetve 250 000 beemodell 60 000 beteg 5000 törésén, illetve 250 000 beemodell adatai alapján alakították ki, és a rendszer adatait 30 ország, köztük Magyarország népességére is validálták. A FRAX-rendszerben a törési rizikó becsüléséhez nem szükséges a BMD mérése, így kapjuk meg a klinikai törési rizikót (k-FRAX). A számítás azonban

kiegészíthető a combnyakon mért BMD-vel (bmd-FRAX). A rendszer két töréstípusra számol kockázatot: az úgynevezett major osteoporoticus törésekre (alkar, felkar, csípő, klinikai csigolyatörések), illetve külön a társadalmi-gazdasági szempontból legjelentősebb csípőtáji törésekre.

Mivel az IBD-ben szenvedőkre a csontanyagcsere-változásokkal kapcsolatos általános diagnosztikus definíciók és terápiás lépések csak jelentős fenntartással alkalmazhatók, nagy szükség lenne egy, a csonttörésnek, mint a csontvesztés végpontjának valószínűségét pontosan meghatározó egyszerű módszerre.<sup>14</sup> Erre alkalmas lehet a FRAX-rendszer.<sup>23</sup> Vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy a klinikai paramétereken alapuló k-FRAX hogyan viszonyul a BMD-vel kiegészített bmd-FRAX-hoz, vagyis hogy a FRAX-rendszerre alapuló kockázatfelmérés esetén releváns adat-e a BMD, el kell-e végezni minden esetben, vagy csak az ajánlások által meghatározott kockázati tényezők fennállása esetében.

## Betegek és módszerek

Vizsgálatunkba a klinikánk gasztroenterológiai szakrendelésén gondozott, összesen 163 IBD-s beteget vontuk be. A diagnózis felállítását megfigyelték a Lennard-Jones-kritériumoknak,<sup>15</sup> a betegség osztályozása pedig a montreali beosztásnak.<sup>17</sup> A beteget a járóbetegszakrendelésen, a megjelenés sorrendjében hívtuk meg a vizsgálatba, amelynek protokollját a helyi etikai bizottságok korábban elfogadták, és amelybe a betegek írásban beleegyeztek.

Kérdőív segítségével felmértük a betegek csontanyagcsereére és kezelésére vonatkozó anamnézisének. Az életmódra vonatkozó adatokat szintén rögzítettük. A felszívódási zavar mértékét a Malnutrition Universal Screening Tool segítségével becsültük meg.<sup>7</sup> A csontsűrűség meghatározását kettős röntgensugár abszorpciometriával (dual X-ray absorptiometry, DEXA) végeztük. A denzitometriát a lumbalis 2–4. csigolyán, a bal combnyakon és a radiuson végeztük el. A mérésekhez a Hologic QDR 4500C denzitometriás készüléket használtuk (Hologic, Waltham, MA, USA). A Z-score értékét az egészséges kontrollokhoz nemre és életkorra korrigált eltérés standard deviációjának (SD) többszöröseként adtuk meg. A T-score értékét az egészséges kontrollokhoz viszonyítva, nemre korrigált SD-értékekben adtuk meg. A WHO-nak megfelelően osteopeniaként definiáltuk a –1 és –2,5 közé eső T-score-ral rendelkező, és osteoporosisosnak a –2,5-nél kisebb és normálnak a –1-nél nagyobb T-score-ú beteget, függetlenül attól, hogy az értéket a gerinc vagy a combnyak mérésekor kaptuk.

A betegek törési rizikóját a Magyarországra validált on-line FRAX-kalkulátor (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) segítségével határoztuk meg a combnyak-BMD-vel és BMD nélkül, és a kapott adatokat összevetettük.

A kumulatív szteroidadag számításakor a betegség-lefolyás alatti indukciós szteroidkezelések átlagos, és az utolsó 3 évben történt indukciós kezelések pontos számát vettük alapul. Pontos kórtörténeti adatok esetén a dokumentáció alapján kalkulált értékkel, hiányos adatok esetén az irányelveknek megfelelő indukciós és leépítési sémával (0,75 mg/testsúlykilogramm prednisononekvivalens szteroidértékkel kezdve és 5 mg/hét csökkentéssel) számoltunk.

A fizikai aktivitást a betegek bevallása alapján négyes skálán határoztuk meg inaktívtól a sportolóiig (0–3).

A csontanyagcsere eltéréseinek vizsgálatára a betegek véréből a rutin laboratóriumi vizsgálaton kívül kalcium- (Ca), parathormon- (PTH) és pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH) vizsgálatot végeztünk.

Az adatok statisztikai elemzése az SPSS 17.00 programmal készült. Egy- és kétmintás t-próba és Pearson-féle korrelációs számításokat végeztünk. Az eredményeket átlag  $\pm$  SD formában adtuk meg.

## Eredmények

Vizsgálatunkba 125 CD és 38 UC beteget vontunk be, 6 betegnek volt nem meghatározható típusú gyulladós bélbetegsége. Közülük 84 volt nő és 85 férfi. A betegek átlagos életkora  $35,8 \pm 12,0$  év volt, közülük 43 (25,2%) volt 40 év feletti. A menopauzás nők száma 15 (8,8%) volt.

A betegség kezdetétől eltelt idő átlagosan  $8,3 \pm 7,0$  év volt, amelyből a klinikai adatok alapján átlagosan  $23,4 \pm 27,7$  hónapon át volt a betegség aktív szakaszban. A betegek átlagos BMI-értéke  $23,0 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup> volt.

A lumbalis csigolya T-score alapján a betegek 35%-a osteopeniás, 13%-a osteoporosisos volt. A femurnyaikon számított T-score szerint a betegek 34%-a volt osteopeniás, viszont csak 4%-uk volt osteoporosisos. A radiuson csak 16%-ban találtunk osteopeniát és 5%-ban osteoporosist. Az átlagos T-score-érték a lumbalis gerincen szignifikánsan alacsonyabbnak mutatkozott, mint a femur T-score-érték ( $-1,069 \pm 1,173$  vs.  $-0,749 \pm 1,127$ ,  $p < 0,05$ ).

1. táblázat. Korcsoportonkénti k-FRAX- és bmd-FRAX-értékek

Törés típusa	40 év felett		40 év alatt	
	Major	Csípőtáji	Major	Csípőtáji
k-FRAX	$4,8 \pm 3,1$	$1,3 \pm 1,6$	$1,8 \pm 1,0$	$0,4 \pm 0,4$
bmd-FRAX	$3,7 \pm 2,4$	$0,8 \pm 1,3$	$1,4 \pm 0,8$	$0,3 \pm 0,6$
Szignifikancia	NS	NS	$<0,01$	$<0,05$

Csonttörést a betegek 30%-a szenvedett el, 6%-uk többször is. Leggyakrabban a végtagok sérültek.

Az összes beteg adatát vizsgálva a major csonttörésekre vonatkozó k-FRAX-értékek szignifikánsan nagyobb törési kockázatot mutattak, mint a bmd-FRAX-értékek ( $2,9 \pm 3,2\%$  vs.  $2,3 \pm 2,4\%$ ;  $p < 0,01$ ). Hasonló tendencia volt megfigyelhető a csípőtáji törésekre vonatkozó kockázat számításakor [ $0,7 \pm 1,3\%$  vs.  $0,5 \pm 1,2\%$ , nem szignifikáns (NS)]. A betegeket alcsoportokra osztva a 40 év felettekben ez a különbség eltűnt, azonban a 40 évnél fiatalabbakban a major csonttörésekre és a csípőtáji törésekre vonatkozó k-FRAX is szignifikánsan nagyobb volt, mint a csontsűrűséget is figyelembe vevő bmd-FRAX (1. táblázat).

Az IBD két típusában a számított FRAX-értékek hasonlóak voltak. Az ún. major (alkar, felkar, csípő, csigolya) törésekre vonatkozó k-FRAX  $3,0 \pm 3,4\%$  és  $2,4 \pm 2,2\%$  (NS) volt CD és UC betegekben, míg a bmd-FRAX  $2,3 \pm 2,6\%$  és  $1,8 \pm 1,5\%$ -nak bizonyult (NS) ugyanezekben a betegcsoportokban. Ehhez hasonlóan nem volt különbség a csípőtörés kockázatában sem [k-FRAX: CD:  $0,7 \pm 1,3\%$ , ill.  $0,5 \pm 1,3\%$  (NS), bmd-FRAX:  $0,5 \pm 1,2\%$  és  $0,3 \pm 0,7\%$  (NS) CD és UC betegekben]. Ha itt is figyelembe vettük a kort, azt tapasztaltuk, hogy míg UC betegekben kevésbé különbözik a k- és a bmd-FRAX, addig CD betegekben 40 éves kor alatt szignifikánsan több törést jósol a csupán klinikai paramétereket használó k-FRAX (2. táblázat).

További alcsoport-elemzéseket végezve azt tapasztaltuk, hogy a penetráló típusú CD-ben szenvedő betegekben szintén alacsonyabb volt a számolt törési rizikó BMD-vizsgálattal kiegészítve (3. táblázat). Colitis ul-

2. táblázat. Törési kockázati mutatók korcsoportok és betegségtípusok szerint

Betegek kora	Törési kockázat	40 év felett		40 év alatt	
		Major törések	Csípőtáji törések	Major törések	Csípőtáji törések
CD	bmd-FRAX	$5,46 \pm 4,34$	$1,92 \pm 2,64$	$1,47 \pm 0,87$	$0,33 \pm 0,62$
	k-FRAX	$5,84 \pm 4,15$	$1,58 \pm 1,70$	$1,84 \pm 0,96$	$0,37 \pm 0,39$
	szignifikancia	NS	NS	$<0,01$	$<0,05$
UC	bmd-FRAX	$4,21 \pm 2,74$	$0,77 \pm 0,97$	$1,22 \pm 0,74$	$0,18 \pm 0,41$
	k-FRAX	$5,29 \pm 3,87$	$1,32 \pm 1,87$	$1,70 \pm 1,23$	$0,33 \pm 0,54$
	Szignifikancia	NS	NS	NS	NS

3. táblázat. A betegség természete szerinti k-FRAX- és bmd-FRAX-értékek

CD	Luminális		Stenotizáló		Penetráló	
	Major törések	Csípőtáji törések	Major törések	Csípőtáji törések	Major törések	Csípőtáji törések
k-FRAX	2,23 ± 1,91	0,42 ± 0,55	3,45 ± 1,75	1,03 ± 0,58	2,91 ± 3,31	0,81 ± 1,47
bmd-FRAX	2,01 ± 2,04	0,58 ± 1,24	2,43 ± 1,01	0,63 ± 0,29	1,79 ± 2,00	0,27 ± 0,58
Szignifikancia	NS	NS	NS	NS	<0,05	<0,05

4. táblázat. A törési kockázat a colitis ulcerosa kiterjedtségének függvényében

Törési kockázat	Distalis colitis		Bal oldali colitis		Pancolitis	
	Major törések	Csípőtáji törések	Major törések	Csípőtáji törések	Major törések	Csípőtáji törések
k-FRAX	5,36 ± 4,94	1,96 ± 3,08	1,18 ± 0,22	0,08 ± 0,05	2,39 ± 2,21	0,43 ± 0,49
bmd-FRAX	3,30 ± 2,87	0,66 ± 1,26	0,88 ± 0,22	0,03 ± 0,05	1,87 ± 1,87	0,03 ± 0,53
Szignifikancia	NS	NS	NS	NS	<0,05	<0,05

cerosában a kiterjedtség (rectalis, bal oldali vagy pancolitis) befolyásolta a törési kockázatot (4. táblázat).

Alcsoportok elemzése tekintetében az aktuális szteroidhasználatra és testtömegindexre vonatkozóan sem végeztünk külön számításokat, mivel a FRAX-rendszer tartalmazza ezeket a paramétereket.

Három hónapot meghaladó szteroidkezelésben a betegek 64%-a, egy éven túl tartó szteroidkezelésben pedig 18%-uk részesült. A betegek átlagosan életükben összesen  $9624 \pm 17\,076$  mg prednisonon dózisnak megfelelő szisztémás szteroidot kaptak. A kumulatív szteroiddózis egyik IBD típusban sem függött össze sem a k-FRAX (CD:  $r = 0,08$ , UC:  $r = 0,009$ ), sem a bmd-FRAX (CD:  $r = -0,25$ , UC:  $r = 0,19$ ) értékével.

A betegek átlagos kalciumfogyasztása  $1144,8 \pm 558,8$  mg/nap volt. A Malnutrition Universal Screening Tool alapján végzett becslés szerint a betegek 55%-ának nem volt vagy csak enyhe felszívódási zavara volt, 31%-uknak közepes, 13%-uknak pedig súlyos felszívódási zavara volt.

A betegek 71%-a nem dohányzott, 17%-a kevesebb mint 10 szálát, 11%-uk 10–20 szálát, csupán 1 beteg szívott több mint 20 szálát naponta.

Nem tapasztaltunk összefüggést a FRAX-pontszámok és a kalciumbevitel, a fizikai aktivitás, a betegek dohányzási szokásai, a betegség lokalizációja, súlyossága és időtartama között.

## Megbeszélés

Gyulladásos bélbetegségben számos olyan tényező játszhat szerepet a csökkent csontsűrűség kialakításában, amelyek az átlagnépességben nem fordulnak elő. Az átlagnépességben is fokozott kockázatot jelentő (alultápláltság, a csúcscsonttömeg elmaradása az átlag-

tól, az inaktivitás) mellett IBD-ben a gyulladáshoz vezető tényezők közvetlen vagy közvetett csontvesztésre, és a hypogonadizmus is hajlamosít korai csontvesztésre. A nemzeti és nemzetközi útmutatások azonban csak a betegek egy részének javasolnak csontsűrűségmérést a diagnózis felállításakor. Így például az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium<sup>1</sup> és a Brit Gasztroenterológiai Társaság<sup>18</sup> csak bizonyos kockázati tényezők esetében (posztmenopauza, 50 évnél idősebb, több mint 3 hónapon át kortikoszteroid-kezelésben részesülő, korábban csonttörést szenvedett, csökkent nemi működés) javasolja a DEXA-vizsgálat elvégzését. Ugyanakkor a csaknem évtizedes ajánlások a kezelési elveket – a betegség-specifikus klinikai vizsgálatok hiányában – nem határozzák meg pontosan. Emiatt az IBD-hez kapcsolt csontvesztésre vonatkozó diagnosztikus és terápiás ajánlások érvényessége megkérdőjelezhető, tekintettel arra, hogy a bennük alkalmazott algoritmusok mind a posztmenopauzás csontvesztéssel szerzett diagnosztikus, illetve terápiás tapasztalatokon és eredményeken alapszanak.

A csontvesztés folyamatának végpontjaként a csonttörést jelölhetjük meg, amely mind az egyén, mind az egészségügyi ellátórendszer és a társadalom számára is jelentős terhet jelent. Az átlagnépességben a csonttörések egyik legjobb előrejelzője a DEXA-vizsgálat alapján számított csontsűrűség. A DEXA-val mért BMD széles körben elfogadott és számos tanulmányban igazolt alappillére az osteoporosis diagnózisának. A törési kockázat kétszeresére nő, ha BMD egy standard deviációval csökken. Ez a növekedés függ a mérés típusától és a mért régiótól. Annak ellenére, hogy a DEXA fajlagossága meghaladja a 85%-ot, érzékenysége alacsony, és a törések 50%-ában nem segít a törések megújulásában, hiszen a törések fele nem ala-

cseny denzitásértékek mellett alakul ki. Ugyanakkor a megegyező mértékű T-score-csökkenés más törési kockázattal jár a különböző életkorokban. Az IBD-hez kapcsolódó alacsony csonttömeg klinikai jelentőségét az adja, hogy a csigolyatörések egyharmada tünetmentes betegekben alakul ki, és a tünetet okozó törések egyharmadát 30 évesnél fiatalabb betegek szenvedték el.<sup>22</sup> Egy 224 Crohn-beteget vizsgáló felmérésben a betegek 36%-ának volt normális a BMD-értéke, 51%-ban osteopeniát és 13%-ban csonttrikulást regisztráltak.<sup>20</sup> Ugyanez a tanulmány igazolta, hogy csigolyatörések azonos gyakorisággal fordulnak elő alacsony és normális BMD-értékű betegekben, függetlenül a kortikoszteroidok használatától.

A csonttörés valódi kockázatát elvileg a DEXA-val mért csökkent BMD és az egyéb csonttörési kockázati tényezők együttes értékelésével lehet felmérni. Ezen faktorokat összegyűjtve alakították ki a FRAX-ot, amely figyelembe veszi a BMD-t is, de BMD nélkül, csupán a klinikai paraméterek figyelembevételével is jó hatékonysággal jelzi előre a csonttöréseket. Ez azonban felveti azt a kérdést, hogy milyen esetekben érdemes DEXA-vizsgálattal kiegészíteni a klinikai kockázatbecslést (k-FRAX). A k-FRAX használatával ugyanakkor nem csökken a BMD-mérés jelentősége, mert annak a követésben és a kezelés eredményességének ellenőrzésében továbbra is vezető szerepe van.

A nem posztmenopauzális osteoporosisban szenvedő, de csonttrikulással szövődő egyéb betegségekben szenvedők kezelésének még mindig a DEXA-mérések és azok korra vonatkoztatott átlagértéktől való eltérése jelenti az alapját. Az egyéb kockázati tényezők jelentőségének mérlegelését a kezelőorvosra bizzák. Ennek következtében egy olyan célcsoport (például gyerekek) nem kap egységes és biztos alapokon nyugvó kezelést, amelynél a későbbi csonttörés kockázata nagyobb jelentőségű.

Habár a FRAX-rendszer 2008 óta elérhető, csak néhány tanulmány készült IBD-ben szenvedő betegekkel annak felmérésére, hogy hogyan lehetne beilleszteni a mindennapi gyakorlatba.

Vizsgálatunkban a klinikai paramétereket figyelembe vevő k-FRAX-értékek szignifikánsan nagyobb törési kockázatot mutattak, mint a denzitásmérést is beszámító bmd-FRAX. A két érték között főleg a 40 évesnél fiatalabb betegekben volt jelentős a különbség. Nem volt különbség CD-ben vagy UC-ban szenvedő betegek FRAX-értékei között.

Goodhand és mtsai<sup>8</sup> 2010-ben vizsgálták, hogy a k-FRAX-meghatározásnak van-e jelentősége a DEXA-vizsgálatra szoruló (közepes törési kockázatú) vagy a kezelésre szoruló (nagy törési kockázatú) betegek kiválasztásában. Eredményeik szerint a k-FRAX egyedüli alkalmazásával is eredményesen meg lehet határozni a törési kockázatot – csökkentve ezzel a felesleges DEXA-vizsgálatok számát. A brit csoport munkájában a k-FRAX- és a bmd-FRAX-értékeket nem vették össze.

Terzoudis és mtsai<sup>27</sup> a klinikai paraméterek felhasználásával 7,1%-os, míg a BMD beszámításával szignifikánsan alacsonyabb (6,2%) 10 éves törési kockázatot mértek IBD-ben szenvedő betegekben. Azt a következtetést vonták le, hogy a csupán a klinikai paramétereket figyelembe vevő kockázatbecslés túlzó, és eredményeik alapján a bmd-FRAX mérését javasolták a klinikai gyakorlatban – bár a törések vonatkozásában semmilyen vizsgálatot nem folytattak.

A major osteoporoticus és csípőtörések kockázatának visszatekintő elemzését végezte el egy kanadai munkacsoport is<sup>26</sup> a k-FRAX, bmd-FRAX, illetve a major és csípőtörések vizsgálatával. A k-FRAX alkalmazása során az IBD ténye nem bizonyult független kockázati tényezőnek a major osteoporoticus törések tekintetében (HR: 1,15, 95% CI: 0,85–1,55), de megfelelő érzékenységgel megjósolta a csípőtörések kockázatát (HR 2,10, 95% CI 1,23–3,57).

Jelen vizsgálataink eredménye megerősíti, hogy a k-FRAX-érték nagyobb törési kockázatot jósol a bmd-FRAX-nál. Azokban az esetekben is nagyobb törési kockázatot jósol a klinikai kockázatbecslés, amikor a rosszabb prognózisú (fiatalabb, sipolyozó, nagyobb kiterjedésű) alapbetegség súlyosabb csontvesztést sejtet.

A pusztán klinikai és a DEXA-val kiegészített mutatók jelentős eltérése arra utalhat, hogy a klinikai paramétereket IBD-s betegcsoportban fokozottan figyelembe kell vennünk, legyen bármilyen is a beteg DEXA-értéke. Ennek magyarázata lehet az, hogy a DEXA-eredmény a denzitáson kívül a csontminőség változására nem ad útmutatást, és elképzelhető, hogy az ásványianyag-vesztésén kívül egyéb csontminőségi változásoknak – amelyek összefügghetnek az alapbetegség kórtanával – nagyobb szerepe lehet a csonttörésekben, mint azt idáig gondoltuk. A rosszabb lefolyású betegségekben zajló agresszívebb gyulladáshoz vezető folyamatok bizonyosan eltérő mértékben károsítják a csontszövetet, mint ahogyan az a kedvezőbb kórjóslatú betegségek esetében zajlik.

Az irodalmi adatok egyelőre nem határozták meg a k-FRAX és bmd-FRAX törésekre vonatkoztatott határértékét, érzékenységét és fajlagosságát. Az ilyen mérésekhez több beteg adatának feldolgozása szükséges. Ugyanakkor meghatározott k-FRAX határérték felett a kezelést el kell kezdenünk, a hatékonyság elbírálásához a kezelés előtti DEXA-mérés eredményére is szükség lesz. Legpontosabb eredményt akkor kapnánk, ha prospektív vizsgálatban meghatároznánk a betegek k-FRAX- és bmd-FRAX-értékét, majd 10 éves követési idő után a tünetmentes csigolyatörések radiológiai szűrésével és pontos kumulatív szteroidhasználati adatokkal számolhatnánk.

Annak ellenére, hogy a FRAX hasznos eszköz a csontvesztéssel járó betegségek törési kockázatának megítélésében, ennek a módszernek is vannak hiányosságai.<sup>32</sup> Nem veszi figyelembe, hogy a törések nagy százaléka valamilyen esés következtében jön létre, illetve nem számol a csigolyatáji törésekkel – csak a

combnyak-BMD-t veszi számításba. Az IBD-hez társult csökkent csontsűrűség ezzel szemben leginkább a csigolya csontállományát érinti, gyakrabban fordul elő a csigolyák törése.<sup>29, 30</sup> A k-FRAX nem veszi figyelembe az antiporoticus kezelést, annak hatékonysága csak a DEXA-val megítélhető. A szteroid használatának, mint kockázati tényezőnek az értékelése leegyszerűsített, hiszen sem a dózist, sem az időtartamot nem veszi figyelembe a rendszer. Hasonló a helyzet a dohányzás és az alkoholfogyasztás esetén.

A FRAX egyik fontos eleme a BMI. Betegeink tizenhét százaléka sovány volt, két beteg BMI-je pedig nem érte el a 16 kg/m<sup>2</sup>-t. A fiatal IBD-s betegek testtömegindexe (BMI) – ami a csúcscsonttömeg elérését jelentősen befolyásolja – általában elmarad az egészséges népességben mérhető BMI-től.<sup>10, 19</sup> A normális népességben ez a paraméter többnyire állandó, IBD-s betegekben viszont a betegség aktivitásától függően a testtömeg változik, és igen nagy különbségek adódhatnak, így könnyen belátható, hogy a FRAX-ot remisszió idején érdemes meghatározni.

A terápiában használt kortikoszteroidok fontos szerepet játszanak az osteoporosis kialakulásában. A hosszú távon kortikoszteroid-kezelésben részesülők mintegy felében alakul ki osteoporosis. A nagy betegcsoportot vizsgáló tanulmányok eredményei alapján a CD-s betegek 43%-a, míg a CU-s betegek 34%-a részesül szteroidkezelésben.<sup>2</sup> Vizsgálatunkban három hónapot meghaladó szteroidkezelésben a betegek 64%-a részesült, 18%-uk pedig több mint egy évig kapta. A glükokortikoidok által okozott osteoporosisra jellemző, hogy azonos denzitásértékek mellett a csontok törési kockázata kifejezettebb, mint más etiológiájú osteoporosis esetén. A glükokortikoidok közvetett és közvetlen módon is befolyásolják a csontanyagcserét.<sup>9, 31</sup> Ezen hatások nemcsak a szisztémásan, hanem a lokálisan alkalmazott szteroidoknál (budesonid) is megfigyelhetők.<sup>4</sup>

Egyelőre nem tudjuk, hogy a k-FRAX- és a bmd-FRAX-alapú kockázati besorolás mentén kezelt betegek törési kockázata hosszú távon valóban eltérő-e, és ezek esetleg különböznek-e a BMD-mérésen és T-score-számításon alapuló kezelési stratégiák törésmegelőző hatékonyságától. Ennek megállapítására hosszú távú, prospektív vizsgálatokra lenne szükség. Fiatal betegekben a k-FRAX-alapú terápia a felesleges kezelések kockázatát, míg a bmd-FRAX alapján tervezett kezelések a szükséges kezelés elmulasztásának kockázatát hordozza. Tekintettel arra, hogy IBD-s betegek körében a BMD és a törési kockázat gyengébb összefüggést mutat, mint az átlagnépességben, a jövőben bizonyosan szükség lesz pontosabb kockázatfelmérő módszerekre.

## Következtetés

Az IBD-s betegek csontanyagcsere-vizsgálatakor – eltérően az átlagnépességben követett gyakorlattól – az általános és betegség-specifikus kockázati tényezőket

egyenként érdemes figyelembe venni a diagnosztikai eljárások és az ezen alapuló kezelések tervezése előtt. Az internetalapú FRAX könnyen hozzáférhető, ingyenes, használata egyszerű és gyors, ezért a hátrányai ellenére is hasznos segítség lehet a mindennapi gyakorlatban annak eldöntésére, szükség van-e a beteg gyógyszeres kezelésére.

A k-FRAX-érték a rossz prognózisú betegekben is emelkedettebb, mint a bmd-FRAX-érték, ami arra utal, hogy az ásványianyag-tartalom jelentősége a csonttörések viszonylatában kisebb, mint más, valószínűleg a gyulladással összefüggő, esetlegesen közös kórtani tényezőké.

A kezelést indokoltá tévő k-FRAX-értéket még nem határozták meg ebben a betegcsoportban, a kezelés megkezdésekor azonban mindenképpen indokolt a DEXA-mérés elvégzése.

## Irodalom

1. **Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS:** AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; **124:** 795-841.
2. **Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al:** The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med United States* 2000; **133:** 795-799.
3. **Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, et al:** Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; **40:** 228-233.
4. **Cino M, Greenberg GR:** Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; **97:** 915-921.
5. **Dinca M, Fries W, Luisetto G, et al:** Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology* 1999; **94:** 1292-1297.
6. **Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al:** Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; **11:** 707-730.
7. **Godfrey K:** Implementation of the Malnutrition Universal Screening Tool. *Nursing times* 2004; **100:** 61.
8. **Goodhand JR, Kamperidis N, Nguyen H, et al:** Application of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) to predict need for DEXA scanning and treatment in patients with inflammatory bowel disease at risk of osteoporosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011; **33:** 551-558.
9. **Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, et al:** Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med United States*, 2005; **165:** 1293-1297.
10. **Issenman RM:** Bone mineral metabolism in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; **5:** 192-199.
11. **Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al:** FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008; **19:** 385-397.
12. **Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al:** The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporosis*

- international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2007; **18**: 1033-1046.
13. **Kornbluth A, Hayes M, Feldman S, et al**: Do guidelines matter? Implementation of the ACG and AGA osteoporosis screening guidelines in inflammatory bowel disease (IBD) patients who meet the guidelines' criteria. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1546-1550.
  14. **Lakatos PBA, Czerwinski E, Dimai HP, Hans D, Holzer G, Lorenc RS, Palicka V, Obermayer-Pietsch B, Stepan J, Takács I, Resch H; Members of the "3rd Summit on Osteoporosis Central and Eastern Europe (CEE)"**: New considerations on the management of osteoporosis in Central and Eastern Europe (CEE): summary of the "3rd Summit on Osteoporosis-CEE", November 2009, Budapest, Hungary. *Arch Osteoporos* 2011; **6**: 1-23.
  15. **Lennard-Jones JE**: Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; **170**: 2-6; discussion 16-19.
  16. **Marshall D, Johnell O, Wedel H**: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; **312**: 1254-1259.
  17. **Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al**: The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; **55**: 749-753.
  18. **Scott EM, Gaywood I, Scott BB**: Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000; **46 Suppl 1**: i1-8.
  19. **Semeao EJ, Jawad AF, Stouffer NO, et al**: Risk factors for low bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *J Pediatr United States*, 1999; **135**: 593-600.
  20. **Siffledeen JS, Siminoski K, Jen H, et al**: Vertebral fractures and role of low bone mineral density in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**: 721-728.
  21. **Siris ES, Breneman SK, Barrett-Connor E, et al**: The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2006; **17**: 565-574.
  22. **Stockbrugger RW, Schoon EJ, Bollani S, et al**: Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16**: 1519-1527.
  23. **Szathmári M**: Evaluation of fracture risk in osteoporosis. *Orv Hetil* 2011; **152**: 1304-1311.
  24. **Szathmári M, Prónai L, Tulassay Z**: Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998; **93**: 848-849.
  25. **Szathmári M, Vásárhelyi B, Treszl A, Tulassay T, Tulassay Z**: Association of dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone deficiency with bone turnover in men with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2002; **17**: 63-66.
  26. **Targownik LE, Bernstein CN, Nugent Z, et al**: Inflammatory bowel disease and the risk of fracture after controlling for FRAX. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2012.
  27. **Terzoudis S, Zavos C, Damilakis J, et al**: Increased Fracture Risk Assessed by Fracture Risk Assessment Tool in Greek Patients with Crohn's Disease. *Digestive diseases and sciences* 2012.
  28. **van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, et al**: Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003; **125**: 1591-1597.
  29. **Vestergaard P, Mosekilde L**: Fracture risk in patients with coeliac disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *American journal of epidemiology* 2002; **156**: 1-10.
  30. **Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, et al**: Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000; **46**: 176-181.
  31. **Walther F, Fusch C, Radke M, et al**: Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr United States*, 2006; **43**: 42-51.
  32. **Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS**: FRAX facts. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2009; **24**: 975-979.

Levelezési cím: Csontos Ágnes Anna  
 Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.  
 Tel.: +36 (30) 475-3051  
 E-mail: csontosagnesanna@gmail.com

# A MÁJCIRRHOZOSISOS BETEGEK KEZELÉSE PRE- ÉS PROBIOTIKUMMAL, VALAMINT L-ARGININ-TARTALMÚ KÉSZÍTMÉNNYEL

Dr. Szircsák Erzsébet

Ungvári Nemzeti Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Tanszék, Ukrajna, Kárpátalja

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A májcirrrosisban szenvedő betegekben a baktériumok túlzott szaporodása a bélben endotheldiszfunkcióhoz és ennek következtében portalis encephalopathiához vezethet. A száznegyvennyolc májcirrrosisos betegben végzett vizsgálat adatai igazolják, hogy a prebiotikumot, probiotikumot és L-arginint tartalmazó készítményekkel történő kezelés hatékonyan csökkenti a dysbacteriosist és az endotheldiszfunkciót, ezáltal a portalis encephalopathia súlyosságát.

**Kulcsszavak:** májcirrrosis, portalis encephalopathia, dysbacteriosis, endotheldiszfunkció, komplex kezelés

**Szircsák E: THE TREATMENT OPTIONS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS USING PRE- AND PROBIOTIC AND L-ARGININE PREPARATIONS**

**SUMMARY:** The patients in liver cirrhosis are prone to excessive proliferation of bacteria in the intestine, which leads to endothelial dysfunction, and thereby, to portal encephalopathy. At 148 patients with liver cirrhosis conducted studies demonstrate that complex treatment with prebiotic, probiotic and L-arginine medical preparations reduces the dysbacteriosis, endothelial dysfunction, and thereby, the severity of symptoms of portal encephalopathy.

**Keywords:** liver cirrhosis, portal encephalopathy, dysbiosis, endothelial dysfunction, complex treatment

Magy Belorv Arch 2013; 66: 101–107.

A májcirrrosis egyik leggyakoribb szövődménye a portalis encephalopathia.<sup>2</sup> Akut vagy krónikus májbetegségek következtében a rendellenes májműködés és portoszisztémás söntök útján a bélrendszer felől a portalis hálózatba kerülő, részben a táplálékból származó, részben a vastagbél baktériumai által termelt toxikus anyagok elkerülik a májat, ahol ezeknek a lebontására kellene, hogy sor kerüljön, és a kollaterálisokon keresztül közvetlenül a nagy vércsőbe kerülnek. Többek között a vér ammóniaszintje toxikus méreteket ölt. A fokozott ammóniaszintézis egyik legfontosabb oka a bél megváltozott baktériumflórája.<sup>2, 6, 7</sup> Az ammónia könnyedén áthatol a vér-agy gáton, csökkenti a neuronokban az adenzin-trifoszfát képződését és felhasználását, serkenti az aromás aminosavak (fenil-alanin, tirozin, triptofán) intracelluláris szállítását, növeli a gamma-amino-vajsav termelését.

A bél mikroflórájának minőségi és mennyiségi változásai hozzájárulnak az ott végbemenő erjedési és rothadási folyamatokhoz, ami endotoxinaemiát és a portalis encephalopathia klinikai tüneteinek súlyosbodását okozza. A Gram-negatív baktériumok endotoxinja az érendothel sérülését idézi elő, különösen a nyelőcső és a gyomor varicosussá vált vénáit károsítják, ami növeli a vérzések gyakoriságát májcirrrosisban.<sup>4, 9</sup>

Az endotheliumban végbemenő változásoknak, amit endotheldiszfunkciónak neveznek, nagy szerepe lehet a portalis hipertonia kialakulásában. Az utóbbi években számos tanulmány jelent meg az endotheldiszfunkció és az érrendszeri megbetegedések (legfőképpen szív- és érrendszeri rendellenességek) összefüggéséről, azonban az endotheldiszfunkció és a krónikus májelváltozások összefüggése nem ismert pontosan. Köztudott, hogy az endothelium súlyát és számát tekintve a második helyen szerepel a máj szerkezetének felépítésében, ezáltal jelentős részét képezi a szervezet teljes endothelrendszerének. Ezen túlmenően, a máj nagymértékben befolyásolja az endothelium működését az L-arginin, a NO, az adenzin és az endotelin szintézise révén. Az erekben végbemenő folyamatok májcirrrosis esetén alapul szolgálhatnak a portalis hipertonia kialakulásához, ami halálos kimenetelű varixvérzésekben, hepatorenalis szindrómában, portalis encephalopathiában nyilvánulhat meg.<sup>5, 6</sup>

A súlyos májbetegségek következtében kialakuló portalis encephalopathia potenciálisan visszafordítható, összetett mentális és neuromuscularis folyamat, változatos neuropszichiátriai megnyilvánulásokkal és ezek széles klinikai spektrumával.<sup>1</sup> A portalis encephalopathia korai formáinak felismerése és megfelelő ke-

zelése hozzájárulhat a kevésbé súlyos szervi és mentális zavarok kialakulásához vagy azok megelőzéséhez májcirrhosisos betegekben, és ezáltal az életminőség javulásához vezet.

Vizsgálatunk célja a kombinált kezelések (L-arginin-tartalmú készítmény, pre- és probiotikum külön és együttesen) eredményességének összehasonlítása a bédysbacteriosis súlyosságának csökkentésére és az endotheldiszfunkció mutatóinak normalizálására a májcirrhosisos, portalis encephalopathiás betegekben.

## Betegek és módszerek

A vizsgálatban 148 beteg (81 férfi és 67 nő) vett részt, akiket az Ungvári Novák András Megyei Kórház gasztroenterológiai és sebészeti osztályán kezeltek. A betegek átlagos életkora  $54,7 \pm 5,1$  év volt. A kontroll csoportot 30 egészséges önkéntes egyén (az Ungvári Nemzeti Egyetem orvosi karának munkatársai, 16 férfi és 14 nő) alkotta. Átlagéletkoruk  $41,3 \pm 2,1$  év volt. Valamennyi vizsgálatot a betegek beleegyezésével és egyetértésével végeztük, a Helsinki Deklaráció 1975 és 2008-as értelmében.

A májcirrhosis diagnózisát a betegekben általános klinikai és laboratóriumi eredmények és képalkotó vizsgálatok alapján állítottuk fel. Minden betegnél endoszkópos vizsgálatot végeztünk, ennek során értékeltük a gyomor nyálkahártyájának kóros elváltozásait, a nyelőcső- és gyomorvaricositást, továbbá hasi ultrahangvizsgálatot végeztünk. A laboratóriumi vizsgálatok során az általános vérkép, a májenzimek, a véralvadási faktorok, a lipidprofil, az elektrolitok, az ammónia- és a fehérjeszint mérésére került sor.

A vizsgálatban részt vett betegeknél gyógyszeres kezelés előtt és után a következő vizsgálatokat végeztük el (a kezelés időtartama átlagosan 3-4 hét volt):

A májfunkciókat  $C^{13}$ -metacetin légzési teszt és laboreredmények értékein alapuló speciális tesztek [Forns, FibroIndex, FIB-4 (Fibrosis 4 Score, egyszerű formula 4 mutató alapján)], APRI (AST-to-Platelet Ratio Index), HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis), MDA (multivariate discriminant analysis), GUCI (Göteborg University Cirrhosis Index) segítségével térképeztük fel.

Az antitrombin (AT) III, D-dimer-, von Willebrand-faktor- (vWf) szinteket kromogénelemzéssel, Sysmex 500 és 560 típusú (Japán) készülékkel, Siemens reagensekkel határoztuk meg.

A vérszérumban ELISA-módszer alkalmazásával végeztük a következő vazoaktív anyagok kimutatását: endotelin-1 (ET-1) („Biomedica” tesztkészlet, Ausztria), 6-keto-prostaglandin  $F1\alpha$  (prostaglandin szint) és prosztaciklin (PG)  $F2\alpha$  (Enzo Life Sciences "VSM Diagnostics" tesztkészletek, USA).

A központi idegrendszer elváltozásait a következő tesztek segítségével értékeltük: MMSE teszt (Minimal State Examination) – a mentális állapotot röviden értékelő skála; önbecsülés skála (Ch. D. Spilberg

és Yu. L. Hanin) –, lehetővé teszi a saját szorongási szint meghatározását (reaktív szorongást, mint állapotot és állandó személyes szorongást); Beka-féle depresszió skála (BDI) – lehetővé teszi a betegek érzelmi állapotának meghatározását; „labirintus” teszt segítségével megállapítható a konstruktív apraxia lehetősége; „számösszekötő” teszt segítségével értékelhetőek a kognitív mozgások; „szimbólumszám” teszt segítségével a mozgás pontosságát és a sebességét értékelhetjük; a „számtömb” metódust a figyelem összpontosításának értékelésére használjuk; Mjunsterberg-teszt a megfigyelőképesség értékelésére; „számok összehangolása” metódus – célja az önkéntes figyelem értékelése; „számmemória” metódus – célja a rövid távú vizuális memória és annak pontosságának felmérése; „képmemória” metódus – célja a fantáziadús memória vizsgálása. A központi idegrendszer felmérésére EEG-vizsgálatot is végeztünk. A portalis encephalopathia súlyossági fokozatát a tesztek eredményeinek, az EEG-vizsgálat és a vérammóniaszint összegzése alapján állapítottuk meg.

Bakteriológiai vizsgálat alkalmazásával a bél mikroflórájának minőségi és mennyiségi kimutatására került sor a széklet tízszeres hígításának szabványos elektív táptalajokra történő leoltásával. A dysbacteriosis súlyosságát a bakteriológiai vizsgálat során agar, Saburo, Endo és 5%-os véres agar táptalajon tenyésztett mikroorganizmusok számát figyelembe véve állapítottuk meg.

Az endotheldiszfunkció kimutatását a Celermajer által javasolt módszer alkalmazásával végeztük, amely során az endothelfüggő (EFVD) és a nem endothelfüggő vasodilatációt (NEFVD) vizsgáltuk az arteria brachialisban. Az arteria brachialis átmérőjének 10%-nál nagyobb növekedését a próba során normális endothelfunkciónak értékeltük. A 10%-nál kisebb, vagy a próba elején kapott értékhez képest a BA átmérőjének szűkülését kóros elváltozásnak értékeltük.<sup>3</sup>

A megfigyelésben részt vevő betegek a következő kezelésben részesültek: fehérjeszegény diéta, L-arginint tartalmazó készítményt (Hepadif vagy Hepasoloneo), vízhajtók, májvédő szerek, vitaminkészítmények,  $\beta$ -receptor-blokkolók.

A bédysbacteriosis kezelése szerint a betegeket három csoportra osztottuk:

- az 1. csoport (n = 21) májcirrhosisos, portalis encephalopathiás betegeinél a bélflóra normalizálására csak prebiotikumot (laktulózt – Dufalakit) alkalmaztunk naponta 3-szor 20–30 ml mennyiségben szájon át;
- a 2. csoport (n = 65) betegei laktulózt nem kaptak. A vastagbélflóra korrekcióját a kombinált probiotikum Laciium (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Enterococcus faecium, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus salivarius) alkalmazá-



sával (Lacium 1 tasak kétszer naponta) végeztük;

- a 3. csoport (n = 62) betegeinél a vastagbélflóra normalizálására a kezelés során prebiotikum (laktulóz) és probiotikum (Lacium) együttes alkalmazásával került sor.

## Eredmények

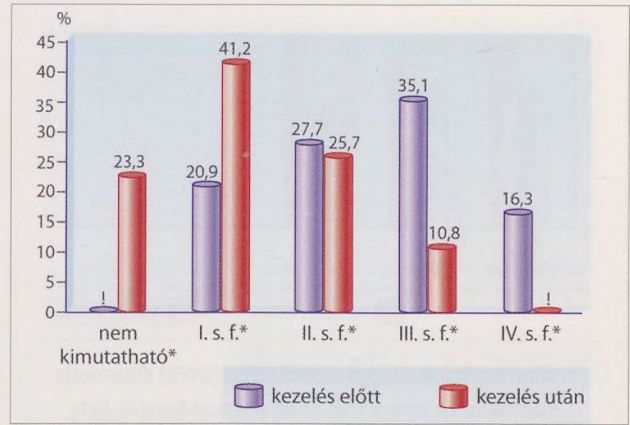
A Child-Pugh-féle osztályozás szerint a betegek 14,2%-ában A, 43,9%-ában B és 41,9%-ában C súlyosságú májcirrhosist diagnosztizáltunk.

A betegekben a neurológiai és érzelmi állapot ingadozását tapasztaltuk, ami csökkent memóriával és figyelem-összpontosítási zavarral, fejfájással, szédüléssel, ingerlékenységgel, időszakos apátiával, szorongással volt jellemezhető. Az EEG során a kezelés előtt a betegeknél csökkent számú, nem egységes  $\alpha$ -hullámokat és rendellenes delta- és theta-hullámokat regisztráltunk. A májcirrhosos betegek 100%-ában a kezelés megkezdése előtt a portalis encephalopathia különböző súlyossági fokozatát diagnosztizáltuk.

A terápia kedvezően befolyásolta a bél dysbacteriosist (1. ábra). A kezelés után egyik betegben sem volt IV. súlyossági fokozatú dysbacteriosis, holott kezelés előtt ez az arány 16,3%-os volt. Jelentősen csökkent a III. súlyossági fokozatú dysbacteriosisos betegek aránya is. A kezelés végén a betegek 22,3%-ában nem volt kimutatható bédysbacteriosis, a kezelés előtt ilyen beteg nem volt.

A terápia hatékonyságának értékelését a kezelési módok szerint a 1. táblázatban figyelhetjük meg.

A kezelés után legnagyobb arányban a 1. csoport betegeinek bakteriológiai vizsgálata során nem volt kimutatható dysbacteriosis, bár a kezelés előtt ebben a csoportban csak minimális (I. és II.) súlyossági fokozatú



1. ábra. A bédysbacteriosis súlyosságának változása májcirrhosos betegekben a kezelés hatására

s. f. súlyossági fokozat

\* p < 0,05 a kezelés előtti értékhez képest

tú dysbacteriosis volt. A legsúlyosabb dysbacteriosisos elváltozásokat a kezelés elkezdése előtt a 3. csoport betegeiben figyelhettünk meg, ugyanakkor a kezelés után a 3. csoport eredményei mutatták a legkifejezettebb pozitív dinamikát: IV. s. f. dysbacteriosis nem volt kimutatható egyetlen betegben sem és 48,3%-kal csökkent a III. s. f. dysbacteriosis (p < 0,01) aránya. Ezzel párhuzamosan a 3. csoportnál megfigyelhettük a II. és I. s. f. dysbacteriosis gyakoriságának növekedését (11,3%, 35,5%-kal).

A 2. csoport betegeinél szintén tapasztaltunk pozitív változásokat, de kevésbé szembetűnő, mint a 3. csoportnál. A 2. csoportban a III. s. f. dysbacteriosis

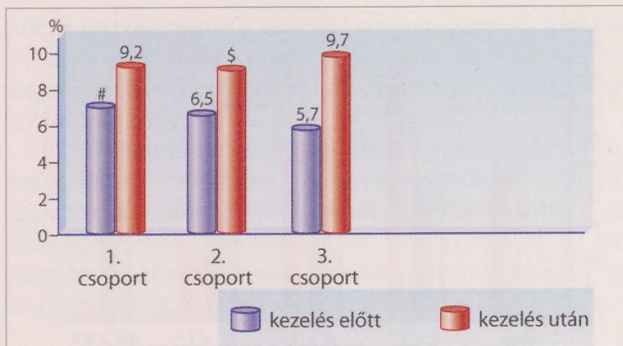
1. táblázat. A bédysbacteriosis súlyosságának változása kezelés előtt és után májcirrhosos betegeknél

A dysbacteriosis súlyossági fokozatai	Májcirrhosos betegek					
	1. csoport (n = 21)		2. csoport (n = 65)		3. csoport (n = 62)	
	kezelés előtt	kezelés után	kezelés előtt	kezelés után	kezelés előtt	kezelés után
Nem kimutatható	-	9 (42,8%)**	-	5 (7,7%)	-	19 (30,6%)**
I. s. f.	17 (81,0%)	11 (52,4%)*	14 (21,5%)	28 (43,1%)*	-	22 (35,5%)**
II. s. f.	4 (19,0%)	1 (4,8%)	27 (41,5%)	20 (30,7%)*	10 (16,1%)	17 (27,4%)*
III. s. f.	-	-	18 (27,7%)	12 (18,5%)*	34 (54,8%)	4 (6,5%)**
IV. s. f.	-	-	6 (9,3%)	-	18 (29,1%)	-

\* p < 0,05,

\*\* p < 0,01 a kezelés előtti értékhez képest

s. f.: súlyossági fokozat



2. ábra. Az endothelfüggő vasodilatatio (ENVD) dinamikája májcirrhosisos betegeknél az alkalmazott kezelés alatt

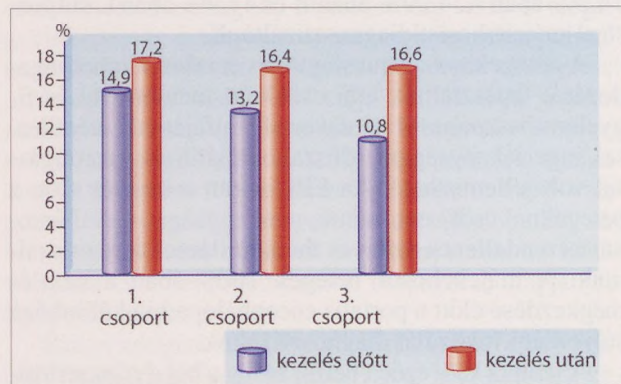
\*  $p < 0,05$  a kezelés előtti értékhez képest

csupán 9,2%-kal csökkent és az I. s. f. dysbacteriosis gyakorisága csupán 21,6%-kal nőtt ( $p < 0,05$ ).

A dysbacteriosis elváltozások változásának pozitív dinamikájával vagy sok esetben normalizálásával párhuzamosan az endotheldiszfunkció mutatói is kedvezően alakultak a kezelés során (2. ábra).

A kontroll csoportnál az EFVD kimutatása során  $13,9 \pm 3,1\%$ -os értéket állapítottunk meg, míg a vizsgálatban részt vevő májcirrhosisos betegek értékei kezelés előtt nem haladták meg átlagosan a  $6,5 \pm 3,3\%$ -ot. A kezelés után az 1. csoport betegeiben az EFVD, bár statisztikailag nem szignifikánsan, de tendenciájában nőtt. Statisztikailag is szignifikáns, pozitív változást a 3. csoport betegeiben tapasztalhattuk, ahol az EFVD  $4,0 \pm 0,2\%$ -kal nőtt a kezelés előtt mért adatokhoz képest ( $p < 0,05$ ).

A kezelés elkezdése előtt a 3. csoportban mértük a legsúlyosabb eltéréseket az ENVD értékeiben (a kontroll csoportban az ENVD  $25,6 \pm 4,8\%$  volt), a kezelés végeztével pedig éppen ebben a csoportban tapasztalhattuk a legjelentősebb pozitív változásokat (a kezelés követően az ENVD-értékek  $5,8 \pm 0,2\%$ -kal növekedtek,  $p < 0,05$ ). Az 1. és 2. csoportok betegeinél ennél kisebb,  $2,3 \pm 0,7\%$ -os és  $2,8 \pm 0,6\%$ -os növekedés volt mérhető ( $p > 0,05$ ). (3. ábra).



3. ábra. A nem endothelfüggő vasodilatatio (NEFVD) dinamikája májcirrhosisos betegeknél a kezelés alatt

\*  $p < 0,05$  a kezelés előtti értékhez képest

A kezelés előtt mindegyik betegcsoportban az endotelin-1-, D-dimer- és von Willebrand-faktor-szint jelentős emelkedése, illetve az antitrombin III szint csökkenése volt kimutatható. Ezek az adatok igazolják az

2. táblázat. Az endotheldiszfunkció laboratóriumi mutatóinak változása májcirrhosisos betegeknél a kezelés során

Mutatók (a kontroll csoport eredményei)		Májcirrhosisos betegek		
		1. csoport (n = 21)	2. csoport (n = 65)	3. csoport (n = 62)
ET-1 (fmol/ml) ( $0,34 \pm 0,05$ )	kezelés előtt	$0,66 \pm 0,12$	$0,88 \pm 0,05$	$1,21 \pm 0,29$
	kezelés után	$0,49 \pm 0,07$	$0,52 \pm 0,06^*$	$0,51 \pm 0,04^{**}$
vWf (%) ( $86,0 \pm 13,2$ )	kezelés előtt	$192,0 \pm 35,0$	$230,0 \pm 41,0$	$244,0 \pm 55,0$
	kezelés után	$157,0 \pm 25,0$	$181,0 \pm 53,0^*$	$147,0 \pm 43,0^{**}$
AT III (%) ( $92,5 \pm 11,0$ )	kezelés előtt	$79,4 \pm 5,3$	$70,1 \pm 8,7$	$55,0 \pm 2,8$
	kezelés után	$84,7 \pm 2,5$	$83,9 \pm 3,1$	$86,0 \pm 4,7^*$
D-dimer (ng/ml) ( $0,32 \pm 0,02$ )	kezelés előtt	$1,22 \pm 0,02$	$2,48 \pm 0,24$	$3,89 \pm 0,12$
	kezelés után	$0,94 \pm 0,06^*$	$1,01 \pm 0,18^{**}$	$1,23 \pm 0,14^{**}$

\*  $p < 0,05$ ,

\*\*  $p < 0,01$  a kezelés előtti értékhez képest

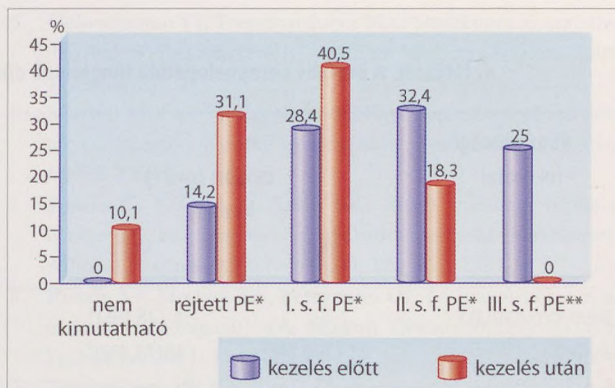
endothel-diszfunkciót májcirrhotikus betegekben. A kezelés befejeztével pozitív változásokat mértünk ezekben a laboratóriumi paraméterekben (2. táblázat).

Az endothel-diszfunkció laboratóriumi paramétereinek elemzése során a kezelés hatására a legjelentősebb pozitív változást a 3. csoport betegeiben tapasztaltuk. Az endotelin-1-szint ebben a csoportban kevesebb mint a felére csökkent, míg a 1. és 2. csoportokban a csökkenés kisebb mértékű volt. Hasonló dinamikájú változást tapasztaltunk a von Willebrand-faktor esetében is. Az antitrombin III növekedését tapasztaltuk mindhárom kezelési csoportban. Az 1. csoportnál az antitrombin III szint  $5,3 \pm 2,8\%$ -kal növekedett, a 2. csoportban  $13,8 \pm 5,6\%$ -kal, míg a 3. csoportban  $31,0 \pm 1,9\%$ -os növekedést tapasztalhattunk ( $p < 0,05$ ). A D-dimer-szint mindhárom kezelési csoportban szignifikánsan csökkent, a legnagyobb mértékű csökkenés ebben az esetben is a 3. kezelési csoportban volt.

Kedvező változást tapasztalhattunk a kezelés után a prosztaglandinszintekben is (3. táblázat).

A májcirrhotikus, portalis encephalopathiás betegekben a kezelés megkezdése előtt emelkedett prosztaglandin F2 $\alpha$  és prosztaciklinszinteket mértünk. A kezelés után a 2. és 3. kezelési csoportban a PgF2 $\alpha$ - és Pgl2-szintek jelentősen csökkentek. Az 1. kezelési csoportban nem tapasztaltunk jelentős változást.

A kezelés eredményességének felmérésére a legobjektívebb módszer a portalis encephalopathia súlyosságának értékelése a kezelés alatt. A kezelés befejeztével egyáltalán nem észleltünk III. súlyossági fokozatú encephalopathiás beteget. Ezzel párhuzamosan 16,9%-kal növekedett a rejtett és 12,1%-kal az I. súlyossági fokozatú portalis encephalopathiás esetek száma. A kezelés után a betegek 10,1%-ánál a neuropszichometrikus tesztek és EEG-vizsgálat eredményeinek összegzése után egyáltalán nem diagnosztizáltunk portalis encephalopathiát (4. ábra).



4. ábra. A portalis encephalopathia tüneteinek dinamikája májcirrhotikus betegekben a kezelés hatására

s. f. súlyossági fokozat

\*  $p < 0,05$ ,

\*\*  $p < 0,01$  a kezelés előtti értékhez képest

A portalis encephalopathia tüneteinek dinamikája a vizsgálatban részt vevő csoportoknál a 4. táblázatban található.

A kezelés megkezdése előtt a legenyhébb elváltozást mutató betegek az 1. csoportot alkották, mind a 21 páciensnél csak rejtett portalis encephalopathiát diagnosztizáltunk, ami a kezelés hatására 6 betegben megszűnt. A kezelés előtt a 2. csoport betegeinél I. és II. súlyossági fokozatú portalis encephalopathiát figyelhetünk meg. A kezelés után 16,9%-kal csökkent a II. súlyossági fokozatú betegek aránya, valamint 10,8%-kal az I. súlyossági fokozatú betegeké. Ezek a változások a 2. csoportnál a rejtett portalis encephalopathia 26,2%-os növekedésével párosultak. A legsúlyosabb betegek a

3. táblázat. A prosztaglandinszintek változása a kezelés hatására

Mutatók (a kontroll csoport eredményei)	Májcirrhotikus betegek			
	1. csoport (n = 21)	2. csoport (n = 65)	3. csoport (n = 62)	
PgF2 $\alpha$ (pg/ml) (47,0 $\pm$ 7,2)	kezelés előtt	144,2 $\pm$ 7,7	189,2 $\pm$ 16,1	231,5 $\pm$ 14,6
	kezelés után	121,4 $\pm$ 25,2	132,0 $\pm$ 11,5*	102,3 $\pm$ 17,6**
Pgl2 (pg/ml) (81,1 $\pm$ 7,6)	kezelés előtt	102,3 $\pm$ 4,9	182,5 $\pm$ 20,1	221,5 $\pm$ 27,3
	kezelés után	95,7 $\pm$ 14,2	99,1 $\pm$ 15,0*	75,7 $\pm$ 9,3**

\*  $p < 0,05$ ,

\*\*  $p < 0,01$  a kezelés előtti értékhez képest

4. táblázat. A portális encephalopathia tüneteinek dinamikája májcirrhosisos betegeknél a kezelés hatása alatt

A PE súlyossági fokozatai	Májcirrhosisos betegek					
	1. csoport (n=21) kezelés		2. csoport (n = 65) kezelés		3. csoport (n = 62) kezelés	
	előtt	után	előtt	után	előtt	után
Nem kimutatható	-	6 (28,6%)*	-	1 (1,5%)	-	8 (12,9%)*
Rejtett	21 (100,0%)	15(71,4%)*	-	17(26,2%)*	-	14 (22,6%)*
I. s. f.	-	-	42(64,6%)	35 (53,8%)	-	25(40,3%)*
II. s. f.	-	-	23(35,4%)	12(18,5%)*	25 (40,3%)	15 (24,2%)*
III. s. f.	-	--	-	-	37 (59,7%)	-

\* p <0,05,

\*\* p <0,01 a kezelés előtti értékhez képest;

s. f.: súlyossági fokozat

3. csoportot alkották, mivel a megfigyelés kezdetekor náluk főként II. és III. súlyossági fokozatú portális encephalopathiát diagnosztizáltunk. A kezelés befejeztével egy betegnél sem tapasztaltunk III. súlyossági fokozatú portális encephalopathiát, és a II. súlyossági fokozatú encephalopathia gyakorisága 16,1%-kal csökkent.

### Megbeszélés

A májcirrhosis gyakran párosul dysbacteriosissal, amelynek súlyossága összefüggésben van az endotheldiszfunkció mutatóinak súlyosságával, és ezáltal a portális encephalopathia tüneteinek gyakoriságával és progressziójával.

Vizsgálatunk eredményei szerint a legjelentősebb pozitív hatást a dysbacteriosis és az endotheldiszfunkció, ezáltal, a portális encephalopathia súlyossági fokozatainak csökkenésében a 3. csoport betegeinél tapasztalhattuk. Ezeknél a betegeknél a komplex kezelés során prebiotikumot, probiotikumot és L-arginint tartalmazó készítményt használtunk. Kevésbé hatékonyak bizonyult a prebiotikumok vagy a probiotikumok (1. és 2. csoportok) külön-külön alkalmazása az enyhébb tünetekkel rendelkező májcirrhosisos betegeknél. Bár az 1. csoportnál a kezelés előtt csak minimális súlyossági fokozatú dysbacteriosisos elváltozások voltak, a kezelés befejeztével csupán 42,8%-ban értünk el pozitív eredményeket.

Eredményeink alátámasztják azt a tényt, hogy a májcirrhosisos betegeknél a bélflóra változása, a dysbacteriosis, mint azt korábbi kutatásaink is bizonyítják,<sup>8</sup> nagy szerepet játszik az endotoxikózis kialakulásában, ami jelentősen befolyásolja a vérszérum bioló-

giai aktív anyagai egyensúlyának felbomlását. Adataink bizonyítják az endotheldiszfunkció jelenlétét májcirrhosisos betegeknél, ami többek között alapul szolgálhat vagy befolyásolhatja a portális hypertonia kialakulását és súlyosbodását.

A májcirrhosisban szenvedő betegek bizonyítottan hajlamosak a bélben a baktériumok túlzott szaporodására, ami növeli a bélfal permeabilitását, és ezáltal elősegíti a bakteriális transzlokációt. A bakteriális transzlokáció nem csupán a legtöbb fertőzőes szövődmény, mint például a spontán bakteriális peritonitis kialakulásának egyik alapvető mechanizmusa, hanem a bakteriális termékek (endotoxinok) forrása is, amelyek hozzájárulnak a májfunkció romlásához. Egyrészt a portoszisztémás söntök lehetővé teszik, hogy a bél bakteriális eredetű endotoxinjai közvetlenül bejussanak a szisztémás keringésbe, másrészt az erekben így kialakuló endotheldiszfunkció elősegíti a portális hypertonia és szövődményeinek progresszióját májcirrhosisos betegeknél.

Összegezve a kapott eredményeket, a következőket állapíthatjuk meg: a bélflóra normalizálása májcirrhosisos betegeknél csökkenti a portális encephalopathia klinikai megnyilvánulásait, másrészt az endotheldiszfunkció javulásához is vezet. Az endotheldiszfunkció mutatóinak normalizálódása csökkenti a szisztémás keringési zavart, és hozzájárul a szövődmények megelőzéséhez. E célból optimális kombinációnak tekinthető a prebiotikumok, a probiotikumok és az L-arginint tartalmazó készítmények alkalmazása, amely biztosítja a dysbacteriosis és az endotheldiszfunkció javítását, ezáltal nagy szerepet játszik az életveszélyes szövődmények megelőzésében.

## Irodalom

1. **Bogomolov PA, Petrakov A:** [A hepaticus encephalopathia korrekciója: a prebiotikumok alkalmazásának kóreléttani alapjai]. *Consilium Medicum Ukraine* 2006; **7:** 42-47.
2. **Buklys ER, Maevskaya MV, Ivashkin VT:** [Májcirrhosis: metabolikus változások mechanizmusai és a táplálkozási hiányosság összefüggése, enzimpótló kezelési lehetőségek]. (A Gasztroenterológia és a Hepatológia Klinikai Lehetőségei), 2007; **3:** 13-18.
3. **Celermajer DS, Sorensen KE., Bull, C:** Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factor and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24:** 1468-1474.
4. **Fadyeyenko G, Kushnir IE:** [Dysbioticus rendellenességek és azok kezelési lehetőségei]. (Modern Gasztroenterológia), 2006; **2:** 30-33.
5. **Golovchenko YI, Treschynskaya MA:** [Áttekintés az endothel diszfunkció megítéléséről]. *Consilium Medicum Ukraine* 2008; **11:** 38-40.
6. **Martell M, Coll M, Ezkurdia N:** Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J. Hepatol* 2010; **6:** 208-220.
7. **Pande C, Kumar A, Sarin SK:** Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Therapy* 2009; **12:** 1273-1281.
8. **Ruszin VI, Sirchak ES, Petrychko OI:** [A májcirrhosis és az endothel diszfunkció]. (A Modern Orvostudomány Aktuális Problémái) 2011; **1:** 111-114.
9. **Tsymmeran JS:** [Dysbiosis (dysbacteriosis) és/vagy bakteriális túlzaporodás szindróma tünetegyüttes]. (Az Orvostudomány és a Gyógyszerészet Hírei; Gasztroenterológia ) 2008; **364:** 111-119.

Levelező szerző: Dr. Szircsák Erzsébet

Ungvári Nemzeti Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Tanszék Ukrajna, Kárpátalja  
E-mail: szircsak.heni@bigmir.net



# Az innováció útján



**EGIS Biologicals**



Egis Gyógyszergyár Nyrt. Onkológiai és CNS Business Unit  
1134 Budapest, Lehel utca 15., tel.: 803-22-22, fax: 803-24-59, e-mail: [marketing@egis.hu](mailto:marketing@egis.hu), honlap: [www.egis.hu](http://www.egis.hu)

Lezárás dátuma: 2013.04.17. Kód: REMHER9

# ÚJ TERÁPIÁS KATEGÓRIA A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN: BIOHASONLÓ KÉSZÍTMÉNYEK FEJLESZTÉSE ÉS ENGEDÉLYEZTETÉSE

Dr. Holló Zsolt,<sup>(1)</sup> Dr. Révész János<sup>(2)</sup>

(1) EGIS Gyógyszergyár Nyrt.

(2) Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Sugárterápiás és Klinikai Onkológiai Intézet

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Egyes orvosi területeken (pl. az onkológiában) a biohasonló gyógyszereket 2006 óta alkalmazzák az Európai Unióban. Az Európai Gyógyszerügynökség 2012-ben kezdte meg az első biohasonló monoklonális antitest, a biohasonló infliximab értékelését, és várhatóan 2013-ban kerül sor a regisztrációjára. Ez az új biohasonló monoklonális antitest a nem klinikai és klinikai fejlesztés során elvégzett átfogó összehasonlítási eljárást követően állhat majd a gasztroenterológiai terápia rendelkezésére. A biohasonló monoklonális antitestek specifikus fejlesztési és engedélyezési eljárását mutatjuk be, klinikailag releváns kérdések, pl. az indikáció extrapoláció és felcserélhetőség tárgyalására is kitérve.

**Kulcsszavak:** biohasonló gyógyszerek, monoklonális antitestek, biohasonlóság, indikáció extrapoláció, felcserélhetőség

Holló Zs, Révész J: NEW THERAPEUTIC CATEGORY IN GASTROENTEROLOGY: THE DEVELOPMENT AND REGISTRATION OF BIOSIMILAR DRUGS

**SUMMARY:** Biosimilar drugs have been used in other medical fields (like oncology) since 2006 in the European Union. The European Medicines Agency (EMA) has started the evaluation of the first biosimilar monoclonal antibody, infliximab in 2012 and the central registration is expected in 2013. After a comprehensive comparability exercise in non-clinical and clinical development, this new biosimilar drug will be available for application in gastroenterology as well. The specific development and registration process of biosimilar monoclonal antibodies are presented here, including the discussion of clinically relevant issues like circumstances of indication extrapolation and interchangeability.

**Keywords:** biosimilar drugs, monoclonal antibodies, biosimilarity, indication extrapolation, interchangeability

Magy Belorv Arch 2013; 66: 109–116.

Rövidesen a gasztroenterológusoknak is egy új terápiás entitással kell megismerkedni, a terápiás arzenálba bevonulnak a biológiai gyógyszerek újabb kategóriáját képező készítmények, a biohasonló gyógyszerek is. Az Európai Gyógyszerügynökség nemrégiben véglegesítette a gasztroenterológusok számára legfontosabb biológiai gyógyszerosztályra, a biohasonló monoklonális antitestekre vonatkozó irányelvét.<sup>8</sup> 2015-re 35 biológiai gyógyszer veszíti el szabadalmi védeltségét, teret engedve a biohasonló fejlesztési programoknak.<sup>4</sup> Ezek között a gasztroenterológusok számára is fontos biológiai készítmények is szerepelnek. Az Európai Gyógyszerügynökségnél folyik az első biohasonló monoklonális antitest, a tumornekrózis faktor gátló biohasonló infliximab értékelése.<sup>10</sup> Ezzel párhuzamosan az Egyesült Államokban az FDA 2012. február 9-én publikálta a biohasonló készítményekkel kapcsolatos irányelvei-

nek tervezetét. A gazdasági válság elhúzódásával a drága biológiai terápiák fenntartható finanszírozása is egyre égetőbb kérdéssé válik. Mindeközben a biohasonló terápiák alkalmazásával kapcsolatban a klinikusok részéről számos fenntartás és kritikus kérdés fogalmazódik meg.

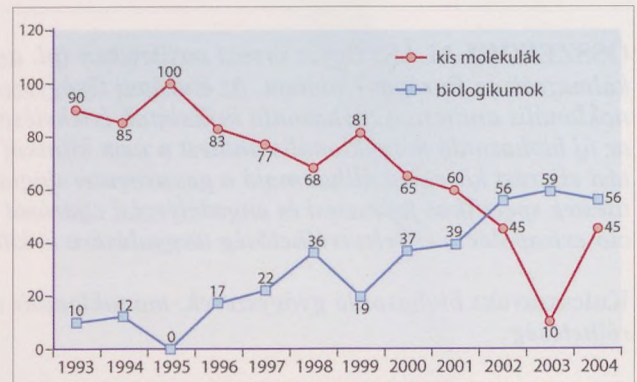
Az előbbieket is jelzik, hogy a biológiai terápiák gasztroenterológiai alkalmazásában is új helyzet van kialakulóban. A biohasonló gyógyszerek fejlesztésében és bevezetésében nagyon nagy az aktivitás, ennek következtében gyors fejlődésre, változásokra lehet számítani. Összefoglalónkban a biohasonló készítmények fejlesztésével, regisztrációjával és klinikai alkalmazásával kapcsolatos legfrissebb trendek bemutatására törekszünk, külön figyelmet szentelve a biohasonló monoklonális antitesteknek.

## A biológiai terápiák térhódítása

A XXI. század orvoslásának és gyógyszerfejlesztésének alapköve a bizonyítékokon alapuló személyre szabott kezelés. Ennek alapjait az orvosi biológia és a molekuláris patológia teremtette meg, megismerve a sejten belül zajló folyamatokat, felismerve és igazolva azok jelentőségét a betegségek patomechanizmusában, ezzel biológiai támadáspontokat és molekuláris prediktorokat szolgáltatva a gyógyszerfejlesztőknek. A kutatások munkahipotézise szerint, ha azonosítani tudjuk egy adott fehérje vagy nukleinsav kritikus szerepét a betegség kialakulásában, akkor annak – lehetőség szerint specifikus – módosítása/gátlása hatásos eszköz lehet a terápiában.<sup>11</sup> Az alkalmazott gyógyszerek dominálónan biologikumok, amelyeket élő szervezetből vonunk ki, vagy azok segítségével állítunk elő. Szerkezeti felépítésüket tekintve többnyire rekombináns géntechnológiával előállított fehérjék,<sup>2</sup> amelyeknek fejlesztése során három alapvető kérdésre kell választ találnunk:<sup>11</sup>

- Előállítható-e olyan hatóanyag, amely a kívánt hatást fogja kifejteni a támadáspontján (valóban „drugable”, azaz gyógyszeresen támadható-e a terápiás célpont)?
- A célfehérje gátlása/modulálása befolyásolhatja-e lényegesen a betegség klinikai kimenetelét?
- Várható-e társadalmi, gazdasági haszon a regisztrált készítmény alkalmazásától?

Az 1980-as évek közepétől indultak azok a kutatási programok, amelyek megteremtették a mai modern biológiai terápiák alapjait. Ezek célja a fent vázolt farmakológiai, klinikai, társadalmi hatások összekapcsolása, optimalizálása volt. Az eredményes gyógyszeripari fejlesztéseknek köszönhetően az elmúlt húsz évet a biotechnológia térhódítása jellemezte. A regisztrációs hatóságok (FDA, EMA) az 1990-es évek közepétől észlelik ezt a tendenciát: 2002-ben az újonnan regisztrált kémiai és a biotechnológiai úton gyártott készítmények aránya megfordult (1. ábra).<sup>17</sup>



1. ábra. Az FDA által újonnan regisztrált kis molekulásúlyú és biológiai szerek számának alakulása

A biotechnológia fejlődése, dominanciája egyben gazdasági térhódítást is jelez: nagyságrendekkel válto-

1. táblázat. A top 5 biológiai gyógyszer a globális forgalmi adatok alapján

Rangsorban elfoglalt helyezés	Gyógyszernév	Gyártó	Indikációk	Értékesítés 2012-ben (mrd USD)
1.	Humira	AbbVie	Rheumatoid arthritis, psoriasis, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica, juvenilis idiopathiás arthritis	9265
2.	Remicade	Johnson & Johnson és Merck & Co.	Rheumatoid arthritis, psoriasis, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica	8215
3.	Enbrel	Amgen és Pfizer	Rheumatoid arthritis, psoriasis, arthritis psoriatica	7963
4.	Advair	GlaxoSmithKline	Asthma bronchiale és COPD	7904
5.	Rituxan	Roche	Non-Hodgkin lymphoma, krónikus lymphoid leukaemia, rheumatoid arthritis	7285



zik az egy betegre fordított terápiás költség, és átstrukturálódik a finanszírozói kiáramlás. A globális forgalmi adatok alapján a top 5 biológiai gyógyszer között előkelő helyet foglalnak el a gastroenterológiában is alkalmazható készítmények (1. táblázat).<sup>12</sup>

A megvalósítandó célok és a rendelkezésre álló források egyensúlyának megteremtését szolgálja az új finanszírozási modellek kidolgozása (kockázatmegosztáson alapuló finanszírozás, tételes elszámolás, centralizált ellátás), az alacsony toxicitással és egyszerű adminisztrációval bíró készítmények fejlesztése, a prediktív biomarkerek kutatása és klinikai alkalmazása, a személyre szabott terápiás szekvenciák tervezése, valamint a követő készítmények fejlesztése és széles körben történő használata. Ez utóbbinak feltétele a klinikus részéről a gyógyszerminőség, a hatékonyság és a biztonságosság vonatkozásában az innovatív készítmény és a követő készítmény klinikai szintű ekvivalenciájának elfogadása.

A biotechnológiai gyógyszerek alkalmazásának költségei – az elérhető terápiás lehetőségek számának bővülése, valamint a magas fejlesztési és gyártási ráfordítások miatt – közfinanszírozásból a jelenlegi árszíntvonalon a fejlett gazdasági régiókban sem elviselhetők. Ésszerű igény a követő készítmények nagy volumenű, biztonságos alkalmazása. A biotechnológiai hatóanyagok leggyakrabban fehérjék, amelyek fizikai-kémiai, biológiai sajátosságai, ebből adódóan reprodukálhatóságuk alapjaiban eltérőek a klasszikus kémiai hatóanyagok hasonló jellemzőitől. A követő készítmények – biohasonlók – gyártásának optimális célja, hogy a hatóanyag mind strukturális, mind funkcionális szempontból az elérhető legnagyobb hasonlóságot mutassa az innovatív készítményhez.<sup>15</sup> A generikus fejlesztésre, törzskönyvezésre, gyártásra, forgalmazásra, költséghatékonyságra vonatkozó irányelvek itt nem alkalmazhatók. Új, biohasonló hatóanyagra vonatkozóan specifikus szabályozórendszerek megalkotására volt szükség, amelyek menete nagyban megegyezik az innovatív készítményekre vonatkozó eljárással, hasonlóan kritikus és szigorú.<sup>9</sup> Ennek célja: az eljárás végén, a forgalomba hozatal engedélyezésekor garantáljuk, hogy a követő készítmény a gyógyszerminőség, a hatékonyság, a biztonságosság vonatkozásában egyaránt az innovátorral megegyező minőségű.

### A biohasonló készítmények definíciója

Az engedélyező hatóságok (EMA, FDA) pragmatikus álláspontja szerint biohasonló készítmény az, amelyet az elfogadott biohasonló irányelvek alapján regisztráltak a fejlett gyógyszerpiacokon. Az egyes hatóságok persze némileg eltérő módon határozzák meg ezeket a készítményeket. Az EMA definíciója a következő: „a biohasonló gyógyszer egy korábban (az EU-ban) regisztrált biológiai gyógyszer olyan másolata, amelyről átfogó összehasonlító vizsgálattal igazolták, hogy fizikokémiai tulajdonságai, hatékonysága és biztonságos-

sága hasonló a regisztrált készítményéhez.”<sup>16</sup> Az FDA egy ehhez nagyon közel álló meghatározást alkalmaz: a biohasonló készítmény „nagyértékben hasonló” a referenciakészítményhez, és nincs közöttük „klinikailag releváns különbség”.

A referencia- és a biohasonló készítményeknek több közös jellemzőjük van:

- Minden biológiai gyógyszer – legyen akár originátor vagy biohasonló készítmény – törzskönyvezése az EU-ban központilag, az Európai Gyógyszerügynökségnél történik.
- Az EMA elvárásai alapján a biohasonló gyógyszereket a referenciatermékkel teljesen megegyező minőségi standardok szerint fejlesztik és gyártják.
- A biohasonló gyógyszereket a referenciatermékkel azonos klinikai indikációkra törzskönyvezik.
- A biohasonló gyógyszerek a referenciagyógyszerekkel összevetve hatékonyság, biztonságosság és gyógyszerminőség szempontjából teljesen összemérhetők.
- Mind a referencia-, mind a biohasonló molekulák szerkezetére jellemző a nagyfokú komplexitás, ez különösen érvényes a monoklonális antitestekre.

Az azonosságok mellett a különbségekre is fel kell hívni a figyelmet:

- A biohasonló molekulán belül egyes szerkezeti különbségek nem megengedettek (kötelező a referenciával azonos aminosavsorrend), míg mások elfogadhatók (pl. szerkezeti mikroheterogenitás).
- Ezek a szerkezeti változatok elméletileg eltérő immunogenitással járhatnak.

Biohasonló készítményeknek kizárólag a fejlett országokban, az ún. szabályozott gyógyszerpiacokon regisztrált készítményeket tekintjük. Ezek az országok előírják a GxP (Good Laboratory-Manufacturing-Clinical-X Practice) alkalmazását a fejlesztés és gyártás során. A biohasonló készítmények fejlesztése során kötelező a referenciatermékkel történő összehasonlító vizsgálat sorozat elvégzése.

A biohasonló készítményeket nem szabad összekeverni a biológiai gyógyszerek további csoportjaival, így a me-too biológiai és a biobetter készítményekkel (2. ábra). A me-too biológiai készítményeket leggyakrabban az ún. szemiregulált piacokkal rendelkező országokban (pl. Indiában, Kínában) fejlesztik. Mivel nem készülnek összehasonlító vizsgálatok egy megfelelő referenciakészítménnyel, így a me-too és a referenciakészítmény közötti különbségek/hasonlóságok nem ismertek, ezek hiányában pl. az indikációk sem extrapolálhatók.

A biobetter készítmények esetében egy teljesen új, önálló fejlesztési programról van szó. A kedvezőbb farmakológiai, ill. klinikai tulajdonságok elérése érdekében módosítják a gyógyszer szerkezetét. Példaként a monoklonális antitestekhez kapcsolt radioaktív vagy toxincsoportokkal felszerelt molekulákat lehet említeni. Ha a molekula alapváza (a monoklonális antitest maga) azonos is, a hozzákapcsolt csoport révén egy teljesen új szerkezet jön létre, a biohasonlóság feltételeinek ez már nem felel meg. Ez is egy teljesen új, önálló biológiai gyógyszer-csoport. A biobetter készítmények fejlesztése a biológiai gyógyszereken belül az egyik legígéretesebb irányzat, nagyon érdekes fejlesztésekről lehet tudni.

A világ vezető gyógyszerhatóságai és a WHO is együttműködik a harmonizáció érdekében: az amerikai FDA és az európai EMA közös munkabizottsága azon dolgozik, hogy a biohasonló készítmények regisztrációját hogyan lehetne harmonizálni a két legfontosabb hatóság között (pl. a vizsgálatok során közös referenciakészítmények alkalmazásával).

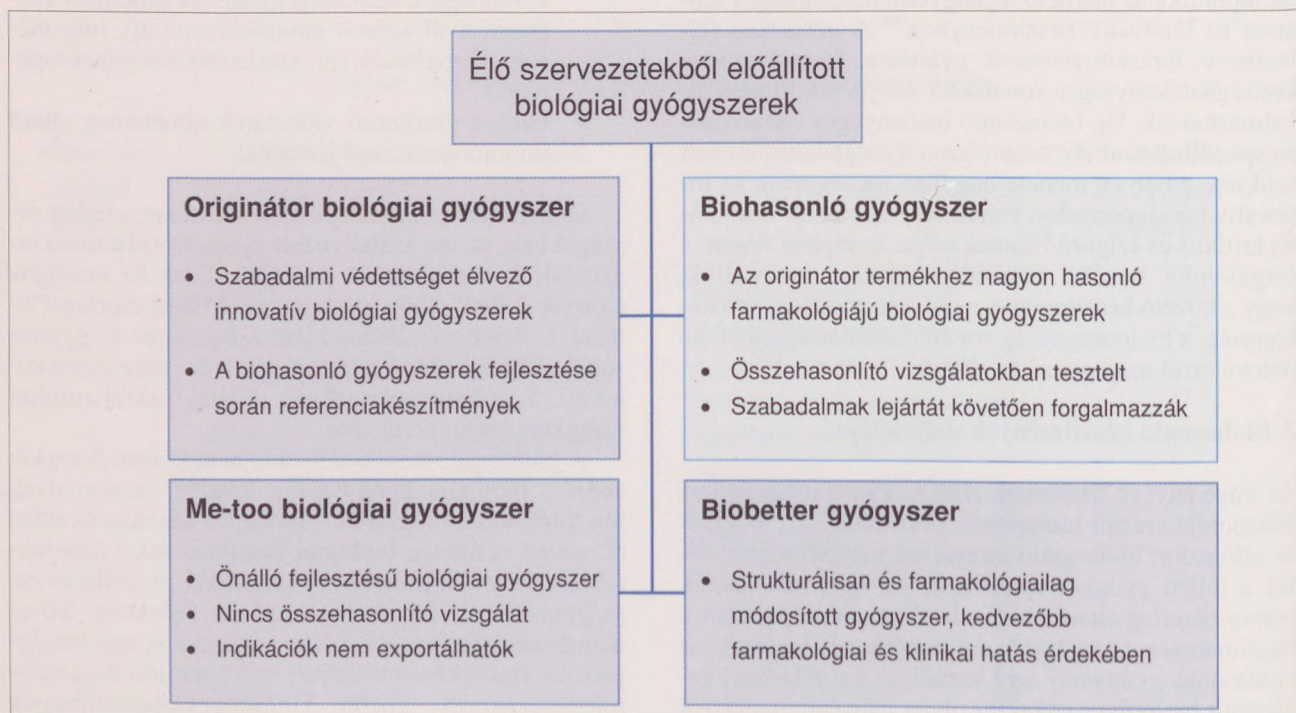
### A biohasonló készítmények fejlesztése és gyártása

A biohasonló készítmények fejlesztésének és gyártásának megértéséhez érdemes tisztázni néhány alapvető kérdést a biológiai gyógyszerekkel kapcsolatban. Ezek olyan „tézisekben” foglalhatók össze, amelyek a biológiai gyógyszerekre (2. ábra) egyaránt érvényesek:

- Lehet-e „bioazonos” molekulákat fejleszteni

vagy gyártani? A jelenlegi gyógyszeripari-bio-technológiai módszerekkel 100%-ig azonos fehérjemolekulák nem gyárthatók, mert mindig érvényes a molekulákra a mikroheterogenitás (kis szerkezeti különbségek fellépéséről van szó, pl. 1-1 aminosav kovalens módosulataira kell gondolni). Ebből az is következik, hogy minden biológiai gyógyszer nagyon hasonló szerkezetű molekulák keveréke (pl. IgG 0, IgG 1, IgG 2). A gyártás során természetesen ezeket a „variációs lehetőségeket”, ún. kritikus minőségi paramétereket kell kontroll alatt tartani.

- A biológiai gyógyszer életciklusa alatt változik-e a gyógyszerészeti minőség? Igen, változhat. A legkézenfekvőbb példa erre egy gyártóhely vagy egy tápfolyadék szállítójának váltása. Ezek által megváltoznak a biológiai gyógyszerek kritikus minőségi paraméterei, anélkül, hogy ez a klinikai gyakorlatban érzékelhető lenne.
- Követik-e a gyártók és a hatóságok e változtatások hatásait? Természetesen minden ilyen változtatás szigorú gyártói és hatósági kontroll alatt megy végbe. Egy nemzetközi irányelv, az ICH 5QE alapján a változtatás előtti és utáni tulajdonságokat alapos összehasonlító vizsgálatok során összevetik, és mérlelik a klinikai hatásokat is<sup>13</sup>. Az engedélyező hatóság számára is igazolni kell, hogy a kritikus minőségi paraméterek változtatása nem befolyásolja a klinikai jellemzőket. A gyártási változtatásokkal a kiindulási molekula „auto-biohasonló” változatát



2. ábra. A biológiai gyógyszerek osztályai: originátor (referencia), biohasonló, me-too (copy vagy követő biológiai gyógyszer) és biobetter készítmények

állítják elő. A legtöbbször ezek a változtatások nem igényelnek kiegészítő klinikai vizsgálatokat.

- Mennyiben érvényes ez a megközelítés a biohasonló készítményekre? A fejlesztés során az ICH 5QE rendszeréhez sok tekintetben hasonló, az EMA biohasonló irányelvekben rögzített, átfogó nem klinikai és klinikai összehasonlító vizsgálatokra kerül sor. A biohasonló készítmények gyártása során pedig az előbbieknél megfelelő kontroll alatt tartják a kritikus minőségi paramétereket.

### Céltudatosság és alaposág a regisztrációs eljárás során

Az Európai Gyógyszerügynökség a biohasonló fejlesztők számára az átfogó összehasonlító vizsgálatok szisztematikus kivitelezését írja elő. A teljes fejlesztési programot végigkísérik azok az összehasonlító vizsgálatok, amelyek a referenciakészítmény és a biohasonló készítmény összehasonlításával igazolják, hogy a kritikus minőségi paraméterek megegyeznek mindkét készítmény esetében. Az analitikai jellemzés intenzitása a teljes fejlesztés során meghaladja akár az originátor fejlesztési program analitikai igényét is (3. ábra).

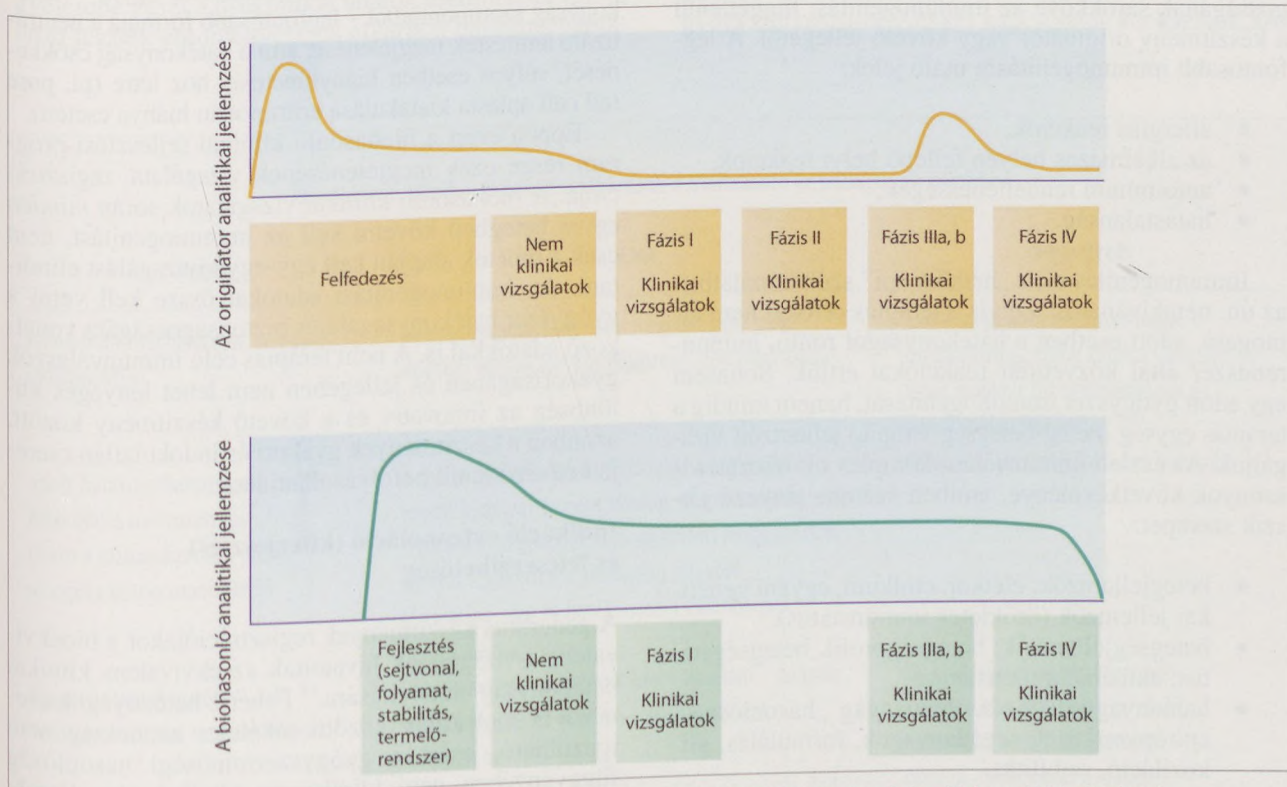
Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) riporterei igen alaposak: ha az analitikai vizsgálatok során különbségek mutatkoznak, minden egyes különbséggel kap-

csolatban igazolni kell a klinikai vizsgálat eredményeinek megfelelő elemzésével, hogy az klinikailag (biztonsági és hatékonysági szempontból) nem okoz releváns eltérést. Az FDA-értékelés központi vezérelvét a „bizonyítékok összessége/teljessége” kifejezés illusztrálja a legjobban. Az FDA elvárásainak megfelelően „state-of-the-art” analitikai módszerekkel kell jellemezni a biohasonló készítményeket. A nem klinikai vizsgálatok során elsősorban *in vitro* analitikai módszereket alkalmaznak, és állatkísérletekre csak korlátozottan támaszkodnak a fejlesztők (ha nincs egyéb megfelelő *in vitro* modellrendszer pl. egy onkológiai indikációban). Mind az EMA, mind az FDA megközelítésének fontos alapelve az eseti értékelés: a fejlesztő és a hatóság az irányelveknek megfelelően, de mégis egyedi megközelítés alapján dolgozza ki és értékeli a fejlesztési programot és az eredményeket. A lényegyet tekintve a két hatóság megközelítése és irányelvei konzisztensek egymással.

A biohasonló készítmények klinikai vizsgálatainak legfontosabb jellemzőit a 2. táblázat foglalja össze.

### Immunogenitási kérdések

A biohasonló fejlesztési program során vizsgáljuk a biztonságosság paramétereit, klinikai szinten a nemkívánatos hatások minőségét és gyakoriságát.<sup>5</sup> Reális elvárás, hogy a biztonságossági profil átfedést mutasson. Etikailag elfogadhatatlan volna olyan követő készit-



3. ábra. Az analitikai vizsgálatok relatív intenzitása az originátor biológiai készítmények és a biohasonló készítmények fejlesztési fázisaihoz kapcsolódva (R. Donninger után, módosítva<sup>5</sup>)

2. táblázat. A referencia és biohasonló monoklonális antitestek fejlesztésének és regisztrációjának összehasonlítása

	Referencia mAb készítmény	Biohasonló mAb készítmény
Célpontazonosítás és -felfedezés	igen	nem
A molekula	a termék életciklusa során, a gyártási változtatások miatt változó szerkezet	a referenciakészítményhez analitikailag igazoltan nagyon hasonló (pl. primer aminosavsorrend)
Fejlesztési és nem klinikai program	Teljes: célpont-azonosítástól a teljes nem klinikai vizsgálatokig	Rövidített: átfogó összehasonlító fizikokémiai és nem klinikai program
Klinikai vizsgálat	Teljes program (fázis I – II – III) Cél: igazolt egészségnyereség	Fázis I és fázis III vizsgálatok (non-inferiority/comparability vizsgálat) Cél: összehasonlíthatóság
Regisztráció	Centrális (EMA)	Centrális (EMA)
Betegszám	>1000	~500
Farmakovigilancia	Rutin	Referenciatermékkel azonos
Kockázatkezelési terv	Rutin	Referenciatermékkel azonos
Teljes fejlesztési költség	1000–1300 millió USD	150–250 millió USD

mény forgalomba hozatala, amelynek alkalmazása a beteg számára nagyobb kockázatot jelent, mint egy már regisztrált gyógyszer alkalmazása. Valamennyi biológiai hatóanyagot tartalmazó készítmény biztonságosságának sarokköve az immunogenitás, függetlenül a készítmény originátor vagy követő jellegétől. A legfontosabb immunogenitásra utaló jelek:

- allergiás reakciók,
- az alkalmazás helyén fellépő helyi reakciók,
- autoimmun rendellenességek,
- hatástalanság.

Immunogenitás alatt „hétköznapi” szóhasználatban az ún. nemkívánatos, vagyis a terápiás célokat nem támogató, adott esetben a hatékonyságot rontó, immunrendszer által közvetített reakciókat értjük. Sohasem egy adott gyógyszer immunogenitását, hanem mindig a terápiás egység (beteg-betegség-terápia) jellemzőit vizsgáljuk. Az észlelt immunválasz komplex ok-okozati viszonyok következménye, amiben számos tényező játszik szerepet:

- betegjellemzők: életkor, etnikum, egyéni genetikai jellemzők (örökletes immunstátus),
- betegségjellemzők: betegségprofil, betegségstátus, aktuális immunstátusz,
- hatóanyag-jellemzők: hatóanyag „hasonlóság”, építőszervezet, segédanyagok, formulálás, glikoziláció, stabilitás,
- terápiajellemzők: adminisztráció, dózis, ismétlési frekvencia, a terápia időtartama, a ható-

anyagcserék száma, időbelisége, gyakorisága, glicesztítő (pl. citosztatikus) terápiák.

A nem terápiás célú immunválaszok egyik – hatékonyság szempontjából – legfontosabb formája a neutralizáló antitestek megjelenése, ami a hatékonyság csökkenését, súlyos esetben hiánytüneteket hoz létre (pl. pure red cell aplasia kialakulása eritropoetin hiánya esetén).

Éppen ezért a biohasonló klinikai fejlesztési program része ezek megjelenésének vizsgálata, regisztrációja. A biohasonló klinikai vizsgálatok során *minden egyes* betegben követni kell az immunogenitást, nem csak a tünetek alapján kell egy-egy kivizsgálást elindítani. Az immunogenitási adatokat össze kell vetni a gyógyszer hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó adatokkal is. A nem terápiás célú immunválaszok gyakoriságában és jellegében nem lehet lényeges különbség az innovatív és a követő készítmény között, azonban a készítmények gyakori és indokolatlan cseréje kedvezőtlenül befolyásolhatja azt.

### Indikáció extrapoláció (kiterjesztés) és felcserélhetőség

A generikus készítmények regisztrációjakor a bioekvivalencia-vizsgálatok hivatottak az ekvivalens klinikai hatékonyság bizonyítására.<sup>14</sup> Fehérje hatóanyagok esetében a molekulák közötti tökéletes azonosság nem igazolható, ezért a gyógyszerminőségi hasonlóság függvényében nem klinikai és klinikai vizsgálatok, komplex fejlesztési és átfogó összehasonlító program szükséges a forgalomba hozatal engedélyezéséhez (2.

táblázat).<sup>6</sup> Míg az originátor számára minden indikáció esetében kötelező a hatékonyság és biztonságosság alátámasztása, a biohasonló készítmények esetében lehetőség van az indikáció extrapolálására,<sup>1</sup> ami a klinikus számára szokatlan. Ez azt jelenti, hogy külön humán klinikai vizsgálat nélkül, a biohasonlóság elve alapján a biohasonló készítmény alkalmazhatósága az innovátor molekula más indikációira is kiterjeszhető. Ennek legfőbb feltétele annak igazolása, hogy az ösz-szehasonlító vizsgálatban hatékonysági végpontként megjelölt indikáció és az extrapolálni szándékozott indikáció farmakodinámiai mechanizmusa mind kvalitatív, mind kvantitatív jellemzők vonatkozásában megegyező. Az extrapoláció engedélyezésekor mérlegelik az originális készítménnyel szerzett hosszú távú tapasztalatokat is (2. táblázat).

Az indikáció kiterjesztése keretében a fejlesztés során egy kiválasztott indikációban elvégzett klinikai fázis III vizsgálat alapján a referenciatermék valamennyi regisztrált indikációjára kiterjeszhető a biohasonló készítmény indikációs köre. Az indikációextrapoláció tehát lehetőség és nem automatikus a regisztrációs eljárás során. Ezt a hatósági döntést támasztja alá a biohasonlóság igazolása mellett a rendelkezésre álló tudományos eredmények átfogó tárgyalása.

Az indikációs területek közötti extrapoláció sokkal nagyobb kihívást jelent, ha eltérő hatásmechanizmusokról van szó az egyes indikációk esetében (pl. az immunmodulátor és daganatellenes rituximab). Ilyen esetben a hatóság egyedileg mérlegel, fokozottan figyelembe veszi a preklinikai adatok eredményét (pl. *in vitro* tesztek eredményét), és elvárja a hatásmechaniz-

mus gondos elemzését és tárgyalását a dossziében (3. táblázat).

Nem szabad elfelejtkezni arról, hogy mire az EMA vagy FDA megkezdi egy biohasonló gyógyszerjelölt értékelését, már komoly tapasztalatokra tett szert a referenciakészítmény korábbi értékelése során, valamint a referenciakészítmény klinikai alkalmazásával, a gyártási módosítások kezelésével kapcsolatban. Ezek a tapasztalatok és a kiterjedt szakértői háttér biztos alapot adnak a kritikus értékeléshez.

A felcserélhetőség kérdésével kapcsolatban az Európai Gyógyszerügynökség a tagállami jogkörökkel összhangban nyilatkozik. A felcserélhetőség és automatikus (gyógyszertári) helyettesítés kérdése tagállami jogkörbe tartozik, így az EU tagállamok a biohasonló készítmények kapcsán is egyedileg szabályozhatják gyakorlatukat. Az Európai Unió gyakorlatról általánosságban azt lehet mondani, hogy biológiai (biohasonló) gyógyszerek esetében az automatikus helyettesítést tiltják a tagállamok, ugyanakkor a kezelőorvos döntése alapján végzett klinikai gyógyszerelváltás általában megengedett.

### Farmakovigilancia és kockázatkezelés

Minden biotechnológiai készítmény – legyen az innovátor vagy követő molekula – alkalmazásának fiziológiai sajátosságai miatt kiemelt jelentősége van a farmakovigiliációnak, a kockázatkezelésnek. Ennek szabályozása a nemzetközi normatívák alapján történik:<sup>7</sup> „A kockázatkezelési rendszer azon mellékhatás-figyelő tevékenységek és beavatkozások összessége, amelyek célja a gyógyszerkészítményekkel kapcsolatos kockázatok azo-

3. táblázat. Klinikai fejlesztési kihívások a biohasonló készítmények esetében

Aggály	EMA	Megjegyzés
Eltérő hatásmechanizmus az egyes indikációkban	Az extrapolálhatóság eseti megítélés alá esik; irodalmi adatok kritikus elemzése alátámaszthatja	Eltérő vagy nem tisztázott hatásmechanizmus; külön klinikai vizsgálat lehet indokolt (pl. reumatológiai és onkológiai indikációkra)
Adott hatásmechanizmuson belül több eltérő mechanizmus Eltérő a biztonságossági profil az egyes betegcsoportokban	A gyógyszer minden funkcionális vonatkozását lefedő biológiai és nem klinikai adatok szükségesek Érzékeny betegpopuláció megfelelően megválasztott klinikai végponttal a klinikailag jelentős biztonságossági és hatékonysági különbségek bemutatására	Külön klinikai vizsgálat lehet indokolt
Egyéni betegjellemzők befolyásolhatják a terápiás választ	Homogén betegpopulációt kell választani – terápiás választ elérési ez esetben a biohasonlónak tudhatók be	EMA álláspont: nehéz homogén betegcsoportot találni egy olyan heterogén betegség esetében, mint pl. rheumatoid arthritis

nosítása, jellemzése és megelőzése vagy elő-fordulásuk minimálisra csökkentése, ideértve a fenti beavatkozások hatékonyságának értékelését is.” Minden törzskönyvezési kérelem benyújtásakor kötelező mellékelni:<sup>7</sup>

- új hatóanyagot tartalmazó készítményre,
- generikus gyógyszerkészítmény esetében, ha a referencia gyógyszerkészítménnyel kapcsolatosan olyan biztonsági kétségek merültek fel, amelyek további kockázatminimalizáló intézkedéseket igényelnek,
- *biotechnológiai módszerrel előállított gyógyszerkészítményre.*

A kockázatkezelési terv kötelező elemei: a mellékhatás bejelentésének módja, annak fogadása, feldolgozása, jelentése a regisztrációs hatóság felé, a kivizsgálás menete, visszajelentés a bejelentő irányába. A regisztrációs hatóságok kiemelt figyelemmel kísérik a kockázatkezelési rendszerek valós tartalmát, működését.

A biotechnológiai követő készítmények esetében hasonló jelentőségűek lehetnek a jól tervezett nonintervenció, klasszikus fázis IV klinikai vizsgálatok, amelyek alkalmasak lehetnek a készítmény hosszú távú követésére, az intenzív adatgyűjtésre és -feldolgozásra.

A biohasonló készítmények esetében kiemelt jelentősége lesz a betegregiszterek hatékony működtetésének. A regiszterek a farmakovigilancia és a kockázatkezelési terv céljainak elérését is segítik, emellett a terápiás hatékonyság és biztonságosság megítélését is támogatják az összegyűjtött adatok, pl. indikáció extrapoláció esetében.

## Következtetések

A biohasonló készítmények fejlesztése és gyártása komoly kihívást jelent, az átfogó analitikai vizsgálatoktól kezdve a klinikai vizsgálati programon át a regisztrációs folyamat sikeres lezárásáig. Rendkívül összetett és drága folyamatról van szó. A teljes folyamat biztonságát az Európai Gyógyszerügynökség tudományosan magas szinten megalapozott és rendkívül kritikus értékelési folyamatá fejlesztett rendszere adja. A technológia és a teljes terület rendkívüli ütemben fejlődik, és a fejlődés eredményeképpen a nem túl távoli jövőben a biohasonló monoklonális antitestek is konszolidált terápiás eszközzé válnak a klinikusok kezében.

## Irodalom

1. Az Európai Parlament és a Tanács 1027/2012/Eu Rendelete (2012. október 25.) a 726/2004/EK rendeletnek a farmakovigilancia tekintetében történő módosításáról
2. Az EüM 52/2005 (XI.18.) rendelete az emberi alkalmazásra ke-

- rülő gyógyszerek forgalomba hozataláról European Parliament and Council Directive 2001/83/EC
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010
4. Datamonitor, Pharma, Key Trends 2011. Biosimilar Market Overview (Febr 2011)
5. **Donninger R, Borwer J, Kaiser R, Estdale S, Carlsen J:** Key considerations in biosimilar development. Biopharm International 2012; **25:** 37-39.
6. EMA Clinical efficacy and safety guidelines, www.ema.europa.eu
7. Eudralex VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, 1.3 fejezet, 4. Bekezdés; , European Commission, 2008
8. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues 5.1, 5.2, EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
9. Guideline on similar biological medicinal products, EMA CHMP 437/04, 49348/05
10. **FDA:** Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product DRAFT GUIDANCE; US Dept of Health and Human Services, Food and Drug Administration, CDER, CBER (Bethesda, February, 2012)
11. **Fürst Zs:** A gyógyszeres terápia jövőképe: célok és fejlesztések az iparilag fejlett társadalmakban. Orvostovábbképző Szemle 2013; **20:** 1-8.
12. Genetic Engineering and Biotechnology News, Top 20 Best-Selling Drugs of 2012, Mar 5, 2013
13. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process (Q5E) June 2005
14. **Kerpel-Fronius S:** Hasonlóságok és különbségek a kémiai és a biológiai követő gyógyszerek fejlesztésében, alkalmazásában. Orvostovábbképző Szemle, 2012, **19:** 67-73.
15. **Schneider CK:** Biosimilars in rheumatology: the wind of change. Ann Rheum Dis 2013; **72:** 315-318
16. **Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Thorpe R, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK:** Biosimilars-why terminology matters. Nat Biotechnol.2011; **29:** 690-693.
17. **Woodcock J, Griffin J, Behrman R, Cherney B, Crescenzi T, Fraser B, Hixon D, Joneckis C, Kozlowski S, Rosenberg A, Schragger L, Shacter E, Temple R, Webber K, Winkle H:** The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. Nat Rev Drug Discov 2007; **6:** 437-442.

Levelezési cím: Dr. Holló Zsolt  
EGIS Gyógyszergyár Nyrt.  
1106 Budapest Keresztúri út 30–38.  
hollo.zsolt@egis.hu

# A HEPATITIS C KEZELÉSÉNEK ÚJ RENDJE

## A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Interferon Terápiás Bizottságának tájékoztatója

A hepatitis C kezelésére az OEP jelenlegi tervei szerint májustól lesz lehetőség. A rendelkezésre álló keret várhatóan 300–400 beteg hármaskombinációval történő kezelését teszi lehetővé. A kezelések sorrendjét májustól a szakmai konszenzussal elfogadott prioritási index határozza meg, mind az újkezelést igénylő, mind a korábban nem kezelt betegek esetén.

Az OEP-pel folytatott megbeszélések eredményeként a konszenzussal elfogadott és a Magyar Belorvosi Archivumban megjelent ajánlás képezi a finanszírozási protokoll alapját. A cikkben foglaltakhoz és a Visegrádon konszenzussal elfogadott módosításokhoz képest a finanszírozási protokoll csak minimális eltérést tartalmaz:

- A PegIFN+RBV kettős kezeléssel először kezelt betegeknél a 12. héten csak akkor kell (és lehet) a *hármaskombinációra áttérni*, ha a HCV RNS vírus titere 50 IU/ml feletti (tehát nem az ajánlásban leírt >15 IU/ml esetén). Ha a titer 50 alatti, akkor a kettős PR kezelés a 24. hétig folytatandó. Amennyiben a 24. heti eredmény negatív, akkor a kettős kezelés folytatandó a 48., illetve 72. hétig, mint eddig. Ha a 24. heti eredmény pozitív, akkor a 24. héten kell hármaskombinációra áttérni (ennek feltétele: 3-as engedélyszám megléte!).

Az OEP dolgozik annak szabályozási hátterén, hogy a kezelésre kerülő betegek PCR vizsgálata ne essen a teljesítményvolumen-korlátok (TVK) hatálya alá; ezeket a vizsgálatokat viszont a laboratóriumok 5 munkanapon belül végezzék el. A kezelés alatti *vírusvizsgálatok kéréslapját* májustól már a HepReg-ből kell nyomtatni, hogy ezek elszámolása követhető legyen. A K3 engedélyek alapján a baseline vírusszám és a genotípus kérvény azonnal küldhető a laboratóriumba, és remény van ezek soron kívüli elvégzésére! (A K3 engedély csak PegIFN+RBV kettős kezelésre jogosít – de automatikusan PegIFN+RBV+DAA hármaskombinációra jogosító 3-mal kezdődő engedéllyé konvertálódik, ha a beteg kettős kezelésre nem reagál/nem reagált, és a genotípus a rendszerben dokumentálva van).

A gyógyszerek ártárgyalása, közbeszerzése április 30-án zárul le. Május 1-től a pegilált interferonokat, a ribavirinkészítményeket és a proteázgátlókat nem az eddigi gyakorlatnak megfelelően, vényre felírva a közforgalmú gyógyszertárakban kapják meg a betegek, hanem a HepReg-ben regisztrált gyógyszerrendelés alapján, az intézeti (vagy arra kijelölt) gyógyszertáraktól. Ehhez a *gyógyszerrendelést* szintén a HepRegből kell nyomtatni. Ezen a receptfelíráshoz hasonlóan rögzítendő a készítmény neve, típusa, mennyisége, a felírt mennyiséggel biztosított kezelési időtartam. Az érintett

intézményi gyógyszerháttérrel szükséges egyeztetni, hogy a gyógyszerrendelés alapján milyen szisztéma szerint kapja meg a beteg a rendelt készítményeket (pl. közvetlenül veheti át vagy a kezelőorvostól kapja meg). A HepReg rendszer küldi meg a gyógyszerrendelésről a jelentést az OEP elszámolási rendszere részére, így a kettős adminisztráció várhatóan elkerülhető lesz. A felfüggesztett, illetve leállított kezelések folytán megmaradó gyógyszer mennyiséget pedig így azonnal megfelelő számú új beteg beállításra lehet felhasználni.

A közforgalmú gyógyszertárakban 2013. április 30. után nem lesznek elérhetőek a kezelésre használt készítmények. A már kiadott engedélyek birtokában PegIFN+RBV kettős kezelés ezért (is) lehetőség szerint mielőbb megkezdendő. Elképzelhető, hogy az intézeti gyógyszerháttérrel történő gyógyszerkiadás kissé későbbre toódik, de mindenképpen szükséges erre felkészülni! Az OEP-pel egyeztetve a folyamatos gyógyszerellátás biztosítása érdekében javasoljuk, hogy a kezelés alatt álló betegek részére a PegIFN+RBV készítmények felírására (akár előrehozva is) áprilisban, legalább egy, de esetleg két vagy három hónapra előre is kerüljön sor. Az OEP-től kapott instrukció alapján a teljes mennyiség egy receptre (akár előre is) felírható, de a recepten dátum szerint fel kell tüntetni a receptre felírt gyógyszer által ellátott időintervallumot (pl. készítménnyel ellátva: 2013. április 15.–2013. július 14., vagy 2013. május 6.–2013. augusztus 5.). 2013. május 1. után a kettős kezelés alatt álló betegek is csak az intézményi gyógyszerháttérrel juthatnak majd gyógyszerhez, a HepReg-ből kinyomtatott gyógyszerrendeléssel.

2013. május 1-től csak K3 vagy 3-as kezdetű engedéllyel kezdhető el új kezelés. Április 18-án a kettős engedélykérelmeket a bizottság elbírálta. A következő ülés várhatóan május 2-án lesz. A K3-as és 3-as engedélyeket a bizottság az ülést követően fogja kiadni a prioritási index és a rendelkezésre álló havi gyógyszerkeret alapján. A keretek optimális felhasználása érdekében a kiadott 3-as engedélyek alapján a kezelés mielőbbi megkezdését kérjük (legkésőbb 30 napon belül). Amennyiben erre mégsem kerül sor, arról a HepRegen keresztül információt várunk (el).

A Fibroscan eredmények feltöltése a HepRegbe folyamatban van, és a laboratóriumok is azonnal feltölthetik majd a vírusleleteket. Ezek alapján a prioritási index automatikusan fog változni, illetve (a genotípus megléte és a kettős kezelés hatástalansága alapján) a K3-as engedély 3-as engedéllyé konvertálódik.

Az OEP az erre az évre jutó gyógyszerkeretet a két proteázgátlóra külön-külön határozza meg. A konkrét betegszámok a forgalmazók által felajánlott gyógyszertárak függvényében formálódnak. Ezért a két

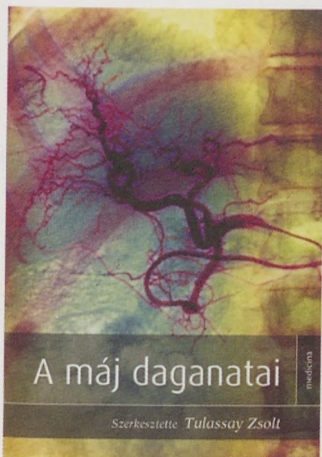
gyógyszerre vonatkozó engedélyezést is külön kell nyilvántartani a HepReg-ben. Ennek megfelelően április 18. után a kérvényekben jelölni kell, hogy mely PI készítményt kívánja a kezelőorvos használni (boceprevir vagy telaprevir). A kettős kezelés sikertelensége esetén preferált DAA készítményt a naiv betegek kettős kezelésének engedélyezésekor is meg kell jelölni, mert a hármas kezelésre áttérés automatikus lesz. A kezelőorvos preferenciájának megfelelő PI kezelésre adható ki engedély, ameddig az adott készítmény országos kerete ezt lehetővé teszi. Amennyiben a preferált készítmény országos kerete elfogy, csak a másik készítménnyel történő kezelésre adható ki engedély – és a kezelőorvos eldöntheti, hogy a másik készítménnyel el kívánja-e kezdeni a kezelést. Amennyiben nem, úgy a kezelés elmaradását a HepRegen keresztül jelezni szükséges. Amikor mindkét PI készítmény or-

szágos kerete elfogy, új PegIFN+RBV+DAA kezelések engedélyezése szünetelni fog (a megkezdett kezelések befejezése az erre allokált gyógyszerekkel biztosítva lesz). Ennek megfelelően az országos keret elfogyottnak minősül, ha az már csak a megkezdett kezelések befejezéséhez elegendő (tehát kerethiány miatt nem kell számítani a zajló kezelés leállítására).

A 2013. április 18-i IF Terápiás Bizottság ülést követően történik meg a HepReg átállítása az új funkciókra. Ez rövid leállással fog járni, várhatóan április 23. körül. Ezt követően a rendszer e-mail értesítést küld majd, mely alapján a korábban kiadott, most várolistán lévő kérvényekről is nyilatkozni kell, hogy melyik készítményre (boceprevir vagy telaprevir) vonatkozik az igény.

*Interferon Terápiás Bizottság*





## A MÁJ DAGANATAI

Szerkesztette: TULASSAY ZSOLT

Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2013

A könyv harminckét szerző alkotása. Mindnyájan elismert szakemberek. A lektor Lapis Károly patológus, rákkutató egyetemi ta-

nár. Az előszót Tulassay Zsolt belgyógyász, gasztroenterológus egyetemi tanár írta.

A *jóindulatú májdaganatokról* (*epithelialis daganatokról*, pl. fokális nodularis hyperplasiáról, *nem epithelialis daganatokról*, pl. a gyakori haemangiómáról, tumorszerű elváltozásokról pl. a májcystákról) Tulassay Zsolt, Herszényi László, Schaff Zsuzsa és Nagy Péter írtak fejezetet.

Az *elsődleges májrák* előfordulási gyakoriságáról és kockázati tényezőiről Lengyel Gabriella gondolatait, megállapításait olvashatjuk. Egy táblázatban a HCC 52(!) kockázati tényezője szerepel. Tornai István az alkoholfogyasztás, Pár Alajos a HBV-, Szalay Ferenc a HCV-fertőzés, Hunyady Béla a környezeti tényezők (elhízás, cukorbetegség, nem alkoholos zsírmáj, dohányzás, aflatoxin stb.) kóroki szerepét tárgyalja. Hagymási Krisztina és Tulassay Zsolt a májrákot molekuláris szinten elemzik. A májrák kialakulásának molekuláris hátteréről, a gyulladás szerepéről Szabó Gyöngyi és Lippai Dóra írtak fejezetet. A makroszkópos és fénymikroszkópos patológia fejezet Schaff Zsuzsa, Kovalszky Ilona és Kiss András munkája. A májrák kialakulásának és progressziójának molekuláris történéseiről és a mikroRNS-mintázatokról Schaff Zsuzsa professzor asszony és társai írtak fejezetet. Pápai Zsuzsanna összefoglalta a májdaganatok klinikai tüneteit, Müller Veronika a májrák laboratóriumi vizs-

gálatáról, Jakab Zsuzsanna a kontrasztanyagok UH, CT és MRI képalkotó vizsgálatokról, Lengyel Zsolt pedig a PET-CT-ről adott áttekintést. Herszényi és Tulassay a májrák klinikai stádiumait, Gasztonyi Beáta és Tulassay Zsolt a májcirrhosisban szenvedők szűrését és gondozását tárgyalják. A májrák kezelésének különböző módjairól Micsik Tamás, Bodoky György, Dank Magdolna, Bánsághi Zoltán, Doros Attila, Jakab Ferenc és Fehérvári Imre írtak fejezeteket. A tirozinkináz-gátlókat is említik (általában igaz, hogy sok gyógyszer valamelyik enzimre hat: ACE-ra, MAO-ra, MAO-B-re, kolinészterázra, DPP-4-re, alfa-glükoszidázra, xantinoxidázra, karboanhidrázra, aromatazra stb.) A májátültetés előkészítéséről, az azt követő gondozásról Szalay Ferenc és Gerlei Zsuzsanna fejtik ki gondolataikat.

Az *egyéb elsődleges rosszindulatú daganatokról* Schaff, Tulassay, Herszényi és Nagy adnak korszerű ismereteket. Az emésztőszervi rákok áttétképzéséről Timár József, a *májmetasztázisok* klinikai jellemzőiről Herszényi László, Kocsis Judit, Horváth Zsolt és Tulassay Zsolt írtak.

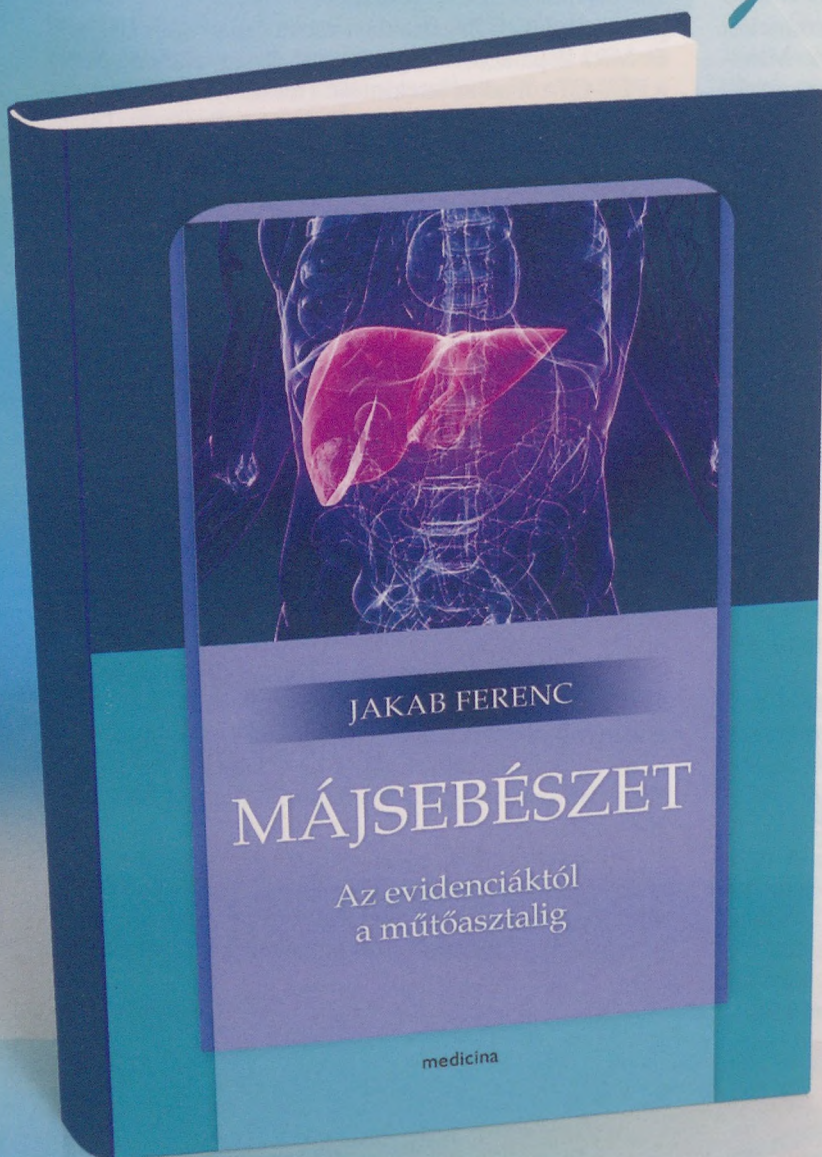
A könyv végén irodalomjegyzék (108 irodalmi hivatkozás), rövidítések és tárgymutató található. Nagy értéke a könyvnek a benne látható sok és jó minőségű kórbonctani, kórszövettani, UH, CT, MRI és PET-CT ábra. Három elektronmikroszkópos kép is látható a HBV-ről.

Az értékes kötet onkológusoknak, belgyógyászoknak, hepatológusoknak, sebészeknek, patológusoknak, radiológusoknak, molekuláris biológusoknak, diagnosztikai laborban dolgozóknak egyaránt ajánlható.

Dr. Gáspárdy Géza

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ

## újdonsga



### Tartalmából

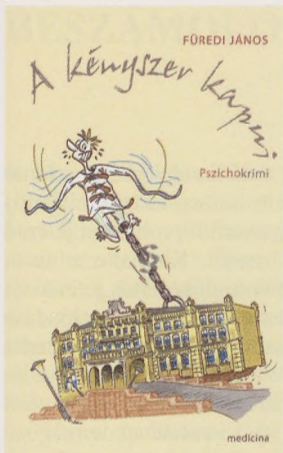
1. A májsebészet története
  2. Májsebészeti anatómia és patofiziológia
  3. A sebészi szempontból szükséges kivizsgálás
  4. A májbetegségek sebészi aspektusból, előfordulás, természetes lefolyás
  5. A máj műtéttana
  6. A laparoszkópos májsebészet
  7. A májattétek sebészete
  8. Májreszekció az epeutak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

Ára: 5400 Ft



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



Füredi János

## A KÉNYSZER KAPUI

Pszichokrimi

Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2013

A jeles pszichiáter professzor újabb színes kötetét olvashatjuk, amely plasztikus szakmai önéletrajz és a pszichiátria „újkori” hazai történetét összefoglaló, vállaltan szub-

jektív beszámoló. A szerző átélt a hazai pszichiátria fejlődésének legutóbbi fél évszázadát, ennél fogva hatalmas tapasztalatok birtokosa, aki személyes élmények és számos hivatalos megbízás révén ismerte meg szép szakterületünk sikereit és botladozásait – tulajdonképpen a saját bőrén keresztül.

Önéletrajzi elemekkel indul a történet: honnan indult, majd hogyan is került szerzőnk az elmeegészségügyi útvesztőibe. A pályakezdés nehézségei, a tanulás fázisai érzéketlenül rajzolódnak ki az olvasó előtt. A pszichoterápiával való ismerkedés, halhatatlan elődök – például Bálint Mihály, Kun Miklós, Mérei Ferenc – hatása, majd a „Lipót” (az országos intézet) szerepe. Itt kapott lábra az a családszemlélet például, amelynek a hatása a szerző későbbi munkásságában vissza-visszatérően megmutatkozik. A tudományos pályafutás alakulása a korszellemet is illusztrálja, ahogy az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet (OPNI) története, vezetése is. Sok bonyodalommal járt ez, s a leírás hű tükrét adja annak, amit nemrég átélt a szakma.

Gondolatébresztő a Magyar Pszichiátriai Társaság története. Az önálló pszichiátriai társaság gyökerei, a megalakulás felemelő időszaka, a hatalom benyomulása a szakmába – ma már valóban történelem, s fiatal kollégáink számára idegenek lehetnek ezek a nosztalgikus visszaemlékezések az idősebb generáció képviselőinek részéről. Hozzá tartoznak viszont a szakmai viszonyok jobb megértéséhez. A Pszichiatria Hungarica megjelenése a szintéren szintén igen fontos lépés volt. Vagy a vándorgyűlések meredeken ívelő népszerűsége. Mindezekben a szerzőnek igen fontos szerepe volt, az élcsapatban küzdött.

A szerző külön fejezetet szentelt a klinikumban való tevékenységének. A pszichoterápiák hazai meghonosítása a 20. század utolsó harmadában komoly szemléletbeli változásokat igényelt. A hétköznapi hangyamunkában is teret kellett kapnia a pszichológiai elveken nyugvó gyógyításnak, el kellett fogadniuk szakembereknek és politikusoknak, betegeknek és hozzátartozóknak. A szerző munkásságában érdemes kiemelni a konzultációs-kapcsolati pszichiátria jelentőségének felismerését, a családorientált megközelítést. Ennek részletes, külön fejezetet szentelt a szerző – láthatóan kedvenc témaköréről, munkásságának lényegi részéről van szó.

Hasonló fajsúlyú terület volt a szerző számára a képzés és oktatás kérdése. A pszichiátriai szakorvosképzés hazai megszervezésében úttörő szerepet töltött be. Az egyetemi struktúra fontos alapja volt ennek, a Nyéki úti intézet (akkor a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem tanszékeként)

gyakorlatilag országos képzési központtá vált. Ekkor már mind több alegység alakult meg a Magyar Pszichiátriai Társaságon belül is, amelyek kiegészítették az oktatást.

A kutatással való kapcsolat is jelentős fejezet, érdekes körkép. A tudományos minősítés hányattatásai, a kor mechanizmusai, aztán a különböző kutatási irányok megjelenése a szerző karrierjében mind jelentős állomások. E téren az alapellátással való kapcsolat lényeges volta szemléletileg is fontos – az idő tájt ez csak ritkán volt a pszichiátriai szakmai közbeszéd része. Az alapellátással való kapcsolat hátterében tudnunk érdemes, hogy a szerző édesapja körzeti orvos, az-az háziorvos volt. A konzultációs-kapcsolati pszichiátria szemléletmódja ennél fogva a szerző munkásságának kiemelkedő sajátja. Ennek jegyében fogant több kutatás is.

Érdekes fejezet a szerzőnek az államigazgatásban való szerepvállalása. Minisztériumi főelőadóként rajta tartotta kezét a szakma ütőerén, új szempontokat igyekezett érvényesíteni. Ez a szakmaszervező aktivitás megmutatkozott a szakmai közelet minden szintjén a Társaságtól a szakmai kollégiumig. Külön tanulságos az OPNI megszüntetésének és a kialakuló Országos Pszichiátriai Központ szerepének a közszőlő való értékelése – ez már napjaink pszichiátriájának központi történetei közé tartozik.

Ugyanez a töretlen szervezői talentum mutatkozott meg a szerző nemzetközi kapcsolatainak alakításában is. Számos rendezvényen vett részt, a Pszichiátriai Világszövetség vezetőségében is munkálkodott, ami a hazai pszichiátria nagy nemzetközi elismerését is jelenti.

A publikációk áttekintésekor is nyilvánvalóvá válik a szerző oktatói elhivatottsága: például az előadástartás fortélyairól vagy a közlemények típusairól kitűnő összefoglalót olvashatunk. Számos könyvet, tankönyvet szerkesztett a szerző, ezek a legfontosabb forrásaivá váltak a hazai pszichiátriának. Színvonalas szakmai továbbképzések szervezője, gazdája is volt, ezek bemutatása is színesíti a kötetet. Ezek a rendezvények nemcsak szakmai színvonalukkal váltak igen népszerűvé, hanem a művészetekkel való kapcsolatuk miatt is.

A utolsó előtti fejezet a „Pályatársak a túlparton” címet viseli: hat jeles elődöt, vezető pszichiátert mutat be a szerző személyes élményei és szakmai teljesítményük alapján. Igen jó adalék ez a fejezet a pszichiátria történetéhez. Az utolsó fejezet címe: „Requiem et credo”. Ez a „Lipót” bezárásának krónikája, dokumentumokkal, levelekkel, visszaemlékezésekkel illusztrálva, valamint a szakma fejlődésének jövőbeli lehetséges útjait vázoló vízió.

Füredi János értékes szakmatörténeti kötettel gazdagította a pszichiátria hazai irodalmát. Színvonalasan ír, „jó tollú” szerző, aki már több alkalommal bizonyította írói tehetségét is. E könyve mindenkinek ajánlható, aki a pszichiátria közelében van.

Dr. Túry Ferenc

# EMÉSZTŐSZERVI BETEGSÉGEK – MA (ESZEM).

## 5. TOVÁBBKÉPZŐ RENDEZVÉNY SOPRONBAN

2013. március 8-án és 9-én a Hotel Lővérben rendezték meg az 5. emésztőszervi betegségekről szóló továbbképzést (ESZEM5) 150 fő részvételével. A jubileumi rendezvény rangját emelte, hogy társszervezőként csatlakozott a Soproni Tudós Társaság, a Magyar Tudományos Akadémia Veszprémi Akadémiai Bizottságának Gasztroenterológiai Munkabizottsága.

Nagy megtiszteltetés volt a szervező soproni gasztroenterológusok számára, hogy hasonlóan a legelső, 2009. évi rendezvény megnyitásához, ezúttal is Prof. Dr. Tulassay Zsolt akadémikus, a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium vezetője vállalta az első előadás megtartását. A professor úr – miként 4 évvel ezelőtt is diák nélkül – pusztán az előadásával kötötte le a hallgatóság figyelmét. A mostani előadásában a klinikai kutatás aktuális problémáit elemezte. Bár következtetései között szerepelt az is, hogy a klinikus ezernyi elfoglaltsága mellett kevésbé ér rá a sokszor egyre kifinomultabb tudományos módszereknek, a betegágytól egyre távolabb kerülő alapkutató gondolkodásmódjának megértésére, a gyümölcsöző párbeszéd kialakítására, épp a professor úr példája bizonyítja, hogy – miként a szervezők nevében üléselnöki funkciót betöltő Patai Árpád megjegyezte –, nem lehetetlen a nehézségek áthidalása.

A Honvéd Kórház vezető gasztroenterológus professzora, Banai János az emésztőszervi betegség lélektani hátteréről beszélt. Döbrönte Zoltán professor előadásában az epeutak és a hasnyálmirigy-vezeték endoszkópos beavatkozásokkal (ERCP) kapcsolatos több mint harmincöt éves tapasztalatait osztotta meg a mintegy 150 fős hallgatósággal. Nemesánszky professor a máj és a cukorbetegség kapcsolatáról tartott előadást, elemezte a metabolikus szindrómában a máj szerepét, szólt a metabolikus szindrómának, az inzulinrezisztenciának, a diabetes mellitusnak a vírushepatitisek kezelésében játszott szerepéről. Gervain Judit főorvosnő a vírushepatitisek gyógyításában a bevezetés előtt álló nukleozidanalógok alkalmazására, a már rendelkezésre álló tapasztalatok alapján a mellékhatásokra hívta fel a figyelmet. Kiemelte, hogy a C-vírus-hepatitis „három kombinációval” történő kezelése az összes hepatológiai centrumban, így a soproni hepatológiai ambulancián is elérhetővé válik.

A budapesti Herszényi professor és a szegedi Rosztóczy tanár úr a refluxbetegségről tartott előadást. Előbbi a refluxbetegséggel kapcsolatos, még nem megoldott kérdéseket elemezte, az utóbbi elsősorban a Barrett-oesophagus kezelésének legújabb eredményeit ismertette. Az előadásokat, miként a rendezvény során többször, nagy tapasztalatú antireflux műtétet végző sebészek bevonásával élénk vita követte, amelynek során megvitatták az antireflux műtéteknek a refluxbetegség kezelésében elfoglalt helyét és feltételeit.

A tápcsatornai endoszkópia aktuális kérdéseiről Rác professor Győrből, Lakatos főorvos Veszprémből és Pák főorvos Esztergomból tartott érdekesítő előadást. Rác István a nagyító endoszkóp várható elterjedésének reményében ismertette a Kudo-beosztást, és ennek alkalmazásából fakadó előnyöket is jelezte: talán ilyen endoszkóp birtokában

jobban koncentrálhatunk majd a valódi rákveszélyt jelentő fogazott polypusok felismerésére és időben történő eltávolítására. Lakatos László az egyre gyakoribb problémát jelentő alsó gastrointestinalis vérzésről beszélt. Kiemelte a nasogastricus szondán át PEG-gel történő előkészítés jelentőségét. Pák főorvos a kapszulaendoszkópiáról szóló előadása során nemcsak több éves tapasztalatainak lényegét mondta el, hanem helyenként még futurisztikusnak tűnő új megoldásokat (valóban mozgatható kapszula, szövettani mintavétel lehetősége, terápiás alternatívák stb.) ismertett lenyűgöző képi dokumentáció bemutatásával.

A szombati napon a hasnyálmirigy-gyulladás diagnosztikájának, kezelésének legújabb módszereiről tartottak kerekasztal-megbeszélést Rakonczay, Baranyai, Czákó, Pap és Oláh professorok vezetésével.

Rakonczay Zoltán, akinek gratuláltak a közelmúltban megvédett akadémiai doktori disszertációjához, a heveny és idült pancreatitis etiológiájában, patomechanizmusában felismert legújabb tudományos eredményeket ismertette. Baranyai Tibor professor gazdag képanyaggal demonstrálta a hasi UH, a multidetektoros CT és az MR nyújtotta lehetőségeket a hasnyálmirigy-betegségek terén. A szegedi Czákó László az endoszkópos ultrahangnak a pancreasbetegségek diagnosztikájában, terápiájában játszott kiemelkedő szerepét hangsúlyozta. Kérdésre válaszolva elmondta, hogy az endoszkópos ultrahang magyarországi elterjedtségét az indokoltnál csekélyebbnek tartja, amiben valószínűleg szerepet játszik a módszer elégtelen OEP-finanszírozása. Pap Ákos professor a hasnyálmirigy-gyulladás klinikumát a 2012-es nemzetközi konszenzus és hatalmas saját tapasztalatai alapján ismertette. Oláh Attila professor hangsúlyozta a sebészi beavatkozás háttérbe húzódását a heveny pancreatitis lezajlásának első heteiben. Sebészi részletek mellőzésével ismertette a műtéti indikációkat, kiemelve a pancreasbetegségek sebészetének központokba való csoportosításának előnyeit. Mint a korábbi előadásokat, ezt a szekciót is élénk vita követte, így többek között megvitatták az ERCP helyét az icterusszal járó pancreasfolyamatokban, hangsúlyozták a metformin és inzulin szerepét a pancreatogen diabetes kezelésében.

Az immár hagyományosnak tekinthető rendezvénynek lassan kialakul a törzsközönsége. Az ország egyik legszebb városa, a Lővér Szálló barátságos vendéglátása, a konferencia magas színvonala miatt mind az előadók, mind a hallgatók az ország szinte minden tájáról évről évre szívesen térnek vissza Sopronba, hogy az emésztőszervi betegségekkel kapcsolatos legújabb ismeretekről továbbképezzék egymást. A konferencia sajátja, hogy csak néhány témára fókuszál, azonban azt alaposan, belgyógyász-gasztroenterológus mellett szükség szerint a társszakmák bevonásával járja körül. Különösen üdítőek az egyes szekciókat követő viták, amelyek oldott légkörben, esetenként a humort sem nélkülözve próbálnak a mindennapi gyakorlat számára kézzel fogható üzeneteket megfogalmazni.

*Dr. Patai Árpád V*

# BESZÁMOLÓ A HEPATOLÓGIA 2013 KONFERENCIÁRÓL

A Magyar Májkutató Társaság, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai szekciója és a Májbetegért Alapítvány által szervezett hagyományos konferenciát ebben az évben Visegrádon rendezték március 21–23. között. A konferencia fő szervezője Szalay Ferenc professor, a Magyar Májkutató Társaság elnöke volt. A konferencia fő témája a krónikus C-hepatitis új kezelése, az interferon, ribavirin, proteázgátló hármas kombináció volt, e köré csoportosultak a társuló szimpóziumok is.

Hunyady Béla professor, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság elnöke összefoglalta a krónikus C-hepatitis (CHC) kezelésének jelenlegi magyarországi irányelveit. Hangsúlyozta, hogy a kezelésre váró betegek kb. 40%-ának előrehaladott fibrózisa van (F3, F4), a fibrózis mértékével összefügg az elsődleges májrák előfordulási gyakorisága. A CHC sikeres kezelésével megelőzhető a májrák. Hivatkozott a Magyar Belorvosi Archívumban megjelent szakmai konszenzus ajánlásra (MBA, 2012, 4: 214-234.).

Az országos hepatitisregiszterben (HepReg) történik a betegek hármas kombinációs kezelésének igénylése, és a prioritási index alapján szakmai grémium dönt a kezelés engedélyezéséről. A konferencián részletesen ismertette a prioritási indexet, amelynek leglényegesebb összetevője a fibrózis mértéke.

Elnök úr hangsúlyozta, hogy a kezelésekhöz nélkülözhetetlen diagnosztika (5 napon belüli HCV-PCR-eredmény) finanszírozása nem megoldott, tárgyalások folynak a szakma és a finanszírozók között.

Előadást hallottunk a Budai Hepatológiai Centrumban működő új generációs FibroScan-CAP készülék-ről, amely tájékoztat a májfibrózis mértékéről és a máj zsírtartalmáról is. A vizsgálat OEP-finanszírozása nem megoldott.

Ferenci Péter professor (Bécs) összefoglalta a CHC kezelésének fejlődését 1991-től napjainkig, és a jövőben (2-3 év múlva) az interferon nélküli terápiának jósolt tartós sikert. Előadásában újabb generációs proteázgátlókkal és polimerázgátlókkal történt klinikai vizsgálatok eredményeit ismertette, amelyekben a betegek több mint 90%-a vírusmentes lett. Több szimpózium (Janssen-Cilag, MSD, Roche) részletesen foglalkozott az interferon-, ribavirin- és a két új proteázgátló (telaprevir, boceprevir) terápiával. Érdekes és tanulságos esetismertetésekkel részről érzékelhetjük a pegylált interferon, ribavirin kettős kezelésnél hatékonyabb (50% versus 75–80%) hármas kombinációk előnyeit, és hallhattuk a kezelés nehézségeit. Az előadások tájékoztattak a mellékhatásokról és azok kezeléséről is.

Peter Buggisch professor (Hamburg) a németországi tapasztalatokat ismertette. Hangsúlyozta, hogy a proteázgátlóval kiegészített kezelés hatékony (63–93%-ban HCV-PCR-negativitás érhető el a kezelés 12. hetére). Felhívta a figyelmet a kiindulási thrombocytaszám és szérumbalbuminszint fontosságára.

Tornai István a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai szekciójának elnöke vezeti a magyarországi

hármas kombinációs (pegylált interferon alfa-2a, pegylált interferon alfa-2b, ribavirin, telaprevir), nyílt, multicentrikus, korai hozzáférési programot (Early Acces Program). Előadásában ismertette a kiváló nemzetközi eredményeket, amelyekben a kezelés 4. hetére a naív betegek 59%-a, a korábban visszaeső betegek 63%-a vírusnegatívvá vált. A kezelés 12. hetére a korábban nem kezelt és a visszaeső betegek egyaránt 83%-ban váltak HCV-PCR-negatívvá.

Rafael Esteban professor (Barcelona) a spanyolországi tapasztalatokat foglalta össze, és előadásában megerősítette a bevezető kettős kombinációs (lead-in) kezelés jelentőségét a hármas kombinációs kezelés megkezdése előtt.

Ismeretésre került az eddigi legnagyobb nemzetközi real-life (beavatkozásmentes) vizsgálat (Prophesy) magyarországi eredménye. A betegek gyógyulási aránya a klinikai vizsgálatokhoz hasonló volt. 654 beteg 46%-a gyógyult meg kettős kezeléssel (pegylált interferon alfa-2a és ribavirin). A vizsgálat egyértelműen igazolta, hogy a gyógyulás legerősebb előjelző tényezőinek, a 4. és a 12. heti vírusválasznak az eredménye jól alkalmazható annak megítéléséhez, hogy melyik betegnél ajánlott kiegészíteni a kettős kezelést proteázgátlóval.

Két szimpózium (Bristol-Myers Squibb, Fresenius Kabi) témája volt a krónikus B-hepatitis terápiája, az előadók összefoglalták a nukleozidanalógok (entecavir, tenofovir) alkalmazásának főbb szempontjait.

Schaff Zsuzsa professor asszony vezette a májrákkal foglalkozó előadások blokkját, ahol a klinikus, a képalkotó szakember, a patológus, az intervenció radiológus és a sebész együttműködésének fontossága és szükségessége ismételten igazolódott a betegség korai diagnózisa és hatékony kezelése céljából.

A konferenciát színesítették ritkább anyagcsere-betegségeket ismertető, interaktív esetbemutatók (Wilson-kór, haemochromatosis,  $\alpha$ 1-antitripszin-hiány, egyéb metabolikus betegségek), amelyek kapcsán az előadók felhívták a hallgatóság figyelmét a diagnózis és differenciál-diagnózis sokrétűségére.

A konferencián tanulságos összefoglalásokat hallottunk az autoimmun májbetegségekről, a krónikus vírushepatitisek immunológiai vonatkozásairól, a coeliakia és a májbetegség kapcsolatáról, a heveny májelégtelenség kezeléséről és a magyarországi májátültetés helyzetéről. Az előadók áttekintették a májcirrhosis szövődményeit, és azok kezelését.

A májbetegségek gyógyszeres kezelésének szempontjait összefoglaló előadások számos, a mindennapi gyakorlatban hasznos tanácsokat tartalmaztak.

Werling Klára tanárnő, a vírusos májbetegség által létrehozott civil szervezetek elnöke, ismertette a szervezetek céljait, a szakma és a betegszervezetek közötti eddigi és a jövőben tervezett együttműködést, és a szervezetek jelentőségét a betegek számára (tájékoztatás, érdekképviselet, közösség, információ átadás).

*Dr. Lengyel Gabriella*

## Tájékoztató a szerzőknek

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

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

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

## Szerzőség

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

## Kéziratok elbírálása

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

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

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

## Orvosi helyesírás

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

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

## Technikai követelmények

A kéziratokat a szokásos A/4-es lapon kérjük kettes sortávolsággal gépelni (1 sorban 60 leütés, egy oldalon 30 sor), két példányban beküldeni. A nyomtatott példányokon kívül a kéziratot elektronikus úton (e-mail: [satmik@bel1.sote.hu](mailto:szatmik@bel1.sote.hu)) vagy CD-n is (a szövegszerkesztő program megjelenésével) be kell küldeni. Kéziratot nem küldünk vissza.

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

## Illusztrációk

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

## Ábratípusok:

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

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

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

## Összefoglalás

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

## Irodalomjegyzék

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

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

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

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

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

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

## Curriculum vitae

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

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

A könyv a mindennapi betegellátásban gyakran felmerülő differenciáldiagnosztikai problémákkal foglalkozik, különös tekintettel a háziorvosi tevékenység szempontjaira és a „periculum in mora” esetekre.

Az első három fejezet az anamnézis és a fizikális vizsgálat alapján előtérbe kerülő panaszokból és tünetekből kiindulva tárgyalja a racionális diagnosztikai lépéseket.

Az általános belgyógyászati és sebészeti illetésű részek után további 9 diszciplína szerint felmerülő témák következnek.

A felsőbb éves orvostanhallgatók oktatásának támogatásán kívül egyaránt hatékonyan szolgálja a posztgraduális képzést és a diplomájukat régebben megszerzett orvosok továbbképzését is.

Ára: 7850 Ft

Terjedelem: 796 oldal

Méret: 165 x 235 mm



medicina

**Medicina Könyvkiadó Zrt.**

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

tel.: 36(1)312-2650

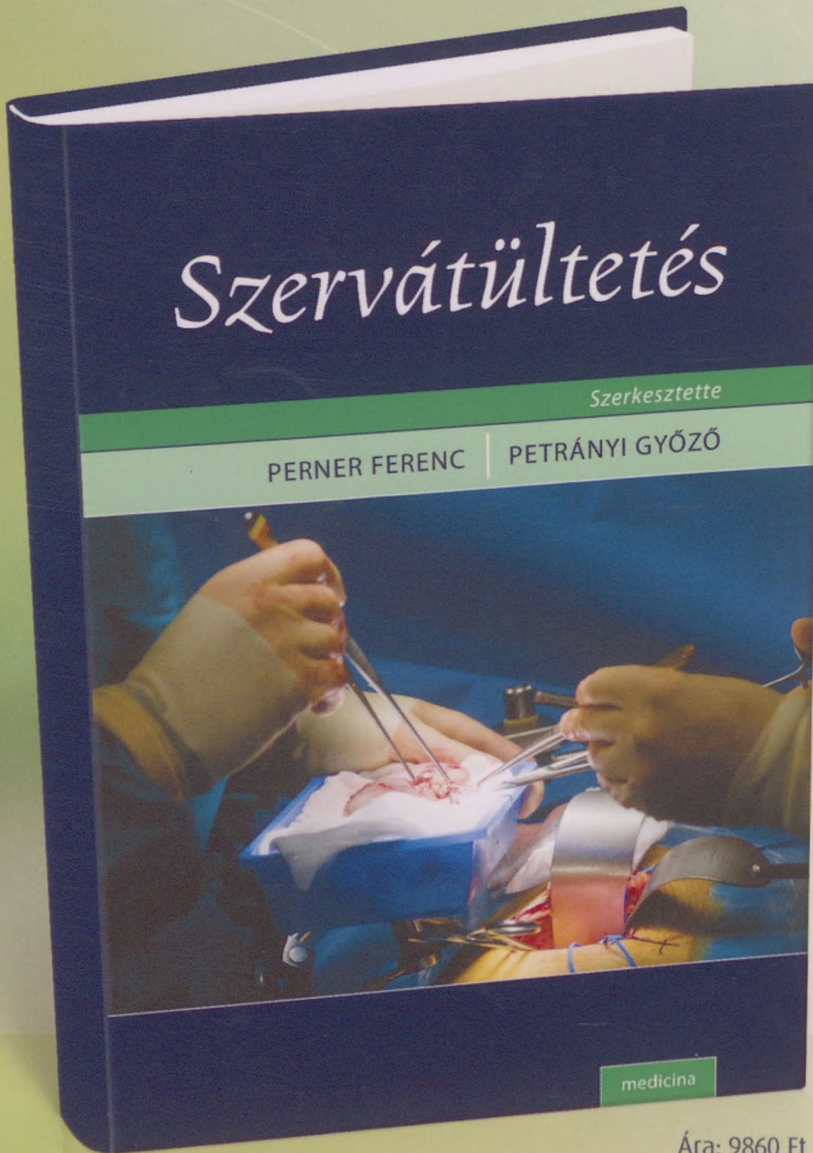
Keresse könyveinket a honlapunkon • [www.medicina-kiado.hu](http://www.medicina-kiado.hu)  
Valamint márkaboltjainkban

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

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

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

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ újdonsága



Ára: 9860 Ft

A modern szervátültetés építménye három pilléren nyugszik. Egyik az alapkutatás, ez biztosítja a fejlődést, az innovációt. Az orvostudomány egyik ágában sincs ilyen szoros kapcsolat a kutatás eredményei és a klinikai megvalósítás között. A másik alapkö a klinikai szervátültetés, amely gyors léptekkel fejlődik, a szellemi tudást és a részletekbe menő ismereteket transzplantációs ismeretekben a szervspecifikus résztudást és tapasztalatot is igényel. A harmadik fontos fundamentum a szervátültetés teljes folyamatának etikai megalapozottsága. Új fogalmak és viszonyok jöttek létre, mint az altruisztikus adományozás, a humánus emberbaráti szeretet különleges megnyilvánulásai, a betegek feltétlen bizalma orvosaikban, a család és ez által a társadalom elfogadó magatartása a donációt illetően. Magyarországon először jelenik meg tudományos mű e témában.



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