

M55

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG ÉS
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

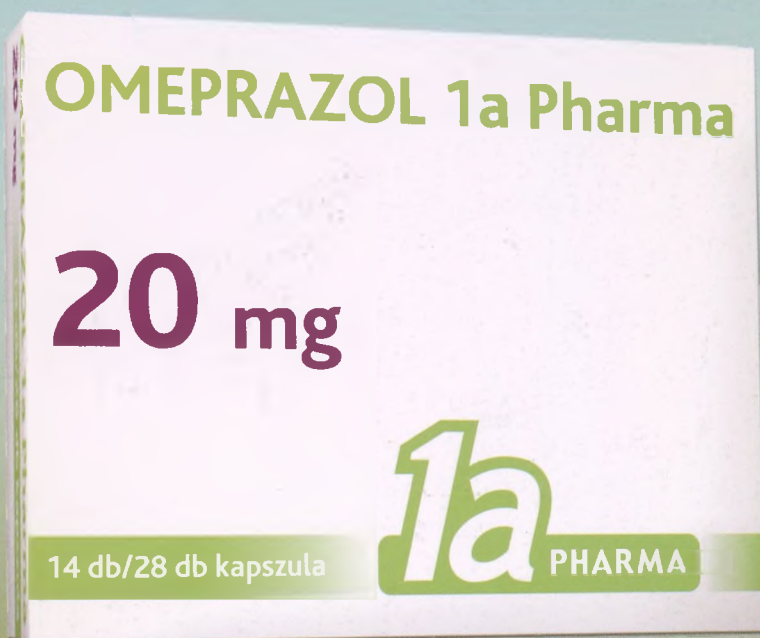


SUPPLEMENTUM

LXI. ÉVFOLYAM



1/2008



...kedvező árú gyógyszert betegek gyógyulásához!

Gyógyszerkészítmény neve	Kíszerelés	Patikai ár*	Támogatás mértéke	Normatív térítési díj	Eü emelt támogatás	Eü emelt térítési díj
OMEPRAZOL 1a Pharma 20 mg kapszula	14x	2 055 Ft	1 130 Ft	925 Ft	1 439 Ft	616 Ft
OMEPRAZOL 1a Pharma 20 mg kapszula	28x	4 096 Ft	2 253 Ft	1 843 Ft	2 867 Ft	1 229 Ft

* 2008. február 1-jétől érvényes árak. Forrás: www.OEP.hu

Omeprazol 1a Pharma 20 mg kapszula

Hatóanyag: 20 mg omeprazolom kapszulánként.

Javallat: Ulcus duodenalis, ulcus ventriculi, a nemsteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazásához társuló peptikus fekélyek, eróziók kezelésére és megelőzésére. Reflux betegségek, savtúlermeléssel járó dyspepsia, Zollinger-Ellison syndroma, általános anaesthesia során a gyomortartalom aspirációjának veszélye esetén, sav aspiratio profilaxis. Nyombél-, és gyomorfekélyben szenvedő betegek esetében a *Helicobacter pylori* jelenlétét ki kell zárni.

Ellenjavallatok: A készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység esetén. Májkárosodás esetén nem alkalmazható clarithromycinnel kombinálva.

Adagolás: A kapszulát egészben, szétrágás nélkül, folyadékkal, étkezés (reggeli vagy vacsora) előtt kell bevenni. Napi 80 mg feletti adagolás esetén a napi adagot két részre osztva kell bevenni.

Nyelési nehézségekkel küzdő betegek a kapszulát szétnyithatják és annak tartalmát fél pohár folyadékban vagy enyhén savas italban (pl. gyümölcslében, aludttejben vagy szénsavmentes ásványvízben) elkeverve vehetik be. Az így elkevert kapszula tartalmát azonnal, de legkésőbb 30 percen belül be kell venni.

Más módon is bevehető: a kapszulát 1-2 percig szopogatva az kinyílik, és a benne lévő pelletteket folyadékkal kell lenyelni.

A pelletteket nem szabad szétrágni vagy összetörni.

A készítmény felírása előtt olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

(OGYI-eng. száma: 29 969/41/2005; 29970/41/2005)

Reflux nélkül jobb ízű az élet!



INFORMÁCIÓ:
(36 1) 430 2676



1 A Pharma GmbH:
Németország, Kelttenring 1+3
82041 Oberhaching



POSTACÍM: 1a Pharma
1301 Budapest, Pf. 66.



TELEFAX:
(36 1) 430-2679



HONLAP:
www.1apharma.hu



E-MAIL:
1apharma.hungary@1apharma.com

10 év tapasztalat • több millió kezelt beteg • Németországban már bevált gyógyszerek

MIBA

2008 MARC 12

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG ÉS A
MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG TÁMOGATÁSAVAL

SEMMELWEIS EGYETEM
Budapest, 1085 Ullői út 26.
Központi Könyvtár

- 6 VIII. GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ
KONFERENCIA ÉS A SEMMELWEIS EGYETEM
I. GASZTROENTEROLÓGIAI SZINTENTARTÓ
TANFOLYAMÁNAK PROGRAMJA

ELŐADÁS-ÖSSZEFOGLALÓK

- | | | |
|------------------------|----|--|
| DR. SZALAY FERENC | 13 | GYÓGYSZER OKOZTA MÁJKÁROSODÁS |
| DR. LENGYEL GABRIELLA | 17 | MÁJBETEGSÉGEK ÉS A DEPRESSZIÓ |
| DR. WERLING KLÁRA | 21 | VÍRUSHEPATITISEK KEZELÉSE |
| DR. HAGYMÁSI KRISZTINA | 23 | A MÁJRÁK EPIDEMIOLÓGIÁJA ÉS MOLEKULÁRIS
BIOLÓGIÁJA |
| DR. GASZTONYI BEÁTA | 24 | AUTOIMMUN HEPATITIS |
| DR. SZILVÁS ÁGNES | 27 | A MÁJ KERINGÉSI ZAVARAINAK KÓROKTANA |
| DR. SZÉKELY GYÖRGY | 28 | A NEM INVAZÍV DIAGNOSZTIKA LEHETŐSÉGEI |
| DR. DOROS ATTILA | 30 | CT-MR ANGIOGRÁFIA, INTERVENCIÓS RADIOLÓGIA:
A JÖVŐ LEHETŐSÉGEI |
| DR. KUPCSULIK PÉTER | 34 | A MÁJ KERINGÉSI ZAVARAINAK SEBÉSZI
MEGÍTÉLÉSE |
| DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ | 40 | ENDOSZKÓPOS ALAPÚ VASTAGBÉLSZŰRÉS |
| DR. HAGYMÁSI KRISZTINA | 43 | A VASTAGBÉLRÁK MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI
HÁTTERE |
| DR. SRÉTER LÍDIA | 45 | A KOLOREKTÁLIS DAGANATOK ONKOLÓGIAI
KEZELÉSE |
| DR. JAKAB FERENC | 47 | A VASTAGBÉLRÁK SEBÉSZETE |
| DR. ZÁGONI TAMÁS | 51 | A MINŐSÉGI KOLONOSZKÓPIA |
| DR. MÜLLNER KATALIN | 54 | ÁLTALÁNOS ÉRZÉSTELENÍTÉS ÉS AZ ENDOSZKÓPIA |
| DR. MADÁCSY LÁSZLÓ | 57 | AZ EMÉSZTŐRENDSZERI BETEGSÉGEK
ENDOSZKÓPIÁJÁNAK ÚJ MÓDSZEREI |
| DR. LANGER RÓBERT | 59 | A LAPAROSZKÓPOS SEBÉSZET EREDMÉNYEI |
| EGGENHOFER JUDIT | 62 | JAVALLATON TÚLI GYÓGYSZERRENDELÉS |
| DR. RÁCZ ISTVÁN | 64 | A <i>HELICOBACTER PYLORI</i> ERADIKÁCIÓJA 2008 |
| DR. LUDWIG ENDRE | 67 | EMÉSZTŐRENDSZERI BETEGSÉGEK ANTIBIOTIKUS
KEZELÉSE |
| DR. NEMESÁNSZKY ELEMÉR | 69 | NEM-SZTEROID GYULLADÁSGÁTLÓK (NSAID)
A GASZTROENTEROLÓGUS SZEMÉVEL 2008-BAN |
| DR. CZIRJÁK LÁSZLÓ | 71 | A BIOLÓGIAI TERÁPIA ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI |
| DR. GYULAI ROLLAND | 73 | A BIOLÓGIAI KEZELÉS A KLINIKAI GYAKORLATBAN
– PSORIASIS |

DICETEL®

Az IBS gyógyszeres kezelése:

**Hasi fájdalom és székrekedés,
mint domináns tünetek esetén a
Ca-antagonista készítmények az
első vonalbeli szerek...***

Rövidített alkalmazási előírás

Dicetel filmtabletta

(hatóanyaga: 50 mg pinaverinium bromatum filmtablettaként)

Terápiás javallatok

- Funkcionális bélbetegségekkel (pl. IBS) kapcsolatos fájdalom, tranzitavarok és dyscomfortérzés tüneti kezelése;
- epeúti funkcionális rendellenességek okozta fájdalmak tüneti kezelése;
- irrigoszkópiához való előkészítés.

Adagolás és alkalmazás

Felnőttek részére: szokásos napi adag 3-4-szer 1 filmtabletta. Egyes esetekben ez az adag napi 6 filmtablettára emelhető. Irrigoszkópiához való előkészítésnél az adag napi 4 filmtabletta a vizsgálatot megelőző három napon. A filmtablettákat egészben, szétrágás vagy szopogatás nélkül, étkezés közben kell bevenni egy pohár vízzel. Kerülni kell a gyógyszer bevitelét közvetlenül lefekvés vagy az éjszakai elalvás előtt.



Ellenjavallatok

A készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység.
A készítményt általában nem szabad terhesség alatt alkalmazni.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések

Laktózintoleranciában figyelembe kell venni, hogy a készítmény 18,15 mg laktózt is tartalmaz filmtablettaként.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Ritkán enyhe gastrointestinalis zavarokat, egyes esetekben allergiás jellegű bőrtüneteket figyeltek meg.

Megjegyzés: ☒ (egy kereszt)

Kiadhatóság: Csak vényre kiadható gyógyszer (II. csoport)

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma:
17 578/55/2002

Térítési díj: Dicetel filmtbl.: 50x 1084 Ft Forrás:
www.oep.hu/2008.01.01

Kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást is!

* Irritábilis bél szindróma – diagnosztikus és kezelési protokoll /Gastroenterológiai Szakmai Kollégium/ (Gastroenterológiai Útmutató 2006)



SOLVAY

AZ ENZIMPÓTLÁSBAN TÖBB, MINT 100 ÉVE BIZONYÍT



Indiati alkalmazási előírás

10 000 kapszula (20x, 50x): 150 mg pancreatinum szulánként (10 000 Ph. Eur. E. lipáz, 8000 Ph. Eur. E. amiláz és 600 Ph. Eur. E. proteáz).
25 000 kapszula (50x, 100x): 300 mg pancreatinum szulánként (25 000 Ph. Eur. E. lipáz, 18 000 Ph. Eur. E. amiláz és 1000 Ph. Eur. E. proteáz).

Indiati javallatok

Exokrin pancreaselégtelenség kezelése gyermekeknél és felnőtteknél.
 Az exokrin pancreaselégtelenség gyakran együtt jár az alábbi körképekkel (bár nem korlátozódkik kizárólag ezekre az esetekre):
 • mucoviscidosis,
 • krónikus pancreatitis,
 • pancreatocystoma utáni állapot,
 • gastrectomia,
 • hasnyálmirigy-rák,
 • gastrointestinalis bypass műtét utáni állapot (Pl. Billroth II gastroenterostomia),
 • a ductus pancreaticus vagy a ductus choledochus elzáródása (pl. daganat következtében),
 • Shwachman-Diamond-szindróma.

Adagolás és alkalmazás

A kapszulat egészben, szétörösz vagy szétrágás nélkül, étkezés közben, elegendő mennyiségű folyadékkal kell lenyelni.

Adagolás mucoviscidosisban

- A testsúlyfüggő enzimadagolást testsúlykilogrammonként és étkezésenként 1000 egységnyi lipázzal kell kezdeni 4 éven aluli gyermekeknél, ill. 500 egységnyi lipázzal 4 éven felüliekénél.
- Az adagot a betegség súlyosságát fokának megfelelően kell megállapítani oly módon, hogy az biztosítsa a steatorrhoea visszaszorítását, valamint a beteg megfelelő tápláltsági állapotát.
- A betegek többségénél a napi adag maradjon 10 000 lipázegység/ttkg alatt, ill. ne haladja meg azt.

Adagolás az exokrin pancreaselégtelenség egyéb eseteiben

A szükséges adag 20–75 000 Ph. Eur. egység lipáz a főétkezésekhez (reggeli, ebéd, vacsora) és kb. 5–25 000 Ph. Eur. egység lipáz a köztes étkezésekhez. A szokásos kezdő adag 10–25 000 Ph. Eur. egység lipáz főétkezésenként. A steatorrhoea minimalizálásához és

megfelelő tápláltsági állapot biztosításához azonban ennél nagyobb adagok alkalmazására is szükség lehet. Az általános klinikai gyakorlat azt mutatja, hogy étkezésenként legalább 20–50 000 Ph. Eur. egység lipáz kell bejuttatni.

Ellenjavallatok

Túlérzékenység a sertés-pancreassal nyert pankreatinnal, illetve a készítmény bármely összetevőjével szemben.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálatok összesített adatai szerint a pankreatin alkalmazásával kapcsolatos gyógyszer mellékhatások összincidenciája azonos volt a placebóval tapasztaltakéval.

Gastrointestinális zavarok

Hasi fájdalom (gyakori), székrekedés (ritka), abnormális széklet (ritka), diarrhoea (ritka) és hányás/hányinger (ritka).
 Elővigyázatosságból azonban szokatlan hasi tünetek jelentkezése, ill. a hasi tünetek megváltozása esetén megfelelő vizsgálattal ki kell zárni a colonicarosis lehetőségét, különösen akkor, ha a beteg napi

lipázbevitel meghaladja a testsúlykilogrammonkénti 10 000 egységet.

A bőr, ill. a bőr alatti kötőszövet elváltozásai
 Előfordultak allergiás vagy túlérzékenységi bőrreakciók is (ritka).

Megjegyzés: ☒ (egy kereszt) jelzés.

Kiadhatóság: vény nélkül is kiadható gyógyszer (I. csoport).
 Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 20 327/4/03

Kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást is!

Kreon 10 000 és 25 000 kapsz. fogyasztói ára*:
 Kreon 10 000 kapsz. 20x: 779 Ft, 50x: 1503 Ft,
 Kreon 25 000 kapsz. 50x: 4646 Ft, 100x: 8457 Ft.

EÜ.tér. 70%:
 Kreon 10 000 kapsz. 20x: 234 Ft, 50x: 451 Ft,
 Kreon 25 000 kapsz. 50x: 1880 Ft, 100x: 2924 Ft.

EÜ.tér. 100%:
 Kreon 10 000 kapsz. 20x: 300 Ft, 50x: 300 Ft,
 Kreon 25 000 kapsz. 50x: 300 Ft, 100x: 300 Ft.

*Forrás: www.oep.hu/2008.01.01.

DR. NAGY FERENC	75	TNF-ALFA-ELLENES KEZELÉS A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN
DR. ARATÓ ANDRÁS	77	GYEREKKORI CROHN-BETEGSÉG ÉS A BIOLÓGIAI KEZELÉS
DR. MIHELLER PÁL	80	GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK TERMÉSZETES LEFOLYÁSÁNAK VÁLTOZÁSA
DR. BANAI JÁNOS	83	TÁPLÁLKOZÁS ÉS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK
DR. BENE LÁSZLÓ	86	A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK KEZELÉSÉNEK STRATÉGIÁJA: LEÉPÍTŐ VAGY FELÉPÍTŐ KEZELÉS?
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ	88	RÁKSZŰRÉS ÉS DAGANATMEGELŐZÉS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN
DR. DOBOS ÉVA	90	A GYÓGYSZERRENDELÉS ELLENTMONDÁSAI – 2007/2008.
DR. BERÓ TAMÁS	93	A MALABSZORPCIÓ KÓRÉLETTANA
DR. PAPP JÁNOS	96	A VÉKONYBÉL ENDOSZKÓPOS VIZSGÁLATA
DR. GARAMSZEGI MÁRIA	97	A VÉKONYBÉL RITKA BETEGSÉGEI
DR. LONOVICS JÁNOS	101	A SAVELVÁLASZTÁS GÁTLÁSÁNAK KLINIKAI SZEREPE A GASTROOESOPHAGEALIS REFLUXBETEGSÉG KEZELÉSÉBEN
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ	103	A GERD ÚJ OSZTÁLYOZÁSA
DR. WITTMANN TIBOR	106	BARRETT-NYELŐCSŐ: MEGELŐZÉS, KÓRISME, ELLENŐRZÉS, KEZELÉS
DR. JUHÁSZ MÁRK	109	A PROTONPUMPA-GÁTLÓ KEZELÉS EREDMÉNYTELENSÉGÉNEK OKAI GERD-BEN
DR. PAP ÁKOS	113	A HASNYÁLMIRIGY BETEGSÉGEINEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI
DR. SIMON LÁSZLÓ	116	FEKÉLYBETEGSÉG 2008
DR. WITTMANN TIBOR	120	A NYELŐCSŐ-MOTILITÁS ZAVARAI
DR. ALTORJAY ISTVÁN	125	GASTROPARESIS
DR. NÉMETH ANNA MÁRIA	128	FUNKCIONÁLIS DYSPEPSIA
DR. DÖBRÖNTE ZOLTÁN	133	A FUNKCIONÁLIS EMÉSZTŐRENDSZERI BETEGSÉGEK ELKÜLÖNÍTÉSÉNEK NEHÉZSÉGEI
DR. PREGUN ISTVÁN	135	A BÉLGÁZOK SZABÁLYOZÁSA

	140	A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 42. NAGYGYŰLÉSE PROGRAMJA

A volumen számít, nem a koncentráció!

Pentasa® 1 g klizma (100 ml)



Pentasa®
mesalazine

Partners in remission



PENTASA 1 g klizma: 1000 mg mesalazin 100 ml szuszpenzióban.

Terápiás javallatok: Ulceratív proctosigmoiditis, enyhe és mérsékelt baloldali colitis akut és lénitáló kezelése.

Adagolás: 1 adag klizma lefekvés előtt. A rektális szuszpenziót használat előtt alaposan fel kell rázni!

Ellenjavallatok: Mesalazinnal, szalicilátokkal vagy a készítmény egyéb összetevőivel szembeni túlérzékenység. Súlyos máj- és veseelégtelenség. Gyomor- és nyombéllelkély. Vérértékenységi hajlam.

A PENTASA 1 g klizma 14 év alatti, ill. 50 kg alatti gyermekek kezelésére nem javasolt!

A legfőbb beteg, akik szulfasalazin-nel szemben intoleránsak vagy szulfasalazin-re túlérzékenyek a PENTASA-t hasonló reakció veszélye nélkül alkalmazhatják. Szalicilát allergia veszélye miatt azonban a szulfasalazin érzékeny betegekkel különös figyelemmel kell kísérni.

Csak orvosi ellenőrzés mellett szabad alkalmazni. A terápia előtt és közben a vér- és vizelet ellenőrzés szükséges.

Óvatosan adható együtt: kortikoidokkal, antiagregánsokkal, szulfonilkarbamid típusú orális antidiabétikumokkal, spirón laktonnal, furoszemiddel, probeniciddel, szulfinpirazonnal, melitrexattal, ritampicinnel. Egyes esetekben pancytopenia lépett fel merkaptopurinallal kombinált mesalazin kezelés során. Terhesség és szoptalás alatt akkor adható, ha a kezelőorvos gondosan mérlegeli a terápiás előny/kockázat arányát.

Mellékhatások: Gyakori: lejtáadás, hasmenés, hasi fájdalom, hányinger, hányás, allergiás kiütések (csalánkiütések, erythemas kiütések). **Ritka:** myo- és pericarditis, emelkedett amidáz, pancreatitis. **Nagyon ritka:** eosinofília (allergiás eredetű), anaemia, aplasztikus anaemia, leukopenia, beleértve granu-

locytopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis, pancytopenia, perifériás neuropathia, dyspnoe, köhögés, allergiás alveolitis, pulmonális eosinofília, pulmonális infiltráció, pneumonitis, emelkedett májenzimek és bilirubin, májtoxicitás (hepatitis, cirrhosis májelégtelenség), reverzibilis hajhullás, myalgia, arthralgia, lupus erythematosus-szerű hasonló reakció, rendellenes vesefunkció (intersticiális nephritis, nephrosis szindróma), vizelet eiszihezódás.

Rektális adagolás esetén pruritus, rektális diszkomfort érzés és hirtelen székelési inger előfordulhat. Fontos megjegyezni, hogy számos nem kívánó hatás magának a beleszéknek a lünete is lehet.

A mesalazin terápiás hatása leginkább attól függ, hogy mennyire érintkezik a beteg bélnyálkahártyájával. A klinikai tapasztalatok alapján megállapítható, hogy a mesalazin rektálisan inkább lokális, mint szisztémás hatással rendelkezik. A Pentasa klizma a bélszakasz disztális részében biztosít alacsony szisztémás felszívódás mellett magas koncentrációt és eléri a lezártó vastagbelet.

Segédanyagok: Nátrium-edetát, nátrium-diszulfid, nátrium-acetát, tisztított víz, sósav.
Lejárató idő: 2 év. **Tárolás:** Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
Csomagolás: 1 visszafolyást gátló billentyűvel ellátott műanyag applikátor nitrogénnel töltött alumínium védő fólia zsákokban, 7 enema + 7 PE tasak laktartóban.

Megjegyzés * (gye kereszt)

Kiadhatóság: II/3.a csoport
Kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban kiadható gyógyszerkészítmények (J).
A gyógyszer az EU rendelet 11/b pontja alapján 90 % támogatással rendelhető. **Fogyasztói ára:** 8370 Ft, **tértési díj:** 837.- Ft.

OGYI-T: 7596/01

Olvasva el az alkalmazási előírást!

További információért forduljon a forgalmazóhoz! Engedély jogosultjának képviselőjéhez:

Ferring Magyarország Kft.

1138 Budapest, Váci út 140.

Tel: 06 1 236 3800

FERRING

PHARMACEUTICALS

Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi Kft.
1138 Budapest Váci út 140., Telefon: 236 3800, Fax: 236-3899

VIII. Gasztroenterológiai Továbbképző Konferencia és a Semmelweis Egyetem I. Gasztroenterológiai szintentartó tanfolyama

2008. február 7., csütörtök

- 8.00–09.00 Regisztráció
9.00 Megnyitó, köszöntő
- 9.00–10.40 A májbetegségek újabb szempontjai (Üléselnök: Szalay Ferenc)
1. Gyógyszerek okozta májkárosodás
Előadó: Szalay Ferenc
2. Májbetegségek és a depresszió
Előadó: Lengyel Gabriella
3. Vírushepatitisek kezelése
Előadó: Werling Klára
4. A májrák epidemiológiája és molekuláris biológiája
Előadó: Hagymási Krisztina
5. Autoimmun májbetegségek
Előadó: Gasztonyi Beáta
- 10.40–11.10 Szünet
- 11.10–12.40 A máj keringési zavarai: diagnosztikus és terápiás kérdések (Üléselnök: Székely György)
1. A máj keringési zavarainak kóroktana
Előadó: Szilvás Ágnes
2. A nem invazív diagnosztika lehetőségei
Előadó: Székely György
3. CT-MR angiográfia, intervenció radiológia: a jövő lehetőségei
Előadó: Doros Attila
4. A máj keringési zavarainak sebészi megítélése
Előadó: Kupcsulik Péter
- 12.40–13.40 Ebédszünet
- 13.40–15.15 Újabb adatok a vastagbélrákról (Üléselnök: Herszényi László)
1. Endoszkópos alapú vastagbélszűrés
Előadó: Herszényi László
2. A vastagbélrák molekuláris biológiai háttere
Előadó: Hagymási Krisztina
3. A vastagbélrák onkológiai kezelése
Előadó: Sréter Lídia
4. A vastagbélrák sebészete
Előadó: Jakab Ferenc
- 15.15–15.40 Szünet
- 15.40–17.30 Az emésztőrendszer endoszkópiájának kérdései (Üléselnök: Papp János)
1. A minőségi kolonoszkópia
Előadó: Zágoni Tamás
2. Általános érzéstelenítés és az endoszkópia
Előadó: Müllner Katalin
3. Az emésztőrendszeri betegségek endoszkópiájának új módszerei
Előadó: Madácsy László
4. A laparoszkópos sebészet eredményei
Előadó: Langer Róbert

2008. február 8., péntek

- 9.00–11.00 Az emésztőrendszeri betegségek kezelésének újabb szempontjai (Üléseelnök: Rácz István)
1. Javallaton kívüli gyógyszerrendelés
Előadó: Eggenhofer Judit
 2. A *Helicobacter pylori* eradikációja 2008
Előadó: Rácz István
 3. Emésztőrendszeri betegségek antibiotikus kezelése
Előadó: Ludwig Endre
 4. Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) a gasztroenterológus szemével 2008-ban
Előadó: Nemesánszky Elemér
- 11.00–11.20 Szünet
- 11.20–13.00 A biológiai kezelés új lehetőségei (Üléseelnök: Hunyadi Béla)
1. A biológiai kezelés elméleti háttere
Előadó: Czirják László
 2. Biológiai kezelés a klinikai gyakorlatban
Előadó: Gyulai Rolland
 3. TNF-alfa-ellenes kezelés gyulladásgátló bélbetegségekből
Előadó: Nagy Ferenc
 4. Gyerekkori Crohn-betegség és a biológiai kezelés
Előadó: Arató András
- 13.00–14.00 Ebédszünet

Legalon® 140 kapszula 30x/60x

Hatóanyag: 140 mg szilimarín/kapszula



Máriatövisből kivont szilimarín készítmény

Javasolt: toxikus májkárosodás; krónikus gyulladásgátló májbetegségek és májszűrődés kiegészítő kezelésére.

- **Növényi eredetű májvédő**
- **Szabadgyökfogyó**
- **Antitoxikus hatású:**
megakadályozza bizonyos májkárosító anyagok bejutását a májsejtekbe
- **Májregenerációra, májsejtek újraképződésére kedvező hatású**

Vény nélkül is kiadható gyógyszer.

22A06IMAD

Rövidített alkalmazási előírás: Összetétel: 173,0 – 189,0 mg extractum fructus cardui mariae (140 mg szilimarín, 60 mg szilbinin formájában) kapszulánként. **Terápiás javallatok:** Toxikus májkárosodás, krónikus gyulladásgátló májbetegségek és májcirrhosis adjuváns kezelése. **Figyelmeztetés:** A gyógyszeres kezelés nem pótolja a májkárosodást kiváltó ok (pl.: alkohol) elkerülését. **Adagolás és az alkalmazás módja:** Szokásos adagja a kezelés indításakor és súlyos esetekben 3-szor 1 kapszula naponta, fenntartó kezelésben 2-szer 1 kapszula naponta. A kapszulát szétrágás nélkül, kevés folyadékkal kell bevenni. A kezelési időtartamát a kezelőorvos határozza meg. **Ellenjavallatok:** A készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. Epevezeték elzáródása. 12 év alatti életkor (meglelő klinikai tapasztalatok hiányában). **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Laktóz intoleranciában figyelembe kell venni, hogy a készítmény 93,5-97,5 mg laktózt is tartalmaz kapszulánként. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** Nem ismertek. **Terhesség és szoptatás:** Terhesség és szoptalás alatti alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálati adatok, ilyenkor csak kezelőorvos tudásával alkalmazható a készítmény. **Állatkísérletekben nem észlelték magzatkárosító utaló hatást.** Nem ismert, hogy kiválasztódik-e az anyatejbe. **A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre:** A Legalon 140 kapszula nem befolyásolja a gépkészítést, illetve autóvezetési képességeket. **Nemkívánatos hatások és mellékhatások:** Ritkán enyhe hasmenés alakulhat ki. **Túladagolás:** Eddig nem figyeltek meg túladagolást. A mérgezésnek specifikus antidótuma nincs, tüneti kezelés szükséges. **A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások.** **Megjegyzés:** (keresztjelzés nélkül) **Kiadhatóság:** Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszerkészítmények (VN) I. csoport. **Kiszármazás:** OGYI – T-1843/01: 30 kapszula; OGYI – T-1843/02: 60 kapszula; **Alkalmazási előírás OGYI eng. száma:** 21 234/41/2005. **Alkalmazás előtt kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást!** **Téritési díjak:** Legalon 140 30x: 1295 Ft, Legalon 140 60x: 2176 Ft. A Legalon 140 kapszula 30x és 60x kiszármazásban közgyógykeretre elszámolható. **Gyártja:** Madaus GmbH, Németország **Magyarországi képviselő:** MAD AUS Kft., Rubin Business Center 1118 Budapest, Dayka Gábor u. 3. Utolsó frissítés: 2008. 01. 22.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

Dr. Lehoczky Dezső

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 Châtel Rudolf

Dr. Herszényi László

Dr. Karádi István

Dr. Rác Károly

Dr. Romics László

Dr. Sonkodi Sándor

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szemere Pál

Dr. Tenczer József

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

Dr. Jakó János

Dr. Süle Tamás

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

TUDOMÁNY KIADÓ Kft.

1146 Budapest, Hermina út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Gutí Péter

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető

a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek:

3600 Ft + ÁFA, közületeknek: 5040 Ft + ÁFA.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági

díja tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az előfizetés
beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2006. Minden
jog fenntartva. A folyóiratban megjelent vala-
mennyi eredeti írásos és képi anyag közlési
joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.
A megjelent anyagnak – vagy egy részének
bármely formában való másolásához,
felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez
az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532 • ISSN 0133-5464
INTERNET <http://www.informed.hu>

2008. február 8., péntek

- 14.00–15.30 A gyulladásoos bélbetegségek megítélésének változásai
(Üléselnök: Banai János)
1. Gyulladásoos bélbetegségek természetes lefolyásának változása
Előadó: Miheller Pál
2. Táplálkozás és a gyulladásoos bélbetegségek
Előadó: Banai János
3. A gyulladásoos bélbetegségek kezelésének stratégiája: leépítő vagy felépítő kezelés?
Előadó: Bene László
4. Rákszűrés és daganatmegelőzés gyulladásoos bélbetegségekben
Előadó: Herszényi László
- 15.30–16.00 State of art előadás
A gyógyszerrendelés ellentmondásai
Előadó: Dobos Éva
- 16.00–16.20 Szünet
- 16.20–18.00 A vékonybél működése és ritka betegségei (Üléselnök: Beró Tamás)
1. A malabszorpció kórélettana
Előadó: Beró Tamás
2. A vékonybél endoszkópos vizsgálata
Előadó: Papp János
3. A vékonybél ritka betegségei
Előadó: Garamszegi Mária

E számunk hirdetői

1a Pharma	Omeprazol	Borító II
Actavis Kft.	Lansacid	11
AstraZeneca Kft.	Nexium	Borító III
CMP Medica Kft.	Továbbképzés	9
Ferring Magyarország Kft.	Pentasa	5
Krka Képviselet	Nolpaza	Borító IV
Madaus Kft.	Legalon	7
Satco Kft.	Rowachol / Rowatinex	133
Solvay Pharma Kft.	Dicetel	2
Solvay Pharma Kft.	Kreon	3
Strathmann GmbH Képviselet	Lactase	20
Tewa Magyarország Zrt.	Refluxon	12
Tewa Magyarország Zrt.	Zimpax	19

Offline tananyag Online kreditek

Szerezzen
20 kreditpontot
a PHARMiNDEX®
Zsebkönyv
Gasztroenterológia 2007
szakkiadással!

A kiadvány
a PHARMiNDEX®
Gasztroenterológia
Szakzsebkönyv
terápiás fejezetei című,
online, akkreditált
továbbképzés
tananyagát foglalja
magában.



**Bővebb információ a
www.medimagister.hu oldalon
(online kurzusok menüpontban)**

2008. február 9., szombat

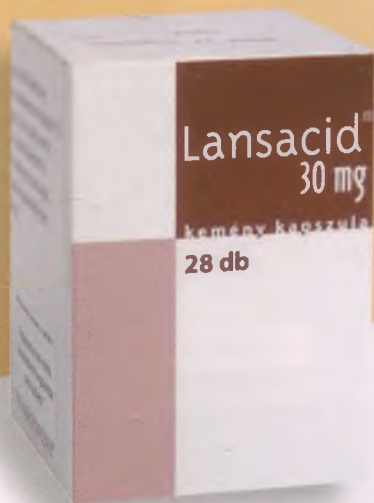
- 9.00–11.00 A GERD újabb klinikai szempontjai (Üléselnök: Lonovics János)
1. Savelválasztás gátlásának klinikai jelentősége
Előadó: Lonovics János
 2. A GERD új osztályozása
Előadó: Herszényi László
 3. A Barrett-nyelőcső: megelőzés, kórisme, ellenőrzés, kezelés
Előadó: Wittmann Tibor
 4. A protonpumpagátló kezelés eredménytelenségének okai GERD-ben
Előadó: Juhász Márk
- 11.00–11.30 Szünet
- 11.30–12.15 State of art előadás (Üléselnök: Simon László)
A hasnyálmirigy betegségeinek aktuális kérdései
Előadó: Pap Ákos
- 12.15–13.00 State of art előadás
Üléselnök: Pap Ákos
Fekélybetegség 2008
Előadó: Simon László
- 13.00–14.00 Ebédszünet
- 14.00–16.00 Az emésztőrendszer motilitásának zavarai (Üléselnök: Wittmann Tibor)
1. A nyelőcső motilitásának zavarai
Előadó: Wittmann Tibor
 2. Gastroparesis
Előadó: Altorjay István
 3. Funkcionális dyspepsia
Előadó: Németh Anna Mária
 4. A funkcionális emésztőrendszeri betegségek elkülönítésének nehézségei
Előadó: Döbrönte Zoltán
 5. Bélgázok szabályozása
Előadó: Pregun István
- 16.00–17.00 Megbeszélés, konzultáció
17.00 Tesztvizsga

erő

kitartás



gyorsaság



Lansacid

lansoprazol 30 mg 28x

Lansacid 30 mg kemény kapszula

ATC kód: A02B CD3; 30 mg lansoprazol kapszulánként

Rövidített alkalmazási előírát:

Terápiás javallatok: • nyombélfekély, gyomorfekély, valamint gastro-oesophagealis reflux okozta oesophagitis akut állapotainak kezelése • helicobacter pylori fertőzés eradikációja, ill. helicobacter pylori fertőzéssel összefüggő peptikus fekély recidívák megelőzése, megfelelő antibiotikumokkal kombinálva • NSAID által kiváltott gyomor- vagy nyombélfekély akut kezelése • NSAID okozta gyomor- és nyombélfekély megelőzése • fokozott savtermeléssel járó állapotok, pl. Zollinger-Elison szindróma kezelése.

Adagolás és alkalmazás: Nyombélfekély, gyomorfekély, gastro-oesophagealis reflux okozta oesophagitis:

naponta 1-szer 30 mg (1 kapszula), 4 héten keresztül. Szükség esetén a kezelést további 4 hétre folytatható. Fenntartó kezelés: naponta 30 mg (1 kapszula). **NSAID okozta gyomor- vagy nyombélfekély kezelése illetve megelőzése:** ha a beteg továbbra is részesül NSAID kezelésben: naponta 30 mg (1 kapszula).

Helicobacter pylori eradikatio: helicobacter pylori fertőzés okozta gastro-duodenalis fekélybetegségben kombinált antibiotikum kezelést kell alkalmazni. A lansoprazol a következő kezelési sémákban alkalmazható: 1 kapszula Lansacid+1 g amoxicillin+500 mg klaritromicin vagy 1 kapszula Lansacid+400 mg klaritromicin+400 mg metronidazol naponta kétszer, egy héten keresztül.

Zollinger-Elison szindróma: kezdő adag: naponta 1-szer 60 mg (2 kapszula). Maximális napi adag: 120 mg, amely reggeli és esti adagra elosztva alkalmazható.

Ellenjavallatok: a készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység • rosszul tolerált gyomor- és nyombélfekély, malignus oesophagus megbetegedés • súlyos veselégtelenség • terhesség, szoptatás, időszaka • adagolása gyermekeknek nem javasolt.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

bármilyen súlyos tünet felléptekor és gyomorfekély gyanúja esetén vagy annak jelenlétekor a fekélyes terület malignitását a kezelést megkezdése előtt ki kell zárni, mivel a lansoprazol elfedheti a malignitásra utaló tüneteket, ill. késleltetheti megjelenésüket • enyhe gyomor-bélpanaszok esetén a Lansacid adása nem indokolt • a gyomorsav túrfogatának és savasságának csökkentésével, más fekélyellenes gyógyszerekhez hasonlóan, a lansoprazol is módosíthatja a gyomorflórát • csökkent savtermelés esetén fokozódhat a gastrointestinalis infekciók valószínűsége • túlérzékenységi reakció jelentkezése • NSAID okozta gyomorfekély akut kezelése lansoprazollal az egyidejű NSAID terápia folytatása mellett szigorú orvosi ellenőrzést igényel • minthogy a tapasztalatok még korlátozottak, a Lansacid hosszantartó adagolása nem javasolt • szacharóz tartalma miatt a Lansacid nem adagolható örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz- vagy galaktóz felszívódási zavarban, vagy szacharóz-izomaltáz elégtelenségben szenvedő betegeknek • a Lansacid kemény kapszula 0,235 mg káliumot tartalmaz, amit veselégtelenségben szenvedő vagy alacsony káliumtartalmú diétán tartott betegeknél figyelembe kell venni.

Gyógyszerközös hatások és egyéb interakciók: Fokozott figyelem szükséges a lansoprazol egyidejű adagolásakor pl. orális fogamzásgátlók, orális anticoagulánsok, diazepam, fenitoin, teofilin tartalmú gyógyszerekkel. Alumínium-hidroxid, magnézium tartalmú antacidumok, továbbá a szukralfát lansoprazollal történő együttadása megváltoztathatja a lansoprazol biohasznosulását, ezért a lansoprazolt legalább 1 órával e gyógyszerek alkalmazása előtt vagy után javasolt bevenni. Elfogyasztott élelmiszer befolyásolja a lansoprazol farmakokinetikai jellemzőit, ezért a készítményt üres gyomorra, étkezés előtt fél órával kell bevenni.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások: A lansoprazol mellékhatásai általában enyhék és a szer elhagyása után rövid idővel megszűnnek. Leggyakrabban előforduló mellékhatások: émelygés, hányás, hasmenés, székrekedés, puffadás, hasfájás, fejfájás, szédülés, máj enzimszintek emelkedése, thrombocytopenia, eosinophilia, granulocytopenia, anaemia, leukopenia, pancytopenia, imitabilitás, insomnia, álmoság, depressió, hallucinatio, zavartság, szédülés, paraesthesia, tremor.

Csomagolás típusa és kiszerelése:

II. csoport: 28 db kemény kapszula, polipropilén kupakkal ellátott HDPE tartályban, dobozban Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

A FORGALOMBA HOZATÁLI ENGEDÉLY SZÁMA:

OGYI-T-20 133/01-06, 10, 14, 28, 30, 60, 56x

Alkalmazás előtt olvassa el a részletes alkalmazási előíratot!

közfinanszírozás alapjául elfogadott ár	normatív támogatás	beteg terítés új normatív támogatás esetén	emelt indikációhoz kötött támogatás	beteg terítés díj emelt, kiváltó esemény kötött támogatás esetén
3 274 Ft	1 801 Ft	1 473 Ft	2 292 Ft	982 Ft

A feltüntetett, 2008. február 1-től érvényes árra vonatkozó adatokat a www.oep.hu oldalakon hozzáférhető hivatalos adatok alapján közzeltük. Az adatok visszavonásig érvényesek.

Az anyag lezárásának dátuma: 2008. január 22.


creating value in pharmaceuticals

A protonpumpa gátlók új árgenerációja

15, 30 mg
kapszula
7x, 14x, 28x, 56x

Lansoprazole

www.teva.hu

REFLUXON

SAV MATT



Indikációk: -Gastro-oesophagealis reflux betegség (GORD) gyógyítása és hosszú távú kezelése.- Duodenalis ulcus gyógyítása és fenntartó kezelése.- A savtermeléssel összefüggő dyspepsiával kapcsolatosan jelentkező refluxszerű tünetek (pl. gyomorégés) és a fekélyszerű tünetek (pl. felső epigastriális fájdalom) enyhítése.- Benignus gyomorfekély gyógyítása.

- A NSAID okozta benignus ventricularis ulcusok, duodenalis ulcusok kezelése és megelőzése.- *H. pylori* eradikálása a gasztrointesztinális rendszer felső szakaszából, a megfelelő antibiotikumokkal kombinációban, ventricularis vagy duodenalis ulcusban szenvedő betegeknél, ami a fekély gyógyulását, és a relapszus megelőzését eredményezi. **Ellenjavallatok:** A lansoprazole alkalmazása ellenjavalt a lansoprazole kapszula hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén. Terhesség. Szoptatás. Gyermekek (elegendő klinikai tapasztalatok hiányában). Rosszindulatú gyomorfekély, malignus oesophagus megbetegedés. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** A leggyakrabban észlelt mellékhatás a fejfájás, tremor, álmatlanság, candidiasis, szédülés, fáradtság, rossz közérzet, hasmenés, obstipatio, hasi fájdalom, hányinger, hányás, puffadás, dyspepsia, flatulentia, száraz vagy fájdalmas száj vagy torok, bőrkiütés, urticaria és pruritus.

EMELT SZINTŰ

70%

támogatással

írható termék

a B/3 pont

alapján

(2008.01.02.)

TEVA

TEVA MAGYARORSZÁG

TEVA Magyarország Zrt. 2100 Gödöllő, Repülőtéri út 5. Levelezési cím: 1074 Budapest, Rákóczi út 70-72. R70 Irodaház
Telefon: (1) 288 6400, Fax: (1) 288-6410 További információk: www.teva.hu

GYÓGYSZER OKOZTA MÁJKÁROSODÁS

Dr. Szalay Ferenc

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A kérdés jelentősége

A gyógyszer okozta májkárosodás jelentősége igen nagy. Az eltérés felismerése nem csak az igen nagy mértékű és egyre növekvő gyógyszerfogyasztás, a különböző gyógyszerek egyidejű szedése és az egyéb toxikus expozíció, mint például az alkohol együttes hatása, valamint az egyéni reakciók eltérő volta miatt, hanem a kiváltott májkárosodás széles spektruma és adott esetben a kezelés elhagyásának vagy megváltoztatásának szükségessége miatt is fontos. Több mint 1000 gyógyszerrel ismert, hogy májkárosodást okozhat. Számos, egyébként kitűnő gyógyszert hepatotoxicitása miatt kellett visszavonni a piacról.¹ A gyógyszer által okozott májkárosodás minden heveny és krónikus májbetegség formájában megjelenhet. Különböző források szerint az icterusos esetek 2%-át és a heveny májelégtelenség 25%-át gyógyszer okozza. A gyógyszer okozta akut májelégtelenség mortalitását 10%-ra becsülik. Minden tisztázatlan eredetű májbetegség esetén gondolni kell a gyógyszer indukálta májkárosodás lehetőségére.^{2,3,4}

A terápiás céllal és megfelelő dózisban adott gyógyszerek májkárosító hatása mellett a gyakorlatban számolni kell a hibás dozírozás, a gyógyszeresére és az öngyilkossági szándékkal bevett gyógyszerek által okozott májbetegségekkel is. Ugyanazon gyógyszer és gyógyszeradag májkárosító hatása nagyobb, ha a májnak már van valamilyen betegsége.⁵

Amióta az USA-ban 2003-ban bevezettek egy prospektív megfigyelési rendszert, a gyógyszer okozta májkárosodások regisztrációs hálózatát (DILIN), kiderült, hogy az ilyen májkárosodások előfordulása sokkal gyakoribb, mint azt korábban, a retrospektív vizsgálatok alapján vélték.⁶

A máj szerepe a gyógyszerek metabolizmusában

A májnak központi szerepe van az idegen anyagok, közöttük a gyógyszerek eliminációjában. A gyógyszerek jelentős része a májban átalakul, és eközben elveszíti mérgező hatását. Vannak azonban olyan gyógyszerek, amelyeknek a metabolizmusa során képződnek toxikus anyagok. Májbetegség akkor jelentkezik, ha a toxikus hatás elleni védekező rendszer elégtelen, vagy ha az idegen anyag és/vagy annak metabolitjai kóros reakciókat váltanak ki.

A legtöbb toxikus metabolit a fázis I reakció során, a citokróm P450-függő oxidáció révén keletkezik. A toxikus hatást befolyásolja, hogy milyen a máj glu-

kuronizációs és szulfatáló kapacitása (fázis II reakció), illetve milyen a glutationtartalom. Ma már ismert, hogy számos esetben genetikai polimorfizmus áll az eltérő reakciók hátterében. A gyógyszerkutatás egyik új iránya a farmakogenomika, amelynek többek között az a célja, hogy a gyógyszer okozta károsodások kockázatát csökkenteni lehessen.

A gyógyszer okozta májkárosodás patológiája és diagnózisa

A gyógyszerek és toxikus anyagok által okozott májkárosodás klinikai, laboratóriumi és szövettani spektruma széles, a skála az enyhe, szubklinikus elérésektől kezdve a fatális kimenetelig terjed. A lefolyás lehet akut vagy krónikus. A gyógyszerek minden májbetegséget utánozhatnak. A szövettani kép sokféle eltérést mutathat, mint enyhe májsejtduzzadás, májsejtnecrosis, cholestasis, steatosis, hepatitis, fibrosis, cirrhosis, granuloma- és tumorképződés. Az egyes esetekben megjelenő morfológiai kép alapján azonban nem lehet következtetni a kiváltó noxiára. A patomechanizmus is változatos. Szerepe van a szabad gyököknek, a lipidperoxidációnak, a kovalens kötésű metabolitoknak, a membránok és a mitokondriumok károsodásának, a citokineknek, valamint a provokált immunológiai eltéréseknek. Fontos tudni, hogy számos gyógyszer májkárosító hatása az expozíció után csak hosszú idő múltán, akár hónapokkal, fél-egy évvel később jelentkezik. Az is számításba kell venni, hogy egyidejűleg több toxikus hatás érvényesülhet, pl. alkohol és gyógyszereszedés, vagy egyszerre többfajta gyógyszert is szedhet a beteg.

A diagnózisban igen fontos szerepe van az anamnézis gondos felvételének. Az ipari toxinok egyre szigorúbb kontroll alatt állnak, azonban számos növényi alkaloida, mikotoxinok, gyógyteák, paramedicinális szerek, roboráló anyagok, a recept nélkül beszerezhető gyógyszerek, az élvezeti anyagok és a kábítószeres fogyasztása nem ellenőrizhető. A gyógyszer okozta toxikus májkárosodások egy része túladagolás miatt jön létre, ami nem ritkán öngyógyszerelés vagy öngyilkossági szándék következménye. Általában a gyógyszer okozta májkárosodás gyakoribb és súlyosabb olyan egyénekben, akiknek már van valamilyen más májbetegsége.

A májtoxikus anyagok osztályozása, a májkárosodás mechanizmusa

A májtoxikus anyagokat két csoportba szokás osztani:

1. Obligát vagy direkt hepatotoxinok. Ezek olyan toxikus anyagok, amelyeknek a hatása

- előre megjósolható,
- dózisfüggő,
- az expozíció és a májkárosodás közötti idő általában rövid,
- állatkísérletben reprodukálható.

Ebbe a csoportba tartozik több ipari mérge, a gyilkos galóca és a gyógyszerek közül az acetaminofen. Ez utóbbinak a direkt toxikus hatása azonban csak egy kritikus dózis felett jelentkezik.

2. Fakultatív vagy idioszinkráziás hepatotoxinok. Ezekre jellemző, hogy a toxikus hatás

- dózistól független, tehát előre nem jósolható meg, mert csak bizonyos egyéneknél jelentkezik;
- a lappangási idő hosszúsága változó.

Az idioszinkráziának két formája van.

a) Metabolikus idioszinkrázia, genetikailag meghatározott enzimeltérés következtében.

b) Immunológiai idioszinkrázia, túlérzékenységi reakció következtében.

A metabolikus idioszinkrázia hátterében olyan, genetikailag determinált enzimeltérés, polimorfizmus áll, aminek következtében az adott gyógyszer másképpen metabolizálódik, mint az átlagos populációban. Az idioszinkráziás gyógyszer-toxicitás előrejelzését és felismerését nehezíti, hogy sok esetben a GPT-érték megemelkedik, majd normális lesz a gyógyszer folyamatos szedése közben. Az ilyen „adaptáció” mechanizmusa nem ismert pontosan. Megfigyelték izonid, valproát, phentoin és HMG-CoA-reduktáz-gátlók (statinok) szedése során.

Az immunológiai idioszinkrázia, azt jelenti, hogy a gyógyszer vagy annak metabolitja az arra hajlamos egyénben kóros humorális és/vagy celluláris immunreakciót vált ki. Az immunológiai mechanizmust jelzik az extrahepatikus jelenségek, mint a láz, bőrkiütések, eosinophilia és arthralgia, az autoantitestek képződése és a citotoxikus lymphocyták megjelenése. Néhány esetben maga a gyógyszer, de legtöbbször annak metabolitja a sejtkomponensekhez kötődve hapténként szolgál, és mint neoantigén indukálja az immunválaszt.

Az idioszinkráziás májreakció morfológiai képe sokkal változatosabb, mint a direkt toxikus anyagok esetében. A gyógyszer okozta hepatitis szövettani képe sokszor megkülönböztethetetlen a vírushepatitisétől (halothán). A gyógyszer okozta cholestasis foka az enyhétől a súlyosig terjed, a patológiai kép különböző lehet:

1. Tiszta cholestasis minimális hepatocytakárosodással (ösztrogén, 17- α -szubsztituált androgén).

2. Cholestasis gyulladás jeleivel (fenotiazinok, amoxicillin-klavulánsav, oxacillin, erythromycin estolát, szulfonamidok).

3. Szklerotizáló cholangitis (intrahepatikusan adott floxuridin és más citosztatikumok).

4. Intrahepatikus kis epeutak eltűnése, „ductopenia”, ami hasonlít a májtranszplantáció utáni kilökődési reak-

cióhoz (karbamazepin, klórpromazin, triciklikus antidepresszánsok).

Nem minden toxin- vagy gyógyszerreakciót lehet besorolni a direkt toxikus vagy idioszinkráziás csoportba, mert sokszor a két mechanizmus egyszerre van jelen. A toxinok és gyógyszerek által okozott májkárosodás típusai, és példák a kiváltó okra, az 1. táblázatban olvashatók.

Elkülönítő diagnózis és kezelés

A toxikus anyagok és gyógyszerek által okozott májkárosodás differenciáldiagnózisában tehát szinte valamennyi fajta májbetegséget számításba kell venni. Az expozíciót illetően az anamnézisnek kiemelt szerepe van. A direkt hepatotoxikus szerek vérszintjének meghatározása, mint például acetaminofen okozta akut májlaesio esetén, a prognózis megítélését és a terápiás döntést segítheti. A reexpozíció esetén jelentkező tünetek megerősítik az etiológiát, de diagnosztikai célra az ilyen próba etikai szempontból nem használható.

A terápiás lehetőségek korlátozottak. Fontos a károsító gyógyszer elhagyása. Ez sok esetben már meg is történt, amikor a tünetek jelentkeznek. Néhány esetben van gyógyszeres kezelésre is lehetőség, mint például az N-acetilcisztein adása acetaminofen okozta májlaesio, vagy kortikoszteroidok adása az idioszinkráziás, immunológiai mechanizmusú laesiók esetén. Súlyos esetekben legtöbbször csak szupportív kezelésre van lehetőség, a májtranszplantáció életmentő lehet.

A gyógyszer okozta májbetegség néhány jellegzetes példája

Acetaminofen okozta hepatotoxicitás (direkt hepatotoxin). Szokásos dózisban semmilyen mellékhatása nincsen. A direkt toxikus hatás akkor jelentkezik, ha a gyógyszer adagja meghalad egy kritikus mennyiséget. A halálos adag sok tényezőtől függ, általában 10–15 g. Angliában ez a leggyakoribb öngyilkossági mérgezés. Hazánkban is előfordult májtranszplantációval megmentett eset. Bár az acetaminofen főleg a fázis II reakció révén ártalmatlan szulfatált és glukuronidált metabolitokká alakul, egy kisebb részéből a fázis I reakció révén, a citokróm P450 2E1 által toxikus metabolit képződik. Ez a toxikus metabolit, az N-acetil-benzokinon-imid (NAPQI) sem okoz bajt, amíg van elegendő mennyiségű „hepatoprotektív” glutation, amely képes azt ártalmatlanítani, vízdoldékony merkaptursavvá alakítva, ami a vesével kiürül. Ha azonban sok NAPQI képződik, vagy a glutationtarték kicsi vagy kimerül, akkor az a nukleofil hepatocyták makromolekulákhoz kötődve sejtnecrosist okoz. A májkárosodást fokozza az alkohol, a fenobarbitál, és minden olyan szer, amely a mikroszomális kevert funkciójú oxidációs rendszert stimulálja, vagy a másik oldalon, csökkenti a máj glutationtartékát. Ez a magyarázata annak, hogy a krónikus alkoholistákban a toxikus és halálos adag kisebb.

A terápiában fontos a még fel nem szívódott mérge eltávolítása, amire azért lehet esély, mert a gasztrointesztinális tünetek, hányinger, hányás, hasmenés, hamarabb jelentkeznek, mint a májlaesio. Ha a mérgezésből nem telt el sok idő, és a májlaesio nem katasztrofális, akkor a szulfhidril-csoportot tartalmazó gyógyszerek (ciszteamin, cisztin, N-acetilcisztein) adása szükséges, amelyek megkötik a toxikus metabolitot, illetve segítik a glutathionképzést. Amióta az N-acetilciszteint rutinszerűen alkalmazzák, a fatális esetek száma csökkent.⁷ Ha májelégtelenség tünetei (progrediáló sárgaság, coagulopathia, encephalopathia) jelentkeznek, akkor a májtranszplantáció lehet az egyetlen lehetőség.

Halothan okozta hepatitis (idioszinkráziás immunológiai reakció). Az idioszinkráziás, allergiás mechanizmusú hepatotoxicitás prototípusa. Szerencsére a zárt rendszerű altatógépek és az újabb altatószerek elterjedése óta ritkán fordul elő. A tünetek kialakulásához genetikai predispozíció szükséges. Felnőttekben, kövér nőkben gyakoribb. A májlaesio általában egy újabb altatás, a második expozíció után jelentkezik. Gyakori tünet a láz, a leukocytosis, eosinophila, sárgaság. A klinikai és szövettani kép olyan, mint a vírushepatitisben, de a vírusmarkerek negatívak.

Methylodopa okozta hepatotoxicitás (toxikus és idioszinkráziás reakció). Érdekes, hogy a betegek 5%-ában káros máj adatok jelentkeznek, amelyek a gyógyszer további szedése közben megszűnnek. A betegek kevesebb mint 1%-ában akut vagy krónikus hepatitis jelentkezik,

nemritkán cholestasissal, Coombs-pozitív hemolitikus anaemiával. A tünetek a gyógyszer elhagyása után hamar megszűnnek. Szerencsére ez a gyógyszer ma már kikerült az arzenálból.

Isonicid okozta hepatotoxicitás (toxikus és idioszinkráziás reakció). Az isoniciddal (INH) kezelt felnőttek 10%-ában a kezelés első néhány hetében változó fokú, általában 200 IU alatti aminotranszferáz-emelkedés figyelhető meg, amely spontán megszűnik, akkor is, ha a kezelést folytatják. A kezelt betegek 1%-ában a vírushepatitistől szövettanilag nem megkülönböztethető gyulladás jelentkezik. A gyulladás kiváltásáért az acetylhidrazin metabolit és az eltérő immunválasz a felelős. A gyors acetilátor típusú egyének hajlamosabbak az INH okozta májlaesióra.

Nem szteroid gyulladásgátlók (metabolikus idioszinkráziás reakció). Számos nem szteroid gyulladásgátlót kellett a piacról visszavonni hepatotoxicitás miatt. A károsító hatás az egész csoportra jellemző, de a difenilamin szerkezeti elemet tartalmazó savas gyulladásgátlók esetében gyakoribb. Bizonyos egyéneknél a genetikai polimorfizmus miatt a gyógyszer metabolizmusa során olyan intermedierek képződnek, amelyek a célmolekulához kovalensen kötődve bizonyos károsító hatást váltanak ki. A sejt- és szervkárosításban a szabad gyököknek, a lipidperoxidációnak, a membránok károsodásának, a mitokondriumfunkció zavarának van szerepe, de az immunológiai reakciót kiváló adduktok szerepét is leírták. Az újabb generációjú, ciklooxige-

1. táblázat. A toxinok és gyógyszer által okozott májkárosodás típusai és példák a kiváltó okra

Akut fulmináns májelégtelenség

– gyilkos galóca, acetaminofen túladagolása

Akut hepatitis szindróma

– gyulladás necrosissal: paracetamol, acetaminofen, halothan

– cholestasissal: chlorpromazin, erythromycin

– cholangitisszel: carbamazepin

– granulomával: allopurinol, chinidin

Krónikus hepatitis szindróma: isonicid, nitrofurantoin, amiodaron, aspirin, oxyphenizatin, methylodopa, paracetamol, busulphan, chlorambucil, nem szteroid gyulladásgátlók, alkohol

Steatosis: tetracyclinek, corticosteroidok, methotrexát, alkohol, amiodaron

Cholestasis: ösztrogének, 17-a-szubsztituált androgének chlorpromazin, arzénvegyületek, cimetidin, phentoin, klaritromycin, captopril

Granuloma: halothan, papaverin, INH, carbamazepin, allopurinol, aszpirin, methylodopa, aranyók, quinidin, procainamid, diltiazem, fentoin

Cirrhosis: methotrexat, A-vitamin-túladagolás, methylodopa

Vaszkuláris elváltozások:

– vena portae thrombosis: orális kontraceptívumok, arzén vegyületek

– perisinusoid fibrosis: A-vitamin, 6-mercaptopurin

– veno-occlusiv betegség: pyrrolizidin alkaloidák, azathioprin, 6-mercaptopurin, doxorubicin, vincristin

Peliosis hepatis (vérrel telt cystosus elváltozás a sinusoidokban): androgén hormonok

Daganatok:

– adenoma: orális kontraceptívumok, anabolikus androgén szteroidok

– angiosarcoma: anabolikus szteroidok, thórium, arzén,

– carcinoma: methotrexat, orális kontraceptívumok, alkohol (krónikus)

náz-2 (COX-2)-inhibitor gyulladásgátlók között is vannak hepatotoxikusak. Ma még nincs olyan teszt, amivel előre ki lehetne szűrni azokat az egyéneket, akikben a gyógyszer hepatotoxikus reakciót vált ki.

A több mint száz éve alkalmazott aszpirin is okozhat májeltérést az arra érzékeny betegeknél. A Reye-szindróma leginkább 10–15 évnél fiatalabb gyermekekben, tisztázatlan légúti fertőzés során, acetilszalicilsav szedését követően jelentkező, súlyos akut hepatocelluláris károsodás, hányás, hypoglykaemia, hepaticus encephalopathia tünetegyüttese. A diffúz májlaesiót mitokondriumkárosodás okozza. A halálozás elérheti az 50%-ot. Ezért fontos, hogy 15 éves kor alatt kerüljük az aszpirin adását.

Amiodaron (toxikus és idioszinkrázias reakció). A gyógyszert szedők 15–30%-ában az aminotranszferázok mérsékelten emelkednek, ami dózisdependens, direkt hepatotoxikus hatás következménye. A gyógyszer metabolitja, a dezmetilamiodaron a hepatocyták lysosomáiban, a mitokondriumokban és az epiteliális sejtekben akkumulálódik. Néhány betegben metabolikus idioszinkrázia következtében az alkoholos hepatitisre hasonlító eltérések, mint steatosis, neutrophil sejtes infiltráció, Mallory-hialintestek láthatók, és cirrhosis is kialakulhat. A sejtekben elektronmikroszkóppal foszfolipoidokat tartalmazó lizoszomális lamelláris testek figyelhetők meg, ami elkülönítő jel az alkoholos hepatitisztől. Az amiodaron féléletideje hosszú, ami részben hozzájárul ahhoz, hogy májlaesio a gyógyszer elhagyását követően még hónapok múlva is kimutatható.

Erythromycin okozta hepatotoxicitás (cholestaticus, idioszinkrázias reakció). Különböző súlyosságú cholestaticust okoz, ami gyermekekben gyakoribb, mint felnőttekben. Főleg az erythromycin estolat okoz májlaesiót. A tünetek, mint a hányinger, láz, májtáji fájdalom, sárgaság a gyógyszeresedés kezdete után két-három héttel jelentkeznek, emlékeztetnek az akut cholangitisre. A tünetek és laboratóriumi eltérések a gyógyszer elhagyása után néhány nappal megszűnnek.

Orális fogamzásgátlók okozta májeltérések (cholestaticus reakció). Az ösztrogént és progesztogént tartalmazó fogamzásgátlót szedők kis százalékában cholestaticus jelentkezik. Különösen hajlamosak azok, akikben terhességi cholestaticus is előfordul. Az eltérést, amely reverzibilis, az ösztrogénkomponens okozza, a háttérben az epecanaliculus MDR 2 transzporter gén polimorfizmusa áll. A fogamzásgátlót szedők között előforduló Budd–Chiari-szindróma hátterében Leiden-mutáció, antifoszfolipid szindróma és más hiperkoagulációra hajlamosító tényező áll. Leírták, hogy a fogamzásgátló-szedés és a benignus májtumorok, főleg adenoma, ritkán malignoma, a perifériás szinuszoidális tágulat előfordulása között kapcsolat lehet.

17- α -alkil-szubsztituált anabolikus szteroidok. A testépítők és doppingoló sportolók által kedvelt szteroidok cholestaticus, hepaticus szinuszoidális tágulattal, peliosissal, adenomát és hepatocelluláris carcinomát okozhatnak.

Trimethoprim-sulfametoxazol okozta hepatotoxicitás (idioszinkrázias reakció). Ezt az antibiotikus kombinációt rutinszerűen használják az immunszupprimált betegekben (transzplantáció után, AIDS-esekben) húgyúti és *Pneumocystis carinii* fertőzés kezelésére. Az idioszinkrázias betegeknél néhány hetes latencia után jelentkeznek a hepatocelluláris necrosis, cholestasis jelei, amit gyakran láz és eosinophilia kísér a hiperszenzitivitási reakció jeleként.

HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok, statinok (idioszinkrázias, kevert hepatocelluláris és cholestaticus reakció). A statinokat szedők 1–2%-ában reverzibilis transzamináz-emelkedés figyelhető meg, amely ritkán haladja meg a normális érték háromszorosát. Ritkán azonban akut hepatitis-szerű, centrilobuláris necrossal és cholestaticussal kísért eltérés jelentkezhet. Gondos monitoring szükséges, hogy ez utóbbi eseteket fel lehessen ismerni és elkülöníteni azoktól, akikben csak ártalmatlan, kismértékű enzimemelkedés van.

Glitazonok. Ez a gyógyszeres család új lehetőséget nyitott a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében. A troglitazont hepatotoxikus hatása, több fatális eset miatt kellett a piacról visszavonni. Az eseteket főleg hepatocelluláris károsodás jellemezte, amelynek hátterében metabolikus idioszinkrázia állt. Az újabb gyógyszerek májlaesiót okozó hatása lényegesen ritkább, ám újabb a rosiglitazon májkárosító hatását is közölték.⁸

Totális parenterális táplálás (steatosis, cholestasis). Gyakran fordul elő cholestasis. A steatosis és steatohepatitis általában akkor jelentkezik, ha túl nagy a szénhidrát-kalória aránya. Újszülöttekben, koraszülöttekben gyakoribb az eltérés. A kiegyensúlyozott, több lipidet tartalmazó parenterális táplálás alkalmazása óta ritkábbak a májeltérések.

Nagyon aktív antiretrovirális kezelés (HAART). Bár HIV-fertőzés esetén számos oka lehet a káros máj-adataknak, és bár az antivirális gyógyszerek nem tekinthetők direkt hepatotoxinoknak, kiderült, hogy a nukleozid-analógok, reverz transzkriptáz- és proteáz-inhibitorok, főleg kombinált kezelés esetén a betegek 10%-ában májeltérést okoznak. A reverz transzkriptázok mitokondriális károsodással, laktacidózissal összefüggő, hat hónapig is elhúzódó steatosis és hepatocelluláris károsodást okozhatnak.

„Alternatív gyógyszerek” (idioszinkrázias hepatitis, steatosis). A növényi teák és gyógyszerek nagy népszerűsége miatt gondolni kell az ilyen eredetű májkárosodásra is. Toxikus hepatitiszt okozó növényi szerek: Jin Bu Huan tea, sarlós gamandor, szenna, fagyöngy, papsapka-gomba, gentiana, fekete nadálytő (pirrolizidin alkaloidot tartalmaz), valeriána-gyökér és számos teakeverék. Aloe vera szedése közben is megfigyeltek májlaesiót, ami a szer elhagyása után megszűnt.

Kábítószer. Az amfetamin-tartalmú kábítószer, a speed, az ecstasy súlyos fokú akut májelégtelenséget okozhatnak, amelynek patomechanizmusában a jelentős fokú hepaticus hypoxiának van szerepe. A transzaminázok értéke több ezer is lehet.⁹

Irodalom

1. **Chojkier M:** Troglitazone and liver injury: In search of answers. *Hepatology* 2005; **41**: 237-246.
2. **Lazerow, SK, Abdi, MS, Lewis, JH:** Drug-induced liver disease 2004. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; **21**: 283-292.
3. **Szalay F:** Gyógyszer okozta májkárosodások. *Epidemiológia, klinikai jelentőség, osztályozás. Magyar Belorv Arch* 1998; **51**: 97-100.
4. **Glud C:** Acute, serious drug-induced liver injury *J Hepatol* 2002; **37**: 675-677.
5. **Russo, MW, Jacobson, IM:** How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleve Clin J Med* 2004; **71**: 58-62.
6. **Reuben A:** Needles in haystacks. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 2444-2446.
7. **Hazai, E, Monostory, K, Bakos Á és mtsai:** Ismét a paracetamolról. *Orv Hetil* 2001; **142**: 345-349.
8. **Menees, SB, Anderson, MA, Chensue, SW és mtsai:** Hepatic injury in a patient taking rosiglitazone. *J Clin Gastroenterol* 2005; **39**: 638-640.
9. **Kamijo, Y, Soma, K, Nishida, M és mtsai:** Acute liver failure following intravenous methamphetamine. *Vet Hum Toxicol* 2002; **44**: 216-217.

MÁJBETEGSÉGEK ÉS A DEPRESSZIÓ

Dr. Lengyel Gabriella

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A világon kb. 170 millió ember szenved krónikus C hepatitisben. A krónikus C vírushepatitiszek között a depresszió előfordulása gyakoribb, mint az egészséges lakosságban, a betegek kb. 58%-ában mutatható ki.⁹ A hepatitis C vírus (HCV-) fertőzöttek között jelentős számú az intravénás kábítószerrel használt beteg, az intravénás kábítószeresek 30–98%-a HCV-pozitív.¹¹ A vizsgálatok alapján azonban a kábítószerrel nem használó és használó HCV-fertőzötteknél nincs különbség a depresszió prevalenciájában.⁷ A depressziós vírushepatitiszes betegek 20%-a gyógyszeres antidepresszív kezelésre szorul.⁹ Az antidepresszánsok és anxiolitikumok többsége hepatotoxikus. A krónikus C hepatitis jelenleg elfogadott kezelése a pegilált- α -interferon (IFN) és ribavirin kombináció. A kombinált kezeléssel a vírus I-es genotípusánál 50–60%-ban, a II-es, III-as genotípusnál 80–90%-ban tartós vírusmentesség érhető el.⁴ Az interferon a betegek 15–60%-ában idéz elő szignifikáns depressziót.⁶ A depresszió fennállása az interferon alkalmazásában relatív ellenjavallatot jelent, a májbetegség kezelés nélkül viszont fatális kimenetelű.

A fenti gondolatok alapján fontos a hepatitis C vírusfertőzés és a depresszió összefüggésének vizsgálata, különösen azért, mert a HCV-nek és az interferonnak a depresszió keletkezésében egyaránt szerepe lehet.

A májbetegségben fellépő depresszió etiológiája nem tisztázott. Eredete lehet reaktív a súlyos, életet veszélyeztető betegséggel való első szembesülés következtében. Reaktív depressziót okozhat az életminőségnek az alapbetegség és a kezelés következtében kialakult és megélt romlása, valamint a betegek erős stigmatizáltsága is.⁹ Az utóbbi években egyre több adat vált ismertté a HCV neuropatogén hatásáról, amelynek szerepe lehet

a krónikus vírushepatitiszes betegek depressziójának patomechanizmusában.⁵ Számos vizsgálat megerősítette, hogy a HCV-infekció enyhe, de szignifikáns neurokognitív zavarokat idéz elő. EEG-vel, MRI-vel és MRS-sel megállapították, hogy a HCV-fertőzöttek központi idegrendszerében idegélettani és anyagcserezavarok mutathatók ki az egészséges egyénnel összehasonlítva. Ez a megfigyelés alátámasztja azt, hogy a HCV hatással van a központi idegrendszer működésére. Ez nem volt kapcsolatos sem hepatikus encephalopathiával, sem intravénás droghasználattal. Nem találtak összefüggést az alanin-amino-transzferáz-értékekkel, a vírus genotípusával és a májbiopszia szövettani elváltozásának súlyosságával sem. A HCV közvetlen neuropatogén hatását erősítik azok a megfigyelések is, amelyek során HCV-RNS-t izoláltak HCV-fertőzés szövödményében elhunytak agyszövetéből.^{5,10} HCV-fertőzött, meghalt betegek agyszövetében 29 különböző génexpressziót vizsgáltak, és HCV-negatív kontrollokhoz hasonlították. A HCV-pozitív betegek agyszövetében a mitokondriális oxidatív foszforilációban részt vevő gének és néhány riboszómafehérjét kódoló gén kifejeződése csökkent a HCV-negatívokhoz hasonlítva. Ezek a megfigyelések utalhatnak az agyszövet csökkent metabolikus aktivitására HCV-fertőzésben.¹ A HCV-fertőzésben kimutatott központi idegrendszeri működészavar a vírus extrahepatikus manifesztációjának tekinthető.^{5,8}

Krónikus C vírushepatitisben a depresszió lehet az α -interferon nemkívánatos mellékhatása is. Az α -interferon depressziót kiváltó pontos hatásmechanizmusa nem ismert. A központi idegrendszerben az 5-hidroxitriptofán (5-HT) receptorszint változásában jelentős szerepe van. Krónikus C hepatitisben az IFN-kezelés

az 5-HT prekursorának, a plazmatriptofán szintjének a csökkenését eredményezte. Az interferon a kortikotrop-releasing hormon (CRH), és az arginin-vazopresszin közvetlen stimulációjával növeli az adrenokortikotropin hormon (ACTH) termelődését, és fokozza a kortizol felszabadulását. Major depresszióban a CRH és az ACTH szérumszintje egyaránt emelkedett.² A HPA-tengely működésének végső termékei a glukokortikoidok, amelyek negatív visszajelzésében a hippocampus területén lévő glukokortikoid-receptoroknak (GR) kulcsfontosságú a szerepük. Hepatoblastoma és limfoid sejtekből származó sejtenyészetben IFN- α -kezelés után a GR mRNS és fehérje, valamint a szerotonin 1A receptor (5-HTR1A)-mRNS dózis- és időfüggő génexpresszió-csökkenését figyelték meg. A sejtenyészethez adott fluoxetin és desipramin megszüntette az IFN hatását, helyreállította a GR- és az 5-HTR1A-receptor regulációját.³ Ez a megfigyelés megfelel annak a klinikai tapasztalatnak, hogy az INF indukálta depresszió tünetei desipraminnal és a szerotoninviszavételt gátló fluoxetinnel jól kezelhetők. Az antidepresszánsok közvetlenül indukálják a GR génexpressziójának helyreállítását. Az IFN- α depressziót kiváltó hatásának patomechanizmusában szerepük van a proinflammatorikus citokineknek, az interleukin-1-bétának (IL-1 β), az interleukin-6-nak (IL-6) és a tumornekrozis-faktor- α -nak (TNF- α).

A depresszió a kezelés iránti toleranciát is csökkenti, s ezáltal az orvos-beteg kapcsolatot, az együttműködést is jelentősen ronthatja, sőt major depresszió esetén a beteg életét is veszélyeztetheti. A depresszió nemcsak az alapbetegség miatt csökkent életminőséget rontja tovább, hanem szignifikánsan megnöveli a mortalitást is.¹²

A kivizsgálás módszere azonos azoknál a betegeknel, akiknél az INF-terápia megkezdése előtt felmerül (és esetleges kontraindikációt jelent) a depresszió lehetősége, és azoknál, akiknél INF-terápia közben jelentkeznek depressziós vagy szorongásos tünetek. Az általános pszichiátriai status megmutatja a szorongásos készenlét és az aktuális szorongás, a dysthymia, a dysphoria, az anhedonia, a perspektíva-vesztettség, a suicid gondolatok, esetleg a tentamen stb. fennállását vagy mértékét, de pontos numerikus összehasonlításra csak a tesztek alkalmasak.

Első feladat a szorongás csökkentése vagy megszüntetése, ezzel párhuzamosan szükséges a fennálló alvászavar megszüntetése és antidepresszáns-választás.

Az antidepresszáns-kezelés mellett alapvető a szupportív jellegű pszichoterápia.

Fontos annak a mérlegelése, hogy depressziós tünetek esetében kezelhető-e interferonnal a krónikus C hepatitiszes beteg. Ehhez megfelelő együttműködés szükséges a belgyógyász és a pszichiáter között, azaz a magas fokú liason pszichiátria biztonságossá teszi a depressziósok IFN- α -kezelését. A céltünetnek megfelelően beállított pszichofarmakológiai kezelés mellett a betegek döntő többségében az IFN- α -kezelés folytatható.⁹

Irodalom

1. **Adair DM, Radkowski M, Jablonska J és mtsai:** Differential display analysis of gene expression in brains from hepatitis C-infected patients. *Aids* 2005; **19(Suppl. 3):** S145-150.
2. **Asnis GM, De La Garza R:** Interferon-Induced Depression in Chronic Hepatitis C: A Review of Its Prevalence, Risk Factors, Biology and Treatment Approaches. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40:** 322-335.
3. **Cai W, Khaoustov VI, Xie Q és mtsai:** Interferon- α -induced modulation of glucocorticoid and serotonin receptors as a mechanism of depression. *J Hepatol* 2005; **42:** 880-887.
4. **Fehér J, Lengyel G:** A krónikus C vírushepatitis kezelése. *Orvosi Hetilap* 2004; **145:** 1065-1067.
5. **Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC:** Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroent Hepatol* 2006; **18:** 333-338.
6. **Horsmans Y:** Chronic hepatitis C, depression and interferon. *J Hepatol* 2005; **42:** 788-789.
7. **Loftis JM, Matthews AM, Hauser P:** Psychiatric and Substance Use Disorders in Individuals with Hepatic C. *Drugs* 2006; **66:** 155-174.
8. **McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P és mtsai:** Prevalence and Significance of Neurocognitive Dysfunction in Hepatitis C in the Absence of Correlated Risk Factors. *Hepatology* 2005; **41:** 801-808.
9. **Orru MG, Pariente CM:** Depression and liver diseases. *Dig Liv Dis* 2005; **37:** 564-565.
10. **Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M és mtsai:** Search for hepatitis C virus negativ-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol* 2002; **76:** 600-608.
11. **Roy K, Hay G, Andragetti R és mtsai:** Monitoring hepatitis C virus infection among injecting drug users in the European Union: a review of the literature. *Epidemiol Infect* 2002; **129:** 577-585.
12. **Singh N, Gayowski T, Wagener M és mtsa:** Depression in Patients with Cirrhosis: Impact on Outcome. *Dig Dis Sci* 1997; **42:** 1421-1427.

A protonpumpa gátlók
új árgenerációja

20, 40 mg
bélben oldódó
tabletta
14x, 28x, 56x

Pantoprazole

www.teva.hu

ZIMPAX

SAVAMRA! EZ HATOTT!



EMELT SZINTŰ
90%
támogatással
írható termék
az A 9/a pont
alapján
(2008.01. 02.)

TEVA
TEVA MAGYARORSZÁG

Lactase rágótabletta: direkt enzimpótlás



A laktózintolerancia tüneteinek kezelésére

- ✓ **klinikai vizsgálatokkal igazolt hatékonyság:** a Lactase rágótabletta természetes, 2000 FCC enzimtartalma szignifikánsan csökkenti a gasztrointesztinális panaszokat.
- ✓ **gyors felszabadulás, azonnali hatás:** laktóz fogyasztása előtt elrágva a Lactase rágótablettát, azonnali a hatás. Egy rágótabletta kb.10g laktóz lebontásához elegendő enzimet tartalmaz.
- ✓ **a 100x kiszerelés általános támogatással rendelhető:**
térítési díj: 2.177.-Ft/100darab

Javallat: Laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölcsonhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. • Lactase rágótabletta 100x fogjár: 4.837 Ft Beteg térítési díj: 2.177 Ft • További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot vagy hívja információs irodánkat: Strathmann GmbH & Co. KG képviselete: 1133 Budapest, Ipoly utca 5/F Telefon: (36-1) 320-2865 Telefax: (36-1) 320-2867



STRATHMANN

VÍRUSHEPATITISEK KEZELÉSE

Dr. Werling Klára

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A hepatitis C vírus genotípusa befolyásolja a kezelési idő hosszát és eredményét. Hadziyannis és mtsai¹ vizsgálatai alapján az elmúlt években a pegilált interferon mellett az 1-es genotípusú betegeket, akik rosszabbul reagálnak a kezelésre, 800–1200 mg ribavirinnel kezeltük egy évig, a 2-es és 3-as genotípusúakat 800 mg ribavirinnel fél évig. Ismert tény, hogy magasabb vírusszint kedvezőtlenül befolyásolja a terápia sikerét.² 2×10^6 feletti vírusszint mellett a betegek 42%-a, kevesebb vírusszám esetén 78%-a gyógyul meg.³ Az elmúlt években a víruskinetika került a figyelem középpontjába. A vírusmentesség elérésének időpontja hatással van a kezelés eredményességére és befolyásolja a terápia időtartamát.

A víruskinetika hatás a kezelés időtartamára

Az első vizsgálatok a kezelésre gyorsan reagálók, azaz a 12. hétre vírusmentes vagy 2 logaritmus vírusszint-csökkenést mutató betegek kezelési eredményeit hasonlították össze a lassan reagálókéval, akiknek a véréből csak a 24. hétre tűnt el a vírus. Az eredmények azt mutatták, hogy a gyorsan reagálók esetében elegendő az egy évig tartó kezelés, a gyógyszerek elhagyása után sem alakult ki relapszus. A lassan reagálók esetében a kezelési idő meghosszabbítása indokolt, mert 48 hetes kezelés után magas a visszaesők aránya.⁴ A vizsgálatok hatására a nemzetközi szakmai ajánlások a lassan reagálóknál a 72 hetes kezelést javasolják. Hazánkban erre egy éve van lehetőség.

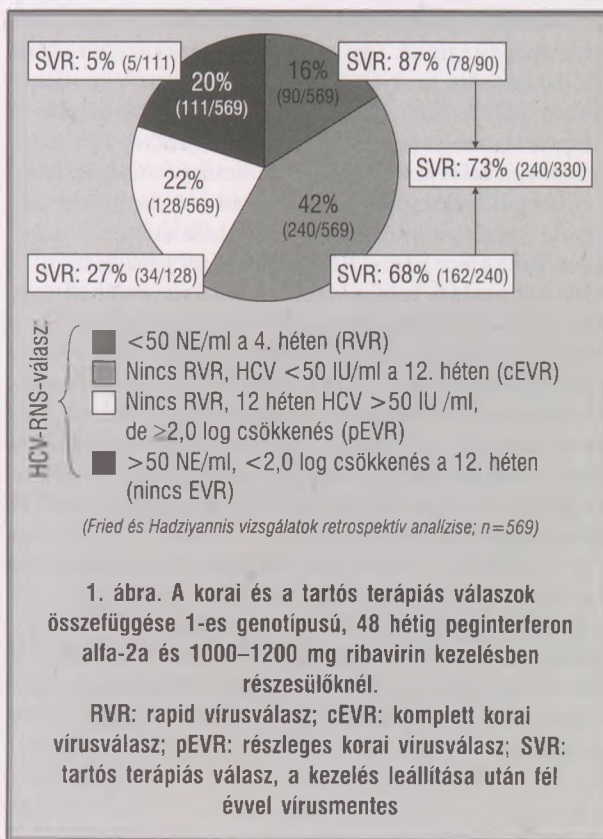
A későbbiekben kiderült, hogy a legjobbak a gyógyulás esélyei azoknak, akiknek a véréből már a kezelés 4. hetére eltűnik a HCV (1. ábra). Őket nevezzük rapid vírusválaszt adó betegeknek (RVR). Az 1-es genotípusú betegek 16%-ánál észleljük ezt a kitűnő terápiás eredményt.^{1,2} Az egyéves kezelés leállítását után fél évvel az RVR-t mutató betegek 87%-a marad vírusmentes. Tovább vizsgálva ezt a betegcsoportot megállapították, hogy az RVR-t mutató, alacsony vírusszintű (<400000 NE/ml) betegeknél, akiknek a szövettani mintájukban nincs jelentős kötőszövet-átépülés, elegendő a 24 hetes kezelés. A betegek közel 90%-a rövidebb kezelés mellett is meggyógyul.⁵

Az elmúlt években 48 hétig kezeltük azokat az 1-es genotípusú betegeket, akiknek a véréből a 12. hétre eltűnt a vírus (komplett korai vírusválasz: cEVR) vagy 2 log csökkentést mutatott (részleges korai vírusválasz: pEVR). Egyéves kezelés mellett a cEVR-t mutató betegek 68%-a, pEVR esetén csak 27%-a lett vírusmentes

a terápia leállítását után fél évvel (1. ábra). Ferenci és mtsai⁶ igazolták, hogy pEVR esetén egyéves kezelésnél 50%, 72 hetes kezelésnél 27% a visszaesők aránya. A fenti eredmények figyelembevételével született meg a 2008. évi hazai szakmai kezelési ajánlás (1. táblázat), mely szerint cEVR esetén egy év, pEVR-nél másfél év a javasolt kezelési idő.

A 2-es, 3-as genotípusú betegeknél történtek próbálkozások a kezelési idő 24 hétről 16 hétre történő lerövidítésére, kevés sikerrel.⁷ A rövidebb kezelési idő növelte a visszaesők arányát, ezért ezeknél a betegeknél fél éves kezelés javasolt.

Összefoglalva a fenti eredményeket elmondható, hogy napjainkban a krónikus C vírushepatitises betegek kezelése egyénre szabottan történik. A kezelési időt meghatározza a HCV genotípusa, a vírus szintje, a kötőszövet-átépülés mértéke és a vírusmentesség elérésének időpontja. Az 1-es genotípusú betegek 2008. évi kezelési ajánlását foglalja össze a 1. táblázat.



1. táblázat. Krónikus C vírus 1-es genotípusának 2008. évi kezelési ajánlása

	Kezelési idő
• Vírusszint <400000 NE/ml, fibrózis <1	
– 4. hét : HCV-PCR negatív	24 hét
• Vírusszint >400000 NE/ml, fibrózis>1	
– 12. hét: HCV-PCR negatív	48 hét
– 12. hét: HCV-PCR >log 2 csökken	
→ 24. héten PCR negatív	72 hét
→ 24. héten PCR pozitív	leállítás
– 12. hét: HCV-PCR <log 2 csökken	
– GPT norm.→ 24. héten PCR negatív	72 hét
– GPT magas	leállítás

2. táblázat. Új terápiás lehetőségek a krónikus C vírushepatitis kezelésében

- Albuferon
- NS3-4A proteázgátlók
 - BILN 2061
 - VX-950
- NS5B polimerázgátlók
 - nukleozidanalóg: valopicitabin, R1626
 - nem nukleozidanalógok
- Immunmodulátorok
 - toll-like receptoragonisták (TLR-9, -7)
- Szintetikus nukleinsavak
 - antisense oligonukleotidok
 - ribozimok
 - small interferáló RNS (siRNS)

Új szerek a krónikus C vírushepatitis kezelésében

Jelentős kutatások folynak világszerte a kezelési eredményeket javító, újabb gyógyszerek fejlesztésére (2. táblázat). Az albuferont rekombináns humán interferon alfa-2b és rekombináns humán szérumalbumin összekapcsolásával hozták létre. A hosszabb felezési idő tartósabb hatást biztosít, ezért 2–4 hetente alkalmazható.⁸ A legjobb eredményeket a havi kétszer adott 1200 mg albuferonnal érték el, 20 hetes kezeléssel a 75 kg-nál kisebb testsúlyúak 78% lett vírusmentes.

A HCV nem strukturális proteinjét hasító NS3-4A proteáz enzim immunszuppresszív hatással is rendelkezik. Az enzimgátlók így nemcsak a vírus szaporodását gátolják, hanem javítják az immunrendszer vírusellenes hatását is.⁹ A leggyakrabban vizsgált proteázgátló a Telaprevir, melyet pegilált interferonnal együtt adva kedvezően befolyásolják egymás hatását. Az interferon a vírusreplikációt gátló hatása révén csökkenti a proteázgátló kezelés során fellépő rezisztenciát.^{10,11}

Az RNS-dependens RNS-polimeráz gátlók közül a nukleozidanalóg valopicitabin hatását vizsgálták legtöbbször.¹² Pegilált interferonnal 24 hétig együtt adva a betegek 50–70%-a lett HCV-PCR-negatív.¹³

A toll-like receptorok a kórokozók felismerésében, az eredményes immunválasz elindításában játszanak fontos szerepet.^{14,15} A toll-like receptor-9 agonista Actilon ribavirinnel és pegilált interferonnal együtt a leghatékonyabb, a betegek 50%-ánál vírusmentesség érhető el fél éves kezeléssel.¹⁶

A szintetikus nukleinsavak klinikai kipróbálása az elkövetkezendő években várható.

Az új szerek hatását összefoglalva elmondható, hogy gyakran okoznak rezisztenciát. Pegilált interferonnal vagy ribavirinnel együtt adva növelik a hatékonyságot. Elérhetőségük a klinikai gyakorlatban 2009–2010-re várható.

Irodalom

1. **Hadziyannis, SJ, Sette, H, Morgan, TR és mtsai:** Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2004; **140:** 346-355.
2. **Fried, MW, Shiffman, ML, Reddy, R és mtsai:** Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; **347:** 975-982.
3. **Manns, MP, McHutchinson, JG, Gordon, SC és mtsai:** Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; **358:** 958-965.
4. **Buti M, Sanchez-Avila F, Lurie Y, Stalgis C, Valdes A, Martell M, Esteban R:** Viral kinetics in genotype 1 chronic hepatitis C patients during therapy. *Hepatology* 2002; **35:** 930-936.
5. **Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, Ferenci P, Ackrill AM, Willems B:** Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40kd) ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; **43:** 954-960.
6. **Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM és mtsai:** Customizing treatment with peginterferon alfa-2a (40kD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) in a patients with HCV genotype 1 or 4 infection, interim results of a prospective randomized trial. *Hepatology* 2006; **44(Suppl 1):** 336A.
7. **Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, Shafran SD, Barange K, Lin A, Soman A, Zeuzem S:** Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; **357:** 124-134.
8. **McHutchinson, Zeuzem S, Benhamou Y és mtsai:** Interim antiviral and safety data with albumin interferon alfa-2b combined with ribavirin in a phase 2b study conducted in a genotype 1, INF-naive chronic hepatitis C population. *Hepatology* 2006; **44(Suppl 1):** 614A.
9. **DeFrancesco R, Migliaccio G:** Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature* 2005; **436:** 953-960.

10. Lin K, Perni RB, Kwong AD, Lin C: VX-950, a novel hepatitis C virus NS3-4a protease inhibitor, exhibit potent antiviral activities in HCV replicon cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006; **50**: 1813-1822.
11. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, Vliet AV, DeRooy J, Mcnair L, Purdy S, Kauffman R, Alam J, Jansen PLM: Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006; **131**: 997-1002.
12. Koev G, Dekhtyar T, Han L, Yan P, Ng TI, Lin CT, Mo H, Molla A: Antiviral interactions of an HCV polymerase inhibitor with an HCV protease inhibitor or interferon in vitro. *Antiviral Research* 2007; **73**: 78-83.
13. Lawitz E, Nguyen T, Younes Z és mtsai: Valopicitabine (NM 283) plus PEG-interferon in treatment -naive hepatitis C patients with HCV genotype-1 infection: HCV RNA clearance during 24 weeks of treatment. *Hepatology* 2006; **44(Suppl 1)**: 223A.
14. Boehme KW, Compton T: Innate sensing of viruses by toll-like receptors. *J Virology* 2004; **78**: 7867-7873.
15. Dolganiuc A, Garcia C, Kodys K, Szabo Gy: Distinct toll-like receptor expression in monocytes and T cells in chronic HCV infection. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 1198-1204.
16. Jacobson M, Ghalib R, Lawitz E és mtsai: Early viral response and on treatment response to CPG /10101/ Actilon in combination with pegylated interferon and/or ribavirin in chronic HCV genotype 1 infected patients with prior relapse response. *Hepatology* 2006; **44(Suppl 1)**: 224A.

A MÁJRÁK EPIDEMIOLÓGIÁJA ÉS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIÁJA

Dr. Hagymási Krisztina

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az elsődleges májrák az ötödik leggyakoribb daganat világszerte, a harmadik leggyakoribb a daganat okozta halálozásban. A primer májrákok 85–90%-a hepatocelluláris carcinoma (HCC). Kialakulásának molekuláris hátteréről egyre több ismerettel rendelkezünk.

A HCC jellegzetes földrajzi eloszlást mutat. A HCC-esetek 80%-a Közép-Afrikában, illetve Kelet-Ázsiában fordul elő. Európában és Észak-Amerikában ritkább. Megjelenése az utóbbi években csökkent a gyakori előfordulási helyeken, ami az újszülöttek hepatitis B oltására, illetve a táplálkozási szokások megváltozására vezethető vissza. Sajnos, a kis gyakoriságú területeken, s így hazánkban is, incidenciája növekedett, aminek hátterében a hepatitis C vírus nagyobb prevalenciája valószínű.¹

A HCC előfordulása nem azonos az egyes népcsoportokban. Az Amerikai Egyesült Államokban az ázsiaiakban kétszer gyakoribb, mint az afrikaiakban, akiknél a HCC előfordulása kétszeres a fehérekhez képest. A különbséget a kockázati tényezők eltérő előfordulása magyarázhatja.

Szinte minden népességben a férfiak gyakrabban érintettek, mint a nők (férfi:nő arány 2:1 – 9:1), ennek hátterében a kockázati tényezők különböző előfordulása állhat.⁴

A HCC kb. 70–90%-ban idült májbetegség vagy cirrhosis talaján alakul ki. A leggyakoribb kóroki tényezők: hepatitis B, hepatitis C, alkoholos májbetegség és a nem alkoholos steatohepatitis. A kevésbé gyakori okok közé tartozik a hereditær haemochromatosis, az α 1-antitripszin-hiány, az autoimmun hepatitis, és a primer biliáris cirrhosis. Az elhízás és a diabetes mellitus a hepatocelluláris rák veszélyét kétszeresére növeli.⁴

Míg az idült hepatitist a fokozott, addig a májzsugort a csökkent sejtproliferáció jellemzi. A cirrhoticus májban a daganatképződést több folyamat segítheti. A telomerarövidülés a sejtproliferációt gátolja, sejtciklus-leállást, öregedést, apoptózist okoz, illetve kromoszómastabilitáshoz vezet. A máj regenerációs képességének életkori gyengülése is a cirrhosis progressiójának kedvez. A makro-, mikrokörnyezet megváltozása, a stellate sejtek aktivációja az extracelluláris mátrixproteinek, citokinek, növekedési faktorok termelése révén, az oxidatív stressz fokozásával segítheti a daganatképződést.¹

A genetikai és epigenetikai eltérések a sejtproliferációt serkentő mediátorokat aktiválják, a szaporodást gátló mediátorokat hatástalanítják, ami autonóm sejtproliferációt eredményez. A 17p, 8p, 16q, 16p, 13q, 1p, 4q és a 9p deléciója, illetve az 1q, 6p, 8q, 17q és 20q többlet gyakori eltérések. A genetikai eltérések halmozódása rosszabb prognózist jelent.³ A sejtciklus ellenőrzésének zavara, az apoptózissal szembeni rezisztencia, valamint az onkogének aktivációja a leggyakoribb molekuláris eltérések HCC-ban. A DNS-károsodás ellenőrzésének károsodása a megváltozott génállományú májsejtek klonális expanziójának kedvez.¹

A p53 tumorszuppresszor a sejttúlélést és a proliferációt szabályozza, onkogénaktivációkor sejtciklusleállást okoz, a genomintegritást védi. A p53 mutációk az aflatoxin indukálta HCC-k több mint 50, az aflatoxinnal kapcsolatban nem hozható HCC-k 20–40%-ában mutathatók ki. A p14ARF mikrodeléciójáról 15–20%-ban számoltak be humán HCC-ben. A daganatok többsége ganjirint termel, amely mind a p53, mind az Rb ellenőrző

1. táblázat. A hepatokarcinogenezisben szerepet játszó folyamatok és kapcsolódó markereik²

Sejtproliferáció	p53*, nm-23, Rb, PTEN*, c-met*, c-myc*, cyclin A, cyclin D, cyclin E, p15, p16, p18, p19, p21, p27, p57, TGF-b, EGFR család
Apoptózis elkerülése	p53*, Bcl-2, Bcl-xL, Bax, Bak, Bcl-xS, survivin
Korlátlan replikáció	telomeráz*
Angiogenezis	MVD, VEGF*, HIF-1a*, NOS, bFGF, PD-EGF, szöveti faktor, endosztatin/kollagén XVIII, interleukin-8, angiopoetin
Szöveti invázió, áttétképzés	MMPs*, uPA, kadherin/katenin komplex
Genominstabilitás	Kromozómmainstabilitás, aneuploidia*, mikroszatellita-instabilitás

*prognosztikus értékű

pontokat gátolja. A p53-ellenőrzés károsodása a kóros telomerázú, kromozómmainstabilitást hordozó májsejtek terjedésének, s így a daganatképződésnek kedvez.¹

A *retinoblastoma* (*Rb*) szintén a sejtciklus szabályozásában játszik szerepet, hipofoszforylációja a sejtciklust leállítja. A fehérje foszforylációjakor az E2F transzkripciófaktor felszabadul, amely a sejtciklust szabályozó gének expresszióját befolyásolja. Elsődleges májrakok több mint 80%-ában károsodott az *Rb* út vonal, a leggyakoribb eltérés a p16 promoter metilációja.¹

Az *inzulinszerű növekedési faktor-2 receptor* inaktivációja a májrakképződés gyakori és korai eseménye, a displasiás nodulusok, illetve a HCC több mint 60%-ában mutatható ki. Az IGF2R a sejtproliferációt gátolja azáltal, hogy a mitogén IGF2 degradációját serkenti, és a transzformáló növekedési faktor- β jelrendszert aktiválja.¹

Gyakori genetikai, epigenetikai eltérés még a Smad2/4, HCCS1, PTEN, TCF-1 mutáció, a c-myc, cyclinD1 gén többszöröződése, a GSTP1, SOCS1 hi-

permetiláció okozta génelcsendesítés. Ezek közül több prognosztikai jelentőségű.³

Az emberi májrakok több mint 90%-ában a telomeráz fokozott aktivitását mutatták ki a telomeráz reverz transzkriptáz felülszabályozásával. A telomeráz a telomerák de novo szintézisére képes. A telomeráz nélkülözhetetlen a sejtek korlátlan proliferációjához.¹

Irodalom

1. Hashem BE, Lenhard R: Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; **132**: 2557-2576.
2. Mann CD, Neal CP, Garcea G és mtsai: Prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Eur J Cancer* 2007; **43**: 979-992.
3. Pang R, Tse E, Poon RTP: Molecular pathways in hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters* 2006; **240**: 157-169.
4. Parikh S, Hyman D: Hepatocellular cancer: A guide for internist. *Am J Med* 2007; **120**: 194-202.

AUTOIMMUN HEPATITIS

Dr. Gasztonyi Beáta

Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg

Autoimmun májgyulladásban az immunrendszer a saját májsejt-struktúra ellen olyan immunológiai reakciót indít el, melynek hatására funkcionális rendellenesség, betegség lép fel, megfelelő szövettani elváltozások kíséretében. Az autoimmun hepatitis (AIH) etiológiája napjainkban sem tisztázott, annak ellenére, hogy ma már egyre több adat szól amellett, hogy genetikai, humorális és celluláris immunológiai eltérések játszanak szerepet kialakulásában.

A rendszerint fiatal vagy középkorú nőket érintő, más autoimmun betegséggel gyakran társuló kórkép

felismerését a transzaminázok és a gamma-globulin-szaporulat, az autoantitestek kimutatása igazolja. Az egyéb ismert hepatotoxikus ágensek (gyógyszerek, vírusok stb.), anyagcsere-betegségek – mint például a Wilson-kór vagy a haemochromatosis – kizárása rendkívül fontos. A hepatitis C vírus (mint más vírusok is) provokáló szerepet játszhat az autoimmun hepatitis manifesztációjában. A jellegzetes tüneteket a levertség, hasi diszkomfort, ízületi fájdalom, oligo/amenorrhoea, viszketés, a cushingoid arc, a striák, az achne, a hirsutismus és a csillagnaevus képezi. Fizikális vizsgálat

során hepatosplenomegalia igazolható az esetek döntő többségében. Az extrahepatikus manifesztációk között arthritis, Sjögren-szindróma, nephritis, thyreoiditis, colitis ulcerosa, anaemia perniciosa, illetve hemolitikus anaemia, scleroderma, coeliacia, lichen, fibrotizáló alveolitis fordulhat elő. Gyermekkori formájában (2-es típus) gyakran IgA-hiánnyal, vitiligóval, diabétesszel társul.

A laboratóriumi leletek közül a vérképben leukopenia, thrombocytopenia dominálhat, a szérumsztranszamináz (GOT) az aktivitás jeleként akár a normáltartomány többszörösére is emelkedhet. Az immunológiai aktivitás markereként a gamma-globulin szintje nőhet. Cholestasissal szövődve ALP- és GGT-emelkedés előfordulhat, a bilirubinszint fluktuál, az esetek egyötödében anictericus forma jelentkezik. A betegek több mint 80%-ában jelen van valamelyik autoantitest. Az autoantitestek önmagukban nem betegség-specifikusak, hiányuk nem zár ki autoimmun májbetegséget, jelenlétük a diagnózist támogatja.

Autoimmun hepatitisre jellemző autoantitestek:

- *nem szervspecifikus autoantitestek:* ANA (antinuclearis antitest), SMA (simaizom-ellenes antitest),
- *szervspecifikus autoantitestek:* májspecifikus protein (LSP) elleni és aszialoglikoprotein-receptor (ASGPr) elleni autoantitest. Ezek titere a gyulladással változik, annak monitorizálására alkalmazható, kortikoszteroid-kezelés alatt, illetve remisszióban eltűnik, de relapszust megelőzően újra megjelenik a szérumban,
- *mikroszomális antitestek:* LKM1 (máj-, vesemitocondrium)-ellenes antitest (a 2. típusú autoimmun hepatitis marker antitestje, de néha krónikus C vírushepatitisben is pozitív lehet), az LKM3-ellenes antitest (néha krónikus delta-hepatitisben is pozitív) és a sejtmembrán antigén (LM)-ellenes antitest,
- *citoplazmatikus antigének elleni autoantitestek:* szolubilis májantigén (SLA)-ellenes és a máj-pancreas antigén (LP)-ellenes autoantitest (a 3. típusú autoimmun hepatitisre jellemzőek), illetve a máj citoszol antigén (LC1)-ellenes antitest.

A májbiopszia szövettani feldolgozása során citotoxikus T-sejtes és plazmasejtes infiltráció, piecemeal, illetve bridging necrosis, fibrosis, előrehaladott stádiumban cirrhosis észlelhető.

Gyógyszeres terápia

A kezelés célja a gyulladás és a necrosis csökkentése, a cirrhosisba történő progresszió megelőzése.

Asymptomatic, enyhe interface vagy portális hepatitis, inaktív cirrhosis esetén nem kell kezelni.

A prednisolon/methylprednisolon monoterápiában vagy azathioprinnel kombinálva hatékonyan csökkenti a gyulladást. A két szer egymást kiegészítő hatású. A szteroid hatása gyorsan, az azathioprin hatása kb. 3 hónapos kezelés után alakul ki. Az immunszuppresszív kezelés akkor indikált, ha a szérumsztranszamináz (GOT) érték

meghaladja a normális felső határ 10-szeresét, vagy ha a GOT-érték emelkedése mellett a szérumsztranszamináz (GOT) értéke meghaladja a normális tartomány két-szeresét.

Önmagában adott kortikoszteroid alkalmazásakor (pl. citopenia vagy graviditás esetén) a kezdeti dózis 60 mg/nap prednisolon, ami a második héttől 20, majd hetente 10, illetve 5 mg-mal csökkentve folytatható, és napi 10–15 mg-os fenntartó adag javasolt hónapokon át. Azathioprinnel kombinált szteroidkezelés esetén a prednisolon kezdődőzisa 30 mg/nap, az azathioprin adagja 1 mg/kg (50–75 mg/nap). Amennyiben a beteg tartós remisszióba kerül (legalább 1 éven keresztül normális a GOT és a gamma-globulin), a kezelés fokozatos leépítése megkísérelhető, a kortikoszteroid elhagyását követően a 2 mg/kg azathioprinnel folytatható a terápia. Fontos, hogy az immunszuppresszív terápia tartós legyen, minimum 2 éven át folytatódjon. Normális sztranszaminázok esetén az immunszuppresszív kezelést fenn kell tartani, azonban ennek pontos ideje nem egyértelmű.

Az immunszuppresszióra az AIH-ban szenvedő betegek 80%-a reagál, a relapszusarány azonban 50–90% is lehet.

Relapszus esetén nagy dózisú kortikoszteroiddal újra-kezelés szükséges. Két év tartós remisszió után, a kezelés teljes elhagyását megelőzően kontroll májbiopsziát javasolnak, ez azonban nem vált rutinszerűvé!

Remisszióról akkor beszélünk, amikor a beteg tünetmentes, a szérumsztranszamináz kevesebb, mint a normál kétszerese, normális az IgG és szövettanilag inaktív a betegség. Biokémiai remisszió néhány hetet vagy hónapot vesz igénybe, de a teljes remisszióhoz évek kellhetnek. Tartós remisszió kezelés nélkül ritka. Ha a fenti kombinált kezelésre 3 éven belül a beteg nem jut tartós remisszióba, át kell térni az alternatív immunszuppresszív kezelés egyikére: ursodeoxycholsav, budesonid, cyclosporin, tacrolimus vagy mikfenolát mofetil terápia megkísérelhető, egyes irodalmi adatok a metotrexát előnyét is leírták. A fenti gyógyszerek önmagukban vagy prednisolonnal kombinálva egyes betegcsoportok (eredménytelen bázisterápia, kortikoszteroid-intolerancia) esetén jön szóba, de még kevés a tapasztalat. AIH-val társuló primer biliáris cirrhosis, primer szklerotizáló cholangitis esetén („overlap szindrómák”) az immunszuppresszív terápia kiegészítendő ursodeoxycholsavval.

A kombinált kezelés mellékhatásai legtöbbször másfél éves kezelés után manifesztálódnak (10–15%). Egyes betegeknek súlyos kortikoid-mellékhatásként depresszió, jelentős osteoporosis, masszív súlynövekedés és/vagy diabetes, hypertonia, cataracta jelentkezhet, ezért rendszeres testsúly-, vércukor-, vérnyomás-kontroll szükséges, az osteoporosis súlyosságának megítélésére időszakosan csontdenzitás-vizsgálat elvégzése javasolt. Osteoporosis esetén D-vitamin, kalcium, biszfoszfonát adandó. Egyes szerzők szerint posztmenopauzális nőkben, illetve >7,5 mg/nap prednisolon fenntartó dózis esetén bármely beteg esetében biszfoszfonát adása szük-

séges. A májban metabolizálódó, szisztémás hatással nem bíró, így kisebb mellékhatásprofilú budesonid a remisszió fenntartásában kevésbé bizonyult hatékonynak, mint a prednisonon.

Az azathioprin okozta csontvelő-károsodás monitorozása céljából (hetente-kéthetente, majd havonta) vérképkontroll szükséges.

Sebészi kezelés

Az AIH-ban szenvedő betegeknél a májtranszplantációra ritkán kerül sor, bár fulmináns májelégtelenség, dekompenzált cirrhosis, illetve terápiareszisztens krónikus hepatitis esetén a májtranszplantáció jelenthet megoldást. A májátültetés utáni túlélés ebben a betegcsoportban kiváló, az ötéves túlélés elérheti a 75%-ot. Transzplantációt követően rekuráló AIH (főleg az immunosuppresszió csökkentését követően) a betegek 4%-ában jelentkezik, de szerencsére ismételt kezelésre jól reagálnak.

Kezelésre adott válasz előrejelzése

Azok a betegek, akiknek súlyos dekompenzált májbetegsége van, rosszabbul és lassabban reagálnak a kezelésre. Ezen betegeknél a szteroidmellékhatás is több, feltehetően azért, mert a hypalbuminaemia miatt több a szabad szteroid a vérben. Azoknál, akiknél a betegség fulmináns vagy szubfulmináns formában jelentkezik, és a kezelés első két hetében a szérumbilirubin nem javul jelentősen, májtranszplantáció mérlegelendő. A HLA DR4 pozitív idős nőkben a terápiás válasz jobb. A kezelés hatékonyságát az obesitas, diabetes és az osteopenia negatívan befolyásolja. 2-es típusú AIH rosszabbul reagál az immunosuppresszív kezelésre.

Terhesség

AIH-ban szenvedő nők esetén az orális kontraceptívumok használata megengedhető, de fel kell hívni a figyelmüket, hogy pruritus jelentkezése esetén a fogamzásgátló adása felfüggesztendő. A terhesség kihordása biztonságos, azonban a terhesség alatt az immunosuppresszív szerek szedése szükséges. Post partum időszakban a beteg szoros monitorozása elengedhetetlen a gyakori fellángolás miatt.

Cirrhosis stádiumában lévő terhes nőket a második trimeszterben gasztroszkópiával varix irányában szűrni kell, igazolt varixok esetén profilaktikusan béta-blokkoló terápia alkalmazása jön szóba. A terhesség alatti komplikációk elsősorban a portális hipertenzióval függenek össze.

Prognózis

A prognózist az AIH típusa, a károsító tényezők, a virális infekció társulása, valamint a kezelés megkezdésének időpontja határozza meg.

Feld és mtsai retrospektív adatfeldolgozása igazolta, hogy tünetmentes AIH-s betegek prognózisa jó, kezelést nem igényelnek. Vizsgálatuk arra irányult, hogy összevessék, tünetmentes betegek prognózisában, túlélésében van-e különbség annak függvényében, hogy kapnak-e kezelést vagy sem. A máj szövettani eredményét, a kezelésre adott választ és a túlélést is figyelembe véve azt kapták, hogy a tízéves túlélés nem különbözött a két csoportban.

A kezelésre bekövetkezett biokémiai remissziót (a GOT normalizálódását) a hisztológiai kép javulása csak másfél-két év múlva követi. Ha a GOT nem normalizálódik, szövettani javulásra nem lehet számítani. Az immunosuppresszióra a betegek 20%-ában jön létre tartós remisszió, oly módon, hogy a terápia is teljesen elhagyható. A betegek 30–40%-a kis dózissal fenntartó kezeléssel remisszióban marad. Ha remisszió nem érhető el, 5 éven belül a betegek 60%-ában cirrhosis kialakulásával lehet számolni.

Felhasznált irodalom

- **Fehér J, Lengyel G (szerk.):** Hepatológia. Budapest, Medicina Könyvkiadó Rt.: 2001; 480-89., 499-522., 551-554., 604-609., 617., 627-628., 647-648.
- **Al-Khalidi JA, Czaja AJ:** Current concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis. Mayo Clin Proceed 2001; **76:** 1237-1252.
- **Heneghan MA, McFarlane IG:** Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. Hepatology 2002; **35:** 7-13.
- **Van den Berg AP:** Autoimmune hepatitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. Scand J Gastroenterol 1998; **225:** 66-69.
- **Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM:** Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. Am J Gastroent 1999; **94:** 241-248.
- **Czaja AJ:** Drug therapy in the management of type I autoimmune hepatitis. Drugs 1999; **57:** 49-68.
- **Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP:** Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2000; **32(Suppl. 1):** 181-197.
- **Krawitt EL:** Medical progress: autoimmune hepatitis. N Engl J Med 1996; **334:** 897-903.
- **Pár A:** Autoimmun hepatitis. Orv Hetil 2007; **148(8):** 367-368.
- **Pár A:** A gastrointestinalum és a máj betegségei. Autoimmun májbetegségek. Klinikai Immunológia Medicina. 2000; 546-554.
- **Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heatcote EJ:** Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology 2005; **42:** 53-62.
- **Herzog D, Rasquin-Weber AM, Debray D, Alvarez F:** Subfulminant hepatic failure in autoimmune hepatitis type I: an unusual form of presentation. J Hepatol 1997; **27:** 578-582.
- **Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB:** Significance of HLA DR4 in type I autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1993; **105:** 1502-1507.

- **Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste-Marie LG, Tenenhouse A, Chinés AA:** Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; **337**: 382-387.
- **Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R:** Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 1988; **8**: 781-784.
- **Buchel E, van Steenberg W, Nevens F, Fevery J:** Improvement of AIH during pregnancy followed by flareup after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 3160-3165.
- **Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG:** Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001; **48**: 97-102.
- **Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF:** Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1984; **4**: 622-627.
- **Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, Eddleston AL, Williams R:** Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1983; **3**: 685-689.
- **Homborg J-C, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Alvarez F, Khalil SH:** Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: A second type of „autoimmune” hepatitis. *Hepatology* 1987; **7**: 1333-1339.
- **Duchini A, McHutchison JG, Pockros PJ:** LKM-Positive autoimmune hepatitis in the Western United States: A case series. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 3238-3241.
- **Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD:** Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis. A randomized placebo-controlled treatment trial. *Hepatology* 1999; **30**: 1381-1386.
- **Czaja AJ, Lindor KD:** Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000; **119**: 1312-1316.
- **Venkataramani A, Jones MB, Sorrell MF:** Methotrexate therapy for refractory chronic active autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 3432-3434.
- **Devlin SM, Swain MG, Urbanski SJ, Burak KW:** Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis refractory to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2004; **18**: 321-326.
- **Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, Gonzalez T, Jara-Vega P, Camarena C, Brochu P, Drut R, Alvarez E:** Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999; **30**: 222-227.
- **Kerker N, Hadzin N, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, Heaton ND, Vergani D, Mieli-Vergani G:** De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* 1998; **351**: 409-413.
- **Gonzalez-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, Roberts SK, Charlton MR, Porayko MK, Rosen CB, Wiesner RH:** Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; **7**: 302-310.
- **Duclos-Vallee JC, Sebah M, Rifai K, Johanet C, Ballot E, Guettier C, Karam V, Hurtova M, Feray C, Reynes M, Bismuth H, Samuel D:** A 10-year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut* 2003; **52**: 893-897.

A MÁJ KERINGÉSI ZAVARAINAK KÓROKTANA

Dr. Szilvás Ágnes

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház, I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

A májcirrhosis fontos rizikófaktor a kritikus állapotú betegek halálozásában. Incidenciája nő, és a nem malignus betegségek között a vezető halálokok között szerepel.

A máj működése a biokémiai folyamatokban döntő, szinte kizárólagos szerepe van. A máj élettani funkciói (pl. a fehérjék szintézise, méregtelenítő funkció stb.) a különböző betegségek kialakulásában fontos szerepet játszanak. A máj károsodása két fő formában nyilvánul meg: hepatocelluláris és keringési zavarokban.

A hepatocyták pusztulása, a parenchima károsodása, a májstruktúra megváltozása a májkeringés megváltozásához, portális hipertensio kialakulásához vezet. A májkárosodás multifaktoriális eredetű (vírusok, alko-

hol, keringési zavarok, metabolikus betegségek, gyógyszerek, tumorok, rendszerbetegségek).

A máj strukturális és funkcionális károsodása meg-növekedett hepaticus rezisztenciát eredményez, mely portális hipertóniához vezet. A portális hipertonia splanchnicus dilatációt, megnövekedett portális vérbe-áramlást, effektív hypovolaemiát okoz, ezáltal aktiválva az endogén vazoaktív rendszert.

A portális hipertensio jelei számos klinikai formában jelennek meg, pl. portocavalis shunt, gasztrointesztinális vérzés, hepaticus encephalopathia, keringési zavarok. A keringési zavarok egyéb manifesztációi a hemostasis, metabolikus és endokrin funkciókra is hatással vannak.

A portális hipertensio egyik legfőbb oka a cirrhosis, melynek patogenezise komplex. A megnövekedett rezisztencia a portális nyomás, a megnövekedett portális inflow peritoneális arteriális dilatációt eredményez. A portális nyomás növekedésének következménye nem csak mechanikus, hanem endothel-dysfunctio is kíséri, mely az endothel csökkent nitrogén-oxid-szintetáz (eNOS)-mennyiségével magyarázható.

A cirrhosis patogenezise és a kiváltó okok, mechanizmusuk megértése és megfelelő kezelése révén csök-

kenthetjük a májcirrhosis következtében kialakult szövődményeket és a mortalitást.

Ajánlott irodalom

- **Blei TA:** Portal hypertension and its complications. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; **23:** 275-282.
- **Garcia-Tsao G és mtsai:** Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis: A histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2006; **44:** 111-117.

A NEM INVAZÍV DIAGNOSZTIKA LEHETŐSÉGEI

Dr. Székely György

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház, I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

A májkeringés pontos megítélésben az ultrahangvizsgálat rutin módszerré vált, de egyre újabb technikák jelentek meg, amelyekkel kiszűrhetők a patológias elterések.

Az ultrahang (UH)-vizsgálat típusai:

- a) Kétdimenziós (2D) fekete-fehér (gray-scale) UH
- b) 3-4 dimenziós (3-4D) UH
- c) Doppler-vizsgálatok
 - spektrum-Doppler
 - színes és power Doppler-vizsgálat
- d) intraoperatív UH
- e) intrakavitális UH (endoszonográfia)

Amennyiben a 2D és a spektrum-Doppler-vizsgálatot együtt végezzük, duplex UH-ról, ha a 2D, a spektrum- és a színes Dopplert is együtt végezzük, triplex vizsgálatról beszélünk.

UH-vizsgáló fejjel történő pásztázással UH-képeket hozunk létre és elemzünk. Ennek során értékeli a szervek és elváltozások létét vagy hiányát, helyzetét, egymáshoz való viszonyát, méretét, kontúrját szerkezeti jellegzetességeit, esetenként mozgását, vagy a mozgás hiányát (pl. perisztaltika hiánya). Célzottan vizsgáljuk az erek áramlási viszonyait, görbetípusait. A vizsgálónak ismernie kell a módszer műszaki, technikai alapjait, hibalehetőségeit, az értelmezés buktatóit. Az UH-képek értékelése akkor nyújtja a legtöbb információt, ha az együtt történik a klinikai kép, illetve a fizikális vizsgálat értékelésével. A modern készülékek és módszerek során előfordulhat, hogy az egyébként károsítást nem okozó UH-intenzitások rövid időre a megengedett érték fölé emelkednek. A vizsgálónak ilyenkor mindig az ún. ALARA (as low, as reasonable achievable) elvet kell figyelembe venni, vagyis mindig a lehető legalacsonyabb intenzitásokat kell használni.

A gasztroenterológiai diagnosztikus tevékenység egyik fontos területe, az ultrahangdiagnosztika az el-

múlt három évtized alatt hihetetlen mértékben fejlődött és manapság nélkülözhetetlen. Az anamnézis és a fizikális vizsgálat után következhet, megelőzve a rutin biokémiai laborvizsgálatokat.

Nem szabad elfelejteni azonban, hogy a módszernek alaposan kidolgozott technikai és személyi feltételei vannak: utalunk a Gasztroenterológiai Szakkollégium kiadványára.² Alapos felkészültséget igényel elméleti és gyakorlati téren, és szükséges a folyamatos, rendszeres gyakorlati tevékenység. Ez a leginkább vizsgálófüggő módszer. A lelet kiértékeléskor a klinikus – ha nem saját maga a vizsgáló – nem árt, ha tájékozott a diagnosztika személyes tapasztaltságáról és az ultrahangkészülék életkoráról.

A jelenlegi technika már eljutott a három-, ill. négydimenziós (a térben szabadon mozgatható) felvételekig. Azonban az „alap” továbbra is a mozgó képet (real-time) adó kétdimenziós módszer, amelynek során a teljes hasi régiót átpásztázza a vizsgálófej. Ez az ún. áttekintő (komplex) hasi vizsgálat a szervek sokaságának átmetszeteit hozza látótérbe. A vizsgálónak egy meghatározott sorrend szerint a látótérbe kerülő szerveket véleményeznie kell, tehát nem csak az emésztőrendszert, hanem az urogenitális régiót, a kismedencét és a retroperitoneumot is, hiszen portoszisztémás kollaterálisok bármely területen lehetnek. Fel kell ismernie, ha a normális képtől eltérést talál, és ennek mibenlétét – a diagnosztika lehetőségeit kihasználva és határait is tudva – sem alá-, sem túlértékelve kell közölnie a vizsgálatot kérő orvossal. Az ultrahangleírásnak és a diagnózisnak teljesen érthetőnek kell lennie. Ez csak akkor valósul meg, ha a kérő orvos is tapasztalt a leggyakoribb ultrahang-diagnosztikai fogalmak területén, és tudja, hogy egy kóros észlelés mögött milyen patológiai elváltozások állhatnak. Ennek elsajátítását szolgálja a gasztroenterológus szakorvosok számára kötelező ultrahang-tanfolyam és kézikönyvek.^{1,4,5}

Májbetegség gyanúja esetén a vizsgálat kiterjed az alábbiakra: A környező erek (hasi aorta és ágai: a. coeliaca, a. mes. sup., a. mes. inf) duplex (2D és spektrum-Doppler) és color Doppler-vizsgálata. A máj artériás és vénás keringésének vizsgálata. Vénás thrombosis, portális hypertensio keringési jeleinek kimutatása. Hasi tőrfoglaló folyamatok vascularisatiójának és a környező erekre való ráterjedésének vizsgálata. Sebesség- és áramlásmérés a v. portae-ban, áramlási indexek mérése az a. mes. sup.-ban, v. hepaticae görbe kvalitatív értékelése májbetegségekben és kardiális pangás esetén. A beteg vizsgálata során a vizsgálandó erek különböző síkokban való ábrázolása, color Doppler-vizsgálat, majd duplex vizsgálattal áramlási görbék felvétele, szükség esetén érátmérmérés, áramlási sebességmérés, áramlási indexek, flow kiszámítása. Kollaterális keringés kimutatása. Szükséges képek rögzítése és dokumentálása.

A portális hypertensio vizsgálata

A portális hypertensio megítélésben a duplex Doppler és a color Doppler-vizsgálat mint első eszközös módszer szerepel. Kimutatható a portális vagy hepatikus rendszer thrombosisa, a paraumbilikális kollaterálisok, a reverse flow, egyéb spontán shuntok a lépkapuban, a cardia és a gyomor körül, a retroperitonumban és a kismedencében. Mérhető a portális áramlási sebesség, és kimutatható cirrhosis hepatitisban ennek csökkenése. TIPS és májtranszplantáció előtt, annak követésére elengedhetetlen módszer. A power Doppler-eljárás az áramló vörösvérsejtek által keltett Doppler-jel energiáját ábrázolja színekkel. Az eljárás érzékenyebb a hagyományos color Doppler-módszernél, ezért lassú áramlású, kis kanyargós erek is könnyen és jól ábrázolhatók. Az áramlás sebességét és irányát azonban e módszer nem érzékeli. Gócos elváltozások vascularisatiójának kimutatására, a környező erek dislocatiójának értékelésére alkalmas metodika.

A color velocity imaging a vörösvértettek egy csoportjának helyzetváltozását határozza meg két, egymást követő adóimpulzus között eltelt idő alatt. Ennél a módszernél növekszik a térbeli felbontás, és a képfrekvencia is magasabb lehet, így a nagyobb áramlási sebességek mérésének nincs elvi határa, és mód van egyes hemodinamikai paraméterek kvantitatív értékelésére.

A B-flow technika az utóbbi években került kifejlesztésre. Alapja, hogy minden képvonalban két, ellenkező fázisú adóimpulzust bocsátanak ki. Az ezekről nyert echójeleket megfelelő súlyozással összeadják. Így az álló struktúrákról származó echók egymást csaknem eliminálják, míg a mozgó struktúrákról érkező echók szembetűnően ábrázolódnak. Lassú áramlás esetén a korábbi módszerekhez képest érzékenyebb és gyorsabb az eljárás.

A háromdimenziós ultrahangtechnikáról külön beszélünk. A kontrasztanyagok ultrahangdiagnosztika szintén az utóbbi évek izgalmas területe. Sajnos, a kontraszt-

anyag és a vizsgálatához szükséges nagy teljesítményű UH-készülék magas költsége akadály a metodika elterjedésének. Ábrázolható az artériás fázis és a gócos elváltozások vérellátása, ami a karakterizálást segíti.

Az endoszonográfia segítségével a nyelőcső, gyomor, duodenum, ritkán az alsó béltraktus varicositása ábrázolható igen jó felbontásban.^{4,7} Ellenőrizhető a varixkezelés (szklerotizáció, ligatúra) eredményessége.

A hagyományos CT-eljárásokhoz képest a máj érelátásnak detektálásában szinte forradalmi változást hozott a multidetektoros CT-angiográfia. Kontrasztanyag beadása után készült artériás fázisú képekből háromdimenziós angiográfias rekonstrukció készül, amely a máj anatómiájának részletes ábrázolását teszi lehetővé. A májsebészeti beavatkozás során észlelt eredményekkel egyeznek a preoperatív talált eltérések. A CT-portográfia során derült fény a nem is oly ritka portális fejlődési rendellenességek, variációk fennállására. Ezek együtt járhatnak gócos elváltozásokkal is (adenoma, follikuláris noduláris hyperplasia, haemangiómák).

A multiarteriális fázisú dinamikus kontrasztos mágneses rezonancia vizsgálat kimutatja cirrhosisban a nem neoplastikus hipervaszkuláris pseudolaesiókat, amelyeknek oka vaszkuláris shuntölődés. E módszerrel ezek elkülöníthetők a primer hepatocelluláris carcinomától. Kontrasztanyag adásával a gócos ábrázolása és vascularisatiójuk megítélése tovább javul.

Az intervenció radiológiai módszerek (ld. következő előadás) a portális hypertensio szövödményeinek és a máj tumorainak diagnosztikáján túl a terápia alapvető eszközei. A máj keringésének detektálása e beavatkozások előtt meghatározza a kezelési stratégiát. A hagyományos angiográfias módszerek mellett a szelektív kanülálás és a kemoembolizáció technikája folyamatosan fejlődik. A TIPS-kezelés az oesophagusvarix-vérzések definitív megoldását jelenti és a májtranszplantáció egyik előkészítő beavatkozása lehet. A TIPS szövödményei a metodika fejlődésével egyre csökkennek, mód van ismételt beavatkozásra és korrekcióra is.

Háromdimenziós ultrahangdiagnosztika a májkeringés megítélésében

Az ultrahangdiagnosztika fejlődésével a háromdimenziós (3D) technika új lehetőségeket nyújt a májbetegségek diagnosztikájában.

A módszer lényege egy mikroprocesszor-computer rendszer, amelyhez egy ultrahang videojel digitalizáló rendszer, egy nagy felbontású monitor, 3D vizsgálófej (3,5–7,5 MHz között) csatlakozik a kétdimenziós alapkészülékhez.

Sorozatmetszeteket készítünk longitudinális, transzverzális és ún. c- (a transzducer felszínével párhuzamos) síkokból. Lineáris algoritmikus interpoláció útján dolgozza fel a rendszer az aktuális metszeteket. A metszési síkot egy tengely körül elforgatva sorozatmetszeteket kapunk, amelyek digitálisan tárolhatók. Az időegység alatt előállított metszetsorozatokat általában egy piramis

alakú információhalmazt adnak, amely hasonlatos egy törzsnél a testfelszínre fektetett és kitért könyvhez. A sorozatmetszetek ún. transzparencia jellegű computeres feldolgozáson mennek át. Ez azt jelenti, hogy a megjelenő metszet előtti, már feldolgozott metszetet kihalványítva, az adott szerv térbeli, áttetsző, üvegszerű formában jelenik meg. A térbeli kép felbontása kb. 0,5 mm. Természetesen a metszési síkok külön is behívhatók és folyamatosan léptethető a kép, aminek során olyan elváltozások is megfigyelhetők, amelyek a kétdimenziós vizsgálatnál elkerülnek a figyelmet. A síkok tetszés szerinti tengely körül elforgathatók, és a háromdimenziós rekonstrukciós kép is bármely irányból vizsgálható („forgatható”) és így adja a leginkább térhatású benyomást.

Az új diagnosztikus megközelítés által mód nyílik az egyes érkepletek, a máj- és epeúti elváltozások pontosabb, célzott vizsgálatára és a memóriából előhívva a real-time vizsgálat során nem észlelt patológiás eltérések kimutatására.

A kétdimenziós hasi UH során vizsgált kóros elváltozás vagy annak feltételezett területe (ROI – region of interest) háromdimenziós vizsgálata: a vizsgált területről lényegesen több információ nyerhető, mint a kétdimenziós rutin eljárás során. A háromdimenziós felvételt meg kell előznie a teljes hasi kétdimenziós vizsgálat.

Kétdimenziós hasi ultrahangvizsgálat során a céltan vizsgált terület (ROI) megfelelő ábrázolása kétdimenziós módszerrel: a háromdimenziós funkciót aktiválva értékelni kell a három ortogonális síkban végzett metszeteket, majd elvégezni a háromdimenziós rekonstrukciót. Külön rekonstrukció végezhető az elváltozás körüli erekről color Doppler és power Doppler háromdimenziós technikával.

Gócós májbetegségekben a gócos környezetükhöz való viszonya, érellátása, valamint a 2D síkokban nem látható eltérések kimutatása nyújthat új információkat.

Lehetőség van a tumorvolumen mérésére, a máj érrendszerének pontosabb követésére, a szegmentumokban elhelyezkedő elváltozások körüli érdiszlokációk igazolására, vena portae thrombosis pontosabb lokalizálására. TIPS-beültetés után annak pontosabb ábrázolása és 3D color Doppler-vizsgálata alkalmas a betegek folyamatos követésére.

Esetbemutatusaink során a heamangioma, primer hepatocelluláris carcinoma, cholangiocarcinoma, carcinoid metastasis, TIPS jellegzetességeit mutatjuk be 3D technikával.

Összefoglalás: A máj keringésének megítélése az ultrahangdiagnosztika fejlődésével egyre jelentősebb szerepet kap a nem invazív vizsgálatok között. A CT- és MR-módszerek, valamint az egyes kontrasztanyagok eljárások magas költségük miatt csak indokolt esetben, az UH-vizsgálatot követően alkalmazandók. Az intervenciós radiológiai módszerek a terápia ellenőrzéséhez egyre jobb eredménnyel veszik igénybe a nem invazív ultrahangtechnikákat. E sokféle vizsgálati metodika helye és beillesztése a kivizsgálási és terápiás algoritmusba még világszerte elemzett és vitatott kérdés.

Ajánlott összefoglaló irodalom

- **Szebeni Á (szerk.):** Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika. Medicina, 2003.
- Emésztőszervi diagnosztika és eszközös terápia, Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium, Springer, 2002.
- **Gastro Update 2001-2007, Richter Gedeon Rt. kiadása**
- **Gebel M:** Ultrasound in Gastroenterology and Hepatology. Blackwell Science, 2002.
- **Mittelstaedt CA:** Abdominal Ultrasound. Churchill Livingstone, 2003.
- **Nelson TR, Downey DB, Pretorius DH, Fenster A:** Three-Dimensional Ultrasound. Lippincott Williams-Wilkins, 1999.
- **Santoro GA, Di Falco G:** Atlas of Endoanal and Endorectal Ultrasonography. Springer-Verlag Italia, Milan, 2004.

CT-MR ANGIOGRÁFIA, INTERVENCIÓS RADIOLÓGIA: A JÖVŐ LEHETŐSÉGEI

Dr. Doros Attila

Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Radiológia, Budapest

A máj keringési zavarainak komplex képkeltő diagnosztikája és az ehhez kapcsolódó intervenciós radiológiai lehetőségek meglehetősen színes, sokrétű, de egymással gyakran szorosan összefüggő területet fednek le. Az összefoglalóban nem lesz szó részletesen az ultrahang-vizsgálati technikákról, bár ezek képezik a képkeltő diagnosztika alapját, a morfológiai eltérések

pontos ábrázolása mellett fontos áramlási információkat is nyújtva. A CT- és MR-vizsgálati technika fejlődése szintén egymást segítő, de egymástól kissé el is váló irányokat alakított ki a képkeltő diagnosztikában, az MR-vizsgálat esetében nagyobb hangsúlyt kap az intrahepatikus elváltozások pontosabb karakterizálásának célja, a CT esetében emellett a vaszkuláris anatómia

egyre pontosabb ábrázolása jelenti a nagy fejlődést. Az intervenciós radiológia a direkt vaszkuláris problémák esetleges megoldásán kívül a vaszkuláris úton folytatott tumorkezelések, illetve preoperatív embolizációk területén fejlődött sokat.

A rövid bevezető után részletesebben foglalkozunk az érintett területekkel, figyelembe véve azt is, hogy ami a világ fejlettebb egészségügyi rendszereiben elfogadott, a napi rutin része, az Magyarországon nem kellően ismert, elismert, és persze nem vagy nem megfelelően finanszírozott. Utóbbi megjegyzés elsősorban az intervenciós radiológiai beavatkozásokra jellemző, amelyek egy részét csak igen kis számban végzi az egyébként is kis létszámú, túlterhelt intervenciós radiológuscsapat.

A máj keringési zavarainak vizsgálata tehát, mint minden vizsgálati protokoll, a kevésbé vagy non-invazív vizsgálatok felől halad az invazívabb vizsgálatok irányába. A klinikai gyanú és labor-paraméterek után az első választandó vizsgálat a hasi ultrahang, mellyel a máj szerkezeti elváltozásai mellett a máj vénáinak durvább elváltozásait is tudjuk diagnosztizálni, itt például a tumoros vena portae thrombusra érdemes gondolni. Emellett a keringészavar indirekt jeleit is ábrázoljuk, a fenti példát követve, láthatunk ascitist, kollaterális vénákat, esetleg kóros nyiroksomót, splenomegáliát. A színes és pulzushullámú Doppler-vizsgálattal az intra- és extrahepatikus vasculatura minden alkotóeleme megvizsgálható, áramlási sebességek mérhetőek, sőt az áramlási térfogat is becsülhető. Visszatérve a fenti példához, a tumoros vena portae thrombus érezettség is igazolható lehet. Mindehhez segítséget nyújthat az ultrahangos kontrasztanyagok használata, illetve ezek a kontrasztanyagok fontos szerepet játszanak a hipervaszkularizált daganatok kezelés utáni kontrolljában. Saját, szűkebb területemen a beültetett máj keringésének vizsgálata kritikus fontosságú, az érzékeny módszerrel a klinikai tüneteket megelőzően tudunk súlyos vaszkuláris szövődményeket, elsősorban artériás keringészavart, diagnosztizálni, ami lehetővé teszi az időben sebészi, vagy endovaszkuláris kezelést.

Az ultrahangos kontrasztanyagok használata átvezet minket a non-invazív diagnosztika területéről az invazív diagnosztika területére, melynek első említett módszere a CT-vizsgálat. A minimális invazivitást itt a vénásan beadott jódos kontrasztanyag jelenti. A CT-vizsgálati technika az utóbbi évtizedben rohamos fejlődést mutatott, ez komoly minőségi robbanást jelentett a mindennapi rutinban is. A legelső, igazán elterjedt, nem helikális/spirális üzemi CT-berendezések egy-egy 8–10 mm-es axiális szeletet, azaz keresztmetszeti képet a betegről kezdetben több másodpercig készítettek, majd ez az idő 1 másodperc körülire rövidült. Egy kb. 20 cm-es régió, például a felső hasi terület megvizsgálása a szeletenkénti 2–3 másodperces asztalelmozdulást is figyelembe véve 60–80 másodpercig is eltartott, a beteg szeletenként vagy szeletcsoportonként szívta be és fújta ki a levegőt. Ezzel a technikával biztonsággal a 2 cm-nél kisebb elváltozások nem voltak kimutathatók,

az érelváltozások kimutatása is korlátozott volt a hosszú vizsgálati idő miatt. Az egyszeteles helikális/spirális CT-berendezések jelentős fejlődést hoztak, hiszen 1 másodperces szeletidejük mellett lehetővé tették, hogy átlagosan 60 másodpercen keresztül folyamatos csőforgás mellett a beteg is folyamatosan mozgott a vizsgálóasztallal, így 10 mm-es felbontással akár 60 cm hosszú régiót is megvizsgálhattunk. Az átlagos beteg persze 25–30 másodpercnél hosszabb ideig nem tudja visszatartani a levegőt megbízhatóan, ezért a vizsgálatokat általában kettéosztottuk. Az érelváltozások vizsgálatához azonban minimum 3 mm-es felbontás szükséges, ami a vizsgálható régiók hosszát 15–20 cm-re rövidítette. Nem beszéltünk még részletesen a kontrasztanyag-halmozás fázisairól, melynek jelentősége a spirális-CT-k előtt csak abban volt, hogy egy már diagnosztizált daganat vaszkularizációját tudtuk úgy vizsgálni, hogy egy helyben készítettünk 2–3 másodpercenként képeket, miután bolusban beadtuk a kontrasztanyagot, így megfigyelve a daganat halmozásdinamikáját. A spirális-korszak megengedte, hogy az egész májról készíthessünk egy natív, egy artériás/korai portális, és egy késői portális/parenchymás fázisú felvételsort. A beteg sorozatonként benntartotta a levegőt, így a máj vizsgálata során a légzési műtermékek miatt kimaradó terület valószínűsége csökkent. A viszonylag részletgazdag képalkotás már megengedett bizonyos 2D és 3D rekonstrukciókat is. Ehhez a technikához a kontrasztanyag beadásának technikája is felfejlődött, a homogén bolus eléréshez dedikált injektorokat kezdtünk használni, és a beadáshoz képest időzítettük becsléssel vagy méréssel az artériás fázisú vizsgálatokat (kb. 15–25 másodperccel a vénás kontrasztanyag beadása után). A legutóbbi robbanásszerű fejlődést a multislice vagy multidetektorsoros CT-k (MSCT) megjelenése jelentette, melyek jelentősen gyorsabbak és pontosabbak egyszeteles társaikhoz képest. Lényegük, hogy a betegen áthatoló röntgensugarat nem egy, hanem több, egymással párhuzamos detektorsor érzékeli, melyek szélessége, a detektorok nagysága szabja meg a maximális felbontóképességet. Minél több ilyen detektorsor használható képalkotásra, annál nagyobb térfogatot lehet megvizsgálni ugyanolyan felbontással (~ 1 mm), ugyanolyan gyorsan. Ennek eredménye, hogy akár 100 cm-nél hosszabb területről nyerhetünk olyan adathalmazt, melynek részei, a voxelek minden oldala körülbelül 1 mm hosszúságú, így izometrikus egységeket kapva minden irányban azonos minőségű képeket rekonstruálhatunk, illetve látványos és pontos 3D modelleket alkothatunk. A gyors képalkotás miatt a májról 5–6 másodperc alatt nyerhetünk információt, és akár 4–5 kontrasztanyag-halmozási fázist is ábrázolhatunk, amennyiben erre van szükség, emellett a légzési és egyéb mozgási műtermékek száma is minimalizálódik. A fázisok pontos ábrázolásában a kontrasztanyag-diamikát mérő automatikus program segít. A modern CT-k vizsgálatonként nagy adattömeget eredményeznek, ami miatt a hagyományos filmkészítés már nem járható út, hiszen gyakran több ezer felvétel is készül.

A 3D modellek forgatása látványos, ez sem adható vizsgálata röntgenfilmen. Az értékelés monitorról történik, a dokumentálás részben CD-n, részben digitális archiváló rendszeren (PACS). A klinikai gyakorlatban egy modern máj-CT- vizsgálatról elvárható a minimum 5 mm-es felbontás, egy natív, egy kontrasztanyagadás utáni artériás és portális fázisú vizsgálat, melyet esetenként késői, 2–10 perc múlva végzett újabb vizsgálat követhet. Bár a multislice CT-vizsgálathoz valamivel kevesebb kontrasztanyag szükséges, a túlzott takarékoság súlyosan csökkenti a vizsgálatok diagnosztikus értékét. Röviden említem az MR-angiográfias vizsgálatot, melynek felbontása vetekszik a CT-angiográfiával, amennyiben vénás MR-kontrasztanyag adásával egészül ki, és megfelelő szoftver áll rendelkezésre. A hazai egyetlen színvonalú és finanszírozású berendezések, valamint a nehezebb hozzáférés és drágább vizsgálat miatt használata elsősorban azokban az esetekben jön szóba, amikor a vizsgálandó beteg érzékeny a jódos kontrasztanyagra, vagy vesekárosító hatása miatt a jódos kontrasztanyag adása kontraindikált. Az MR hátránya még a lassabb, hosszabb vizsgálat, a mágneses tér miatt szükséges speciális eszközpark (pl. altatógép), illetve a betegbe ültetett fémeszközök, protézisek, pacemakerek, valamint egyes betegek klausztofóbiájának problémája. Újdonság az a speciális, az érrendszer vizsgálatára kifejlesztett intravaszkuláris kontrasztanyag, mely az MR-angiográfia minőségét és alkalmazhatóságát növeli. A máj esetében az MR-vizsgálatnak továbbra is a daganatok karakterizálásában, a környezeti infiltráció ábrázolásában és az epeutak vizsgálatában van döntő szerepe. Itt is alapvető jelentőségű a különböző kontrasztanyag-halmozási fázisban végzett képalkotás.

A máj keringési zavarai közül a fent részletezett háromfázisú CT- vagy MR-vizsgálattal választ adhatunk tehát a vena portae thrombosis létére és fajtájára, a paraportális cavernomákra, a portális hipertensio meglétére, súlyosságára, a kollaterálisok anatómiai elhelyezkedésére, kiterjedtségére, egyéb másodlagos eltérések meglétére. A vénás elvezetés tekintetében a cirrhoticus májban összenyomott vena hepaticák nem mindig láthatók egyértelműen, ezt színes Doppler-ultrahanggal egyszerűbb ábrázolni, a típusos Budd–Chiari-szindróma azonban jellegzetes másodlagos eltéréseket is okoz, így egyértelműen felismerhető. Fontos mindkét vénás rendszer esetében megjegyezni, hogy a CT nem alkalmas az áramlás irányának és sebességének ábrázolására. Az artériás keringés vizsgálata ritkább indikáció, az alább közösen részletezendő indikációkon kívül daganatok vérellátásának megítélésében játszik szerepet. Mindhárom érrendszer vizsgálandó májat ért trauma, posztoperatív keringészavar gyanúja esetén, illetve preoperatív az anatómiai variációk felismerésére, valamint az esetleges daganatok erekhez való viszonyának megítélésére. Speciális kérdéscsoport a májátültetés előtti kivizsgálásban játszott szerep, ahol az anatómiai variációk mellett, főleg élődonoros májátültetés esetén, a májparenchyma térfogatának megmérése fontos, fi-

gyelembé véve a donor és a recipiens testsúlyát, szükségleteit. A térfogatmérés nagy májreszekciók előtt is alapvető, a posztoperatív májkóma elkerülésére.

A képalkotó diagnosztika eredményeit és a klinikai képet, labor-eredményeket összevetve ideálisan egy multidiszciplináris team dönt a kezelési lehetőségekről. A konzervatív, gyógyszeres és sebészi kezelések mellett egyre nagyobb szerep jut a minimálisan invazív terápiás lehetőségeknek, melyek egy részét az intervenció radiológia tudja biztosítani. A máj érrendszerének minden eleme megközelíthető intervenció radiológiai módszerekkel, azonban az aktuális problémához társuló anatómiai szituáció, és persze a klinikai kép befolyásolja a kezelést.

Az artériás rendszerrel kezdve elsősorban a különböző eredetű sérülések diagnosztikája és terápiája említendő, főleg a pseudoaneurysmákra, arterio-venosus shuntokra és egyéb jatrogén sérülésekre gondolva. A hagyományosabb vaszkuláris betegségek, a thrombosis, stenosis szinte csak posztoperatív betegekben okoznak problémát, melyek egy részét tárgítással, stentbehelyezéssel, esetleg szelektív thrombolysissal lehet kezelni. Jelentősen elterjedt tevékenység az intraarteriális katéteres kemoterápia és kemoembolizáció (TACE), mely eszközparkjában és anyagaiban fokozatosan fejlődik. Eredményei szelektált daganattípusoknál és daganatnagyságig kifejezetten biztatóak. Újabb fejlesztés a brachiterápiás hatású embolizáló részecskék, illetve a kemoterápiás szereket jobban megkötő és kontrolláltabban leadó embolizációs mikrogömböcskék kifejlesztése. Ezek a kezdeti tapasztalatok alapján a hagyományos TACE kezelés hatását jelentősen növelik.

A vena portae-t és a portális rendszert érintő körképek hosszú ideig nem voltak biztonságosan elérhetők a katéterterápia részére. A technikai fejlődés elvezetett a biztonságosan kivitelezhető perkután transzhepatikus, újabban transzlienális katéterezési technikákhoz, illetve a vena jugularis internákon keresztül végezhető transparenchymás portakatóterezéshez. A máj anatómiája és diffúz betegségei befolyásolják az adott esetben alkalmazható katéterezési technikát. A leginkább elterjedt beavatkozás-típus a transzjuguláris intraparenchymás portosystemás shunt (TIPS) kialakítása, melyet a portális hipertensio szövődésményeinek kezelésére fejlesztettek ki. A módszer alternatívája a sebészi vaszkuláris shuntoknak, előnye a minimális invazivitás, hiszen a beteg alapvetően egy centrális katéterbevezetéssel összemérhető megterhelésnek van kitéve, összehasonlítva a műtéti feltárással. Kellő óvatossággal súlyos cirrhoticus máj esetében is elvégezhető, rossz alvadási paraméterek mellett is. A TIPS-beültetés tehát a vena jugularis interna punkciójával kezdődik, a bevezetett szelektív katéterrel eljutunk a v. cava inferiorba. és itt általában a jobb vena hepatica ágat kanuláljuk. Az erre a célra kifejlesztett hajlítót fémmerevítőt behelyezve, annak forgatásával tudjuk a transparenchymás punkciót irányítani, melyhez röntgen- és/vagy ultrahangellenőrzést használunk. A lényeg tehát, hogy a punkció ér lumenből

indul, és a parenchymán átjutva ér-lumenben végződik, minimalizálva ezáltal a vérzésveszélyt. A vena portae katéterezése után a májban képzett járat tágítása, majd stentelése következik, szükség esetén a portális rendszerből induló kollaterálisok embolizációjával végződik. A végeredmény egy 2–5 cm hosszú, fémstenttel kitámasztott intraparenchymás portoszisztémás shunt, mely a vér egy részét a vena portae-ból a májszövetet kikerülve a vena hepaticába vezeti. A shuntok nyitva maradásával kapcsolatos adatok nagy része kizárólag a hagyományos fémstentek használatán alapul, ezekben az esetekben a shuntok elzáródása 2 éven belül akár 50–70%-ban is bekövetkezhet. Az eredmények javítása úgy érhető el, hogy a betegeket szoros klinikai és ultrahangos kontrollnak kell alávetni, hogy a shunt beszűkülése idejében felismerhető legyen, indikálja a korai TIPS-revizíót, mely általában újabb tágítást, esetleg stentbehelyezést jelent. Az így elérhető, úgynevezett asszisztált nyitva maradás a fenti arányokat megfordítja, 80–90%-ra emeli. Emellett kifejlesztettek egy PTFE-vel borított stentet (stent-graftot), melyet hagyományos módon lehet behelyezni. Óriási előnye, hogy a parenchymás járat és a vena hepatica lefedésével a primer nyitva maradást 95% fölé emeli, gyakorlatilag nincs szükség revízióra. Amennyiben, figyelembe véve a beteg kilátásait, ez indokolt, célszerű a stent-graftokat használni. A TIPS-beültetés célja, hogy a portális és szisztémás rendszer nyomása között fennálló jelentős különbséget, mely a varixok rupturájához és/vagy kontrollálhatatlan ascitesképződéshez vezethet, lecsökkentse 12 Hgmm alá. Ezt a nyomásgrádiens minden beavatkozásnál mérni kell. A TIPS-beültetés néhány figyelemre méltó problémát is felvet. Legfontosabb a hepaticus encephalopathia kezelése, mely az esetek nagyobb részében rosszabbodik. A TIPS előtt is meglévő encephalopathia mindenképpen komoly mérlegelést igényel. A kialakított shunt a portális vért a jobb szívfélre terheli, emiatt a beavatkozás előtt szükséges kardiológiai vizsgálat elvégzése. Végül ne felejtjük el, hogy a TIPS nem gyógyítja meg a májbetegséget, tehát minden esetben célszerű a beteget májtranszplantációs elbírálásra küldeni. A vena hepaticákat érintő legfontosabb kórfolyamat azok elzáródása, thrombosisa, a Budd–Chiari-szindróma. Ennek kezelésében, elsősorban szubakut fázisban a TIPS szintén eredményes. Egyszerűbb vénás szűkületek tágítással, stentbehelyezéssel kezelhetők.

További, a portális rendszert érintő beavatkozási lehetőségek a vena portae nem tumoros thrombusának szelektív lízise, a vena portae katéterezésével végzett sejtranszplantációk (szigetsejt, májsejt), a portális rendszer területeiből végzett vénás mintavételek, illetve a preoperatív, a máj eltávolítandó lebenyének vena portae ágrendszerét érintő embolizáció, mely a tervezetten bennmaradó májlebeny térfogatának 20–80%-os növe-

kedését eredményezheti 3–4 hét alatt, így csökkentve a posztoperatív májelégtelenség veszélyét.

A fent ismertetett diagnosztikus módszerek és terápiás beavatkozások csak a gyakrabban alkalmazott módszerek. A jó diagnosztikus módszer és terápia megválasztása úgy lenne ideális, hogy a klinikus képalakító diagnosztikai konzíliumot kér a radiológustól, mely során megbeszélhetik a beteg klinikai státuszát, a felmerülő diagnosztikus kérdéseket, kiválaszthatják a legcélszerűbb vizsgálatokat. A sikeres diagnózist követően, amennyiben szükséges, szintén érdemes intervenció radiológiai konzíliumot kérni, mert lehetnek olyan le nem írt, vagy csak sporadikusan kivitelezett beavatkozások, vagy azok módosításai, amelyek adott esetben a megoldáshoz vezethetnek, illetve a rutinszerűen alkalmazható intervenció beavatkozások indikációi és kontraindikációi, a technikai lehetőségek, az előkészítés is megbeszélést igényelnek.

Irodalom

- **Harkányi Z, Morvay Zita (szerk.):** Ultrasonográfia: általános és vaszkuláris ultradiagnosztika orvosok és szonográfusok részére. (második, bővített kiadás) Budapest, Minerva, 2006.
- **Krishna Kandarpa:** Handbook of Interventional Radiologic Procedures. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- **Péter M, Tóth J:** Transjugular Intrahepatic Portosystemás Shunt (TIPS) beültetéssel szerzett tapasztalataink. Orv Hetil 1999; **140(33):** 1827-1831
- **Doros A, Weszelits V, Puhl M, Fehérvári I, Alföldy F:** Perkután vena portae embolizáció nagy májreszekció előtt. Magy Seb 2003; **56(1):** 39-44.
- **Weszelits V, Doros A, Puhl M, Dabasi G, Görög D, Nemes B, Perner F:** 3D CT angiography in patients before and after liver transplantation. Transplant Proc 2001; **33(1-2):** 1372-1376.
- **Stefánková J, Hleki P, Babu A, Cermáková E, Safka V, Stefanek J, Fejfar T, Krajina A:** Hepatic encephalopathy due to TIPS – retrospective study. Hepatogastroenterology. 2007; **54 (74):** 480-484.
- **Krajina A, Lojik M, Chovanec V, Raupach J, Hulek P:** Stent-grafts in TIPS. Abdom Imaging 2004; **29(1):** 53-59.
- **Hiramatsu K, Sano T, Nagino M, Nimura Y:** Repeat hepatectomy for colonic liver metastasis presenting intrabiliary growth – application of percutaneous transhepatic portal vein embolization for impaired liver. Hepatogastroenterology 2007; **54(77):** 1554-1556.
- **Khalaf H, Shoukri M, Al-Kadhi Y, Neimatallah M, Al-Sebayel M:** Accurate method for preoperative estimation of the right graft volume in adult-to-adult living donor liver transplantation. Transplant Proc 2007; **39(5):** 1491-1495.
- **Langer RM, Máthé Z, Doros A, Máthé ZS, Weszelits V, Filó A, Bucher P, Morel P, Berney T, Járny J:** Successful islet after kidney transplantations in a distance over 1000 kilometres: Preliminary results of the Budapest-Geneva collaboration. Transplant Proc 2004; **36(10):** 3113-3115.

A MÁJ KERINGÉSI ZAVARAINAK SEBÉSZI MEGÍTÉLÉSE

Dr. Kupcsulik Péter

Semmelweis Egyetem, I. Sebészeti Klinika, Budapest

1. Kórélettani háttér

Portális hypertenzióknak nevezzük a vena portae rendszerében tartósan emelkedett vérnyomást. A portális nyomás normálértéke 7–12 Hgmm.

1.1. A máj vérellátása

A máj vérellátása kettős: a portális rendszer, az arteria hepatica rendszer.

a) Portális rendszer: alacsony nyomás, alacsony keringési ellenállás.

b) Arteria hepatica rendszere: magas nyomás, magas keringési ellenállás.

Felnőtteknél fiziológias körülmények között a máj vérátáramlása 1500 ± 300 ml/min. Ennek 70–75%-át a vena portae, 25–30%-át az arteria hepatica biztosítja. A szervezet vértérfogatának 10–15%-át a máj tartalmazza. A máj vérátáramlása függ a légzési fázistól, táplálkozást követően növekszik, munkavégzéskor csökken.

Egészségeseken a máj a rajta átfolyó vér oxigéntartalmának mintegy 40%-át használja fel. A vérátáramlás jelentős csökkenésekor vagy többletszükséglet esetén az oxigénfelhasználás akár 100%-os is lehet. Ebből következőleg a máj a vérellátás csökkenését (v. portae vagy arteria hepatica) nem tudja kompenzálni.

Egészséges májban a sinusoidok a portális nyomásnövekedés hatására passzív módon tágulni képesek, a kontraktilis elemek hatására szűkülnek. A sinusoidális kontrakció vélhetően az ún. ITO-sejtek (preszinusoidális lipocyták) közreműködésével jön létre. Az ITO-sejtek a sinusoidális endothelsejteket fogják körül. A primer szignált vélhetően az endotelin I. jelenti, mely az endothelsejtekben képződik és parakrin szekréció formájában Ca^{++} -kiáramlást eredményez. Ez az ITO-sejtek aktin-miozin rendszerét aktiválja. A sinusoidális kontrakciót a nitrogén-oxid (NO) gátolja. Az NO thrombocyták, macrophagok, neutrofil és endothelsejtekből szabadul fel.

A májkeringés neurohumorális szabályozása (1. táblázat)

1.2. A portális hypertensio kórélettana

A portális nyomás emelkedését elsősorban a keringési ellenállás növekedése idézi elő. Ez csak áttételesen igaz olyan kórképekre, ahol a portális nyomásemelkedés kiváltó oka a centrális (nagyvérköri) vénás nyomás emelkedése (cor pulmonale, pericarditis constrictiva stb.). A portális nyomásemelkedést a splanchnicus vérkínálat növekedése is kiválthatja (splenomegalia vagy

1. táblázat. A májkeringés neurohumorális szabályozása

Inger	Artériás rendszer	Portális rendszer
• Idegi stimuláció		
– szimpatikus	vasoconstrictio	vasoconstrictio
• Katecholaminok		
– μ -agonisták	vasoconstrictio	vasoconstrictio
– β -agonisták	vasodilatatio	–
– adrenalin/dopamin	bifázisos: dilat./constr.	vasoconstrictio
– béta-blokkolók	vasoconstrictio	?
– szerotonin	bifázisos: dilat./constr.	vasoconstrictio
– szekretin	bifázisos: dilat./constr.	–
– glukagon	bifázisos: dilat./constr.	–
• Peptidek		
– pentagasztrin	bifázisos:dilat./constr.	–
• Eikoszarkonoidok		
– proszttaglandin	vasodilatatio	(vasoconstrictio)
• Endotelin-1	vasoconstrictio	vasoconstrictio
• Nitrogén-monoxid (NO)	vasodilatatio	vasodilatatio
• Endotoxin	vasodilatatio	vasodilatatio

egyéb hypersplenia szindrómák, arterio portális fistulák stb.).

1.2.1. Portális hypertensio (fokozott portális rezisztencia)

A portális hypertensio okait (fokozott keringési ellenállás) a 2. táblázat sorolja fel.

1.2.2. Portális hypertensio (emelkedett portális beáramlás)

- Arterioportális shunt (fistula) (fejlődési rendellenesség, sérülések, kardiovaszkuláris gyulladások).
- Splenomegalia (primer ritka, szekunder: shistosomiasis, reumatológiai betegségek).

1.3. A portális hypertensio következményei

1.3.1. Portoszisztémás kollaterálisok

A portális rendszerben meglévő vénás összeköttetések nyílnak meg. Normális portanyomás esetén e shuntök zártak. Számos helyen keletkezhet új kollaterális hálózat.

1.3.1.1. Nyelőcsővísszerek

A nyelőcső és a cardiatájék submucosájában kollaterálisok alakulnak ki. Ezek a v.v. gastricae breves és a v. coronaria ventriculi területéről érkező vért szállítják a v. azygos és v. hemiazygos felé. A vénatágulatok első-

sorban a nyelőcső–cardia átmenetben, illetve a nyelőcső alsó harmadában található. Az esetek mintegy 5–10%-ában a gyomorfundusban is kialakulnak vénatágulatok.

1.3.1.2. Perianális kollaterálisok

A v. mesenterica inferior felől a v. rectalis superioron át a rectum submucosájában folytatódó vénatágulatok a vena rectalis inferioron keresztül a vena cava inferior felé vezetik a splanchnicus vért. A vénatágulatok anatómiailag abban különböznek a haemorrhoidalis nodusoktól, hogy az utóbbiak lényegében a-v fistulák, spontán csillapodásra hajlamosak. A perianális kollaterálisok vérzése fatális is lehet!

1.3.1.3. Elülső hasfal vénatágulatai

A vena umbilicalis – epigasztriális vénák. Kifejezett portális hypertensio esetén a hasfal teljes keresztmetszetében vénatágulatok alakulnak ki. A köldök körül kialakuló vénás hálózatot „caput medusae”-nak nevezzük. Extrém fokú vénatágulat esetén a köldök bőrén hallgatódva áramlási zörej észlelhető. (Cruveilhier–Baumgarten-szindróma). A nagycseplesz és az elülső hasfal között is kialakulhatnak kollaterálisok.

1.3.1.4. Rekesz, retroperitoneum

A máj és a lép tokja és a rekesz között (Sappey-vénák), illetve közvetlen a splanchnicus területéről a retroperitoneum irányába alakulnak ki jelentős vénatágulatok. Ki-

2. táblázat A portális hypertensio okai (fokozott keringési ellenállás)

Lokalizáció	Kórkép	
	gyakori	ritka
Prehepatikus	portathrombosis	vena portae fejlődési rendellenességei, vena portae cavernosus transzformációja
Intrahepatikus – preszinuszoidális	primer biliáris cirrhosis, shistosomiasis	daganat sarcoidosis, m. Chron, hemoblastosis, mucoviscidosis, myeloproliferatív szindróma, m. Osler, nyirokkeringési zavarok, kollagenosisok, connatalis májfibrosis, idiopathiás portális hypertensio
– szinuszoidális	májcirrhosis	
– posztzinuszoidális	krónikus hepatitis(ek) májcirrhosis	
Poszthepatikus	krónikus hepatitis(ek) jobbszívfél-elégtelenség, tricuspidalis insuficiencia, pericarditis constrictiva, dilatativ cardiomyopathia	v. hepatica occlusió szindróma Budd–Chiari-szindróma, v.v. hepatica, vv. cava fejlődési rendellenesség, v.v. hepatica, v. cava thrombosis, v.v. hepatica compressio (tumor stb.)

emelendő a gyomor fundusa és a retroperitoneum között minden esetben fellelhető hatalmasan tágult véna.

1.3.1.5. Lép, vese

A v.v. gastricae breves – vena lienalis – vena renalis sinistra. Ez a spontán splenorenális shunt a betegek mintegy 5%-ában található meg.

1.3.1.6. Intesztinális kollaterálisok

A vena mesenterica inferior és superior között meglévő vénás összeköttetések kitágulnak. A v. cava irányába közvetlenül futó Retzius-féle vénák átmérője megnő. Ritka esetekben a béltraktus kollaterális hálózatából masszív gasztrointesztinális vérzés indulhat.

1.3.2. Ascites

Az ascites kialakulásában a portális hipertensio meghatározó szerepet játszik ugyan, de az ascites termelődését a májkárosodás, illetve a májcirrhosis által előidézett metabolikus változások, illetve neurohumorális szabályozási zavarok idézik elő.

1.3.3. Splenomegalia, hypersplenia

A lépmegnagyobbodás – ritka kivételtől eltekintve – a portális hipertensio állandó kísérője. Bizonyos trópusi betegségekben kiváltó ok lehet.

2. A portális hipertensio szövődményei

2.1. Gasztrointesztinális vérzés

2.1.1. Nyelőcsővarixok

A gastrooesophagealis átmenet területében a vénás hálózatok közvetlenül a nyelőcső nyálkahártyája alatt helyezkednek el, szemben a nyelőcső magasabb szakaszaival, illetve a gyomor területével. A nyelőcsővarixok diagnózisa utáni első évben a vérzés átlagos kockázata kb. 20%. A vérzésveszélyre utaló endoszkópos jelek (nagy varixok, cherry red spots) fennállása a vérzés kockázatát akár 80%-ra emelheti.

2.1.1.1. A varixruptura oka

– Varixnyomás: 12 Hgmm-nél kisebb portális nyomás esetén nyelőcsővísszér-vérzés gyakorlatilag nem fordul elő, 12 Hgmm feletti portális hipertensio esetén viszont csak a betegek 20–30%-ánál jelentkezik varixruptura.

– Gastrooesophagealis reflux (GER): ha a nyelőcső nyálkahártyája a gastrooesophagealis reflux következtében sérül, varixvérzés előfordulhat. A GER szerepe ellen szólna az a tény, hogy a gyomorsav-szekréciót csökkentő szerek a vérzésgyakoriságot nem csökkentik.

– Keringési viszonyok: a visszerek kanyargósak, szabálytalan lefutásúak, bennük az áramlás az anatómiai felépítéstől függően különböző irányú. Az így kialakuló turbulencia nagy valószínűséggel hozzájárulhat a nyelőcsővísszerek rupturájának megindításához.

– Májelégtelenség: a máj működésének heveny rosszabbodása valamennyi varixvérzés esetén kimutatható. Lehetetlen tisztázni azonban azt, hogy a májfunkció romlása megelőzte-e a vérzést, vagy annak következménye? A nyelőcsővísszér rupturájának rizikófaktorait a 3. táblázat tartalmazza.

2.2. Ascites

A májcirrhosisban megjelenő ascites a folyamat „vaszkuláris” decompensatióját jelzi. A jelenség hátterében alapvetően nem „vaszkuláris”, hanem humorális okok állnak.

Májcirrhosisban perifériás artériás vasodilatatio észlelhető. A perifériás artériás értágulat egyik lehetséges oka a cirrhoticus betegekben gyakran észlelhető endotoxaemia. Fokozódik a NO termelődése, ami a perifériás ellenállás csökkenését eredményezi, melynek következményeként hyperdinamiás keringés alakul ki. A szimpatikus izgalmi állapot részjelensége a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódása. A CO, RAAS, SNS, ADH aktivitás növekedése ellenére az artériás vérnyomás alacsony marad, illetve az angiotenzin és ADH hatások gátlódása esetén azonnal csökken. Nátrium- és vízretenció jön létre. Innen jól magyarázható az a jelenség, amely a harmadik vízterében a folyadék felszaporodását eredményezi. Cirrhoticus betegekben az ascites az emelkedett aldoszteron- és renin-angiotenzin szint következménye.

2.2.2. Ascites szövődményei

2.2.2.1. Spontán bakteriális peritonitis (SPB)

A kórkép nem szükségszerűen csak ascites jelenlétében fordulhat elő. A cirrhoticus ascites bakteriális fertőződése 10–20%-ra tehető. Leggyakoribb kórokozók a Gram-negatív enterococcusok, tehát a fertőzés vélhetően a gasztrointesztinális traktusból ered. Erre utal az is, hogy gasztrointesztinális vérzés esetén az SPB igen gyakori.

3. táblázat. A nyelőcsővarix rupturájának kockázati tényezői

- Májkárosodás
- Visszerek nagysága
- Endoszkópos kockázati jelek („cherry red spots” stb.)
- Folyadékvesztés, ascites punkciója
- Alkoholabuzus
- Gastrooesophagealis reflux (?)

Az ascites fertőzöttségének jele nem csak az ascitesből kitenyészhető baktérium, hanem az ascitesben észlelhető fibronectin és laktát emelkedett szintje, valamint az ascites fehérjetartalmának 1 g/dl-nél kisebb értéke. A paracentézis az ascites fehérjetartalmának csökkenését idézi elő, tehát hozzájárul az SPB kialakulásához.

2.2.2.2. Mellkasi folyadékgyülem

Az ascites a peritoneumot és a pleurát a rekeszi áthajlásnál perforálva mellkasi folyadékgyülemet okozhat. Még relatív kis mennyiségű ascites esetén is igen nagy mellkasi folyadékgyülem jöhet létre. A mellkasi drenázs nem megoldás: a folyadékvesztés májelégtelenséghez vezet. Az ascites megszüntetése, illetve csökkentése a feladat.

2.2.2.3. Sérvek

Legtöbbször umbilikális, illetve inguinális sérv. Műtét csak akkor jöhet szóba, ha az ascites mennyiségét jelentősen csökkenteni sikerül. Vitalis műtéti javallatot jelent a feszülő sérv rupturája: a folyamatos ascitescsorgás.

2.2.2.4. Egyéb szövődmények

- A harmadik víztér okozta megváltozott gyógyszereloszlás,
- feszülő ascites: légzési elégtelenség. Vitalis javallattal megengedhető az egyszeri hascsapolás.

2.3. Hepatorenális szindróma (HRS)

A hepatorenális szindróma májelégtelenségben, megtartott szisztémás keringés mellett a veseműködés rövid idő alatt leáll.

Hepatorenális szindróma

I. Alapfeltételek:

4. táblázat. Akut nyelőcsővarix-vérzés általános kezelési elvei

- Ballontamponád
- Vércsoport-meghatározás
- Transzfúzió (lehetőség szerint friss vér, illetve friss fagyasztott plazma)
- Centrális véna és kiegészítő nagy perifériás vénás kanül
- Laboratóriumi vizsgálatok (Hb, Ht, transzaminázok, protrombin, ionok, sav-bázis)
- Gyógyszeres kezelés (terlipressin, szomatosztatin?)
- Comaprofilaxis: laktulóz, neomycin, paramomycin, beöntés
- Endoszkópos diagnosztika (és kezelés)

1. Krónikus vagy akut májbetegség, májelégtelenséggel, portális hipertensióval.

2. Alacsony GFR, se-kreatinin >1,5 mg/dl, C/kreatinin <40 ml/min.

3. Hiányzik!

– sokk

– excesszív folyadékvesztés (500 g/nap ascites: 0, 1000 g/nap ascites: +)

– bakteriális sepsis

– nefrotoxikus gyógyszerek: hányás, diarrhoea, diuresis.

4. Veseműködés nem javul (se-kreatinin csökken 1,5 mg/dl-re, C/kreatinin nő 40 ml/min-re)

– diuretikumok megvonása

– plazmatérfogat rendezése 1,5 l izotóniás sóoldattal.

5. Proteinuria alacsony (<500 mg/nap).

6. Nincs húgyúti elzáródás vagy parenchymás vesebetegség (UH-lelet).

II. Kiegészítő feltételek:

1. Vizeletürítés <500 ml/nap.

2. Vizelet Na-koncentrációja <10 mEq/l.

3. Vizelet ozmolaritása > plazma ozmolaritása.

4. Vizeletüledék vvs-tartalma <50/n. nagyítású mező.

5. Se-Na <130 mEq/l.

A klinikai kép alapján a HRS két csoportra osztható:

a) I. típusú HRS

– veseműködés gyors romlása: a se-kreatinin kétszeres emelkedése, vagy a C/kreatinin felére csökkenése 10–14 napon belül

b) II. típusú HRS

– a veseműködés károsodása lassabban alakul ki

3. A portális hipertensio szövődményeinek kezelése

3.1. Gasztrointesztinális vérzés kezelése (nyelőcsővaricositas)

3.1.1. Javallat

– Profilaktikus: nyelőcsővarixok, vérzés korábban nem volt – invazív nem, csak gyógyszer

– Elektív: nyelőcsővarixok, az anamnézisben vérzés – endoszkópos + gyógyszer (+portoszisztémás shunt?)

– Akut: fennálló vérzés vagy vérzés 48 órán belül – akut ellátás + endoszkópos + gyógyszer + /vagy: TIPSS, műtéti devascularisatio

3.1.2. Akut ellátás – 4. táblázat

Ballontamponád: A szondák célja nem a visszerek közvetlen összenyomása, hanem a szubkardiális vénás hálózat kompressziója. Ez a gyomorban lévő ballon meghúzásával érhető el.

Ballontamponád nyelőcsővarix-vérzésben

A) Ballonok típusa – 5. táblázat

B) Tamponálás szabályai

– Szonda levezetése orron át

– Szonda helyzetének ellenőrzése: átöblítés, rtg-felvétel (szükség szerint)

– Ballon(ok) felfúvása vízzel

– Szonda húzása 1–1,5 kg súllyal

– Szondatamponád maximális ideje: 6–8 óra

– Tamponád megszüntetése:

a) szonda húzásának megszüntetése (2–4 ó várakozás)

b) ballon leeresztése (1–2 ó várakozás)

c) szonda eltávolítása

A nyelőcsőballon felfúvása akut légzési elégtelenséget okozhat. Kerülendő!

Az esetek 80–90%-ában az akut vérzés ballontamponáddal uralható. A szonda kivétele után az esetek kétharmadában újravérzés indul, ezért az eltávolítást azonnal végleges ellátás (szkleroterápia vagy egyéb) követi.

Gyógyszeres kezelés

Portális nyomás csökkentése

– Vazopresszin: a szer általános vasoconstrictiót előidéző hatása révén a splanchnicus terület artériás vérkínálatát csökkenti. A mellékhatások csökkentése érdekében a vazopresszin nitroglicerinnel (glicil-trinitrát 0,4 mg) kombinálható. Vazopresszin és nitroglicerinnel kombinált adásával a vérzés 55–85%-ban időlegesen uralható.

– Vazopresszin-származékok (Terlipressin, Glycylpressin): a mellékhatások kevésbé kifejezettek, a hatás tartam hosszabb (felezési idő 3–4 óra). A szintetikus vazopresszin-származékok adása szkleroterápia kiegészítéseként jöhet szóba.

– Szomatostatin: csökkenti a portális nyomást. A kezdő dózis 250 µg majd ezt követi 250–500 µg/óra infúzió, hogy a vérzés alatti transzfúziós igény csökkenthető legyen. Mellékhatása gyakorlatilag nem ismert.

– Oktreotid: Szintetikus szomatostatin, felezési ideje hosszabb mint a szomatostatiné (1–2 óra). Hatása általánosságban azonos a szomatostatinéval.

– Metoclopramid és domperidon: a szerek az alsó oesophagealis sphincter tónusát fokozzák. A hatás elve

a varixokhoz folyó portális vér shuntölődésének csökkentése lenne. Az eredmények ellentmondásosak.

Endoszkópos kezelés

– Szkleroterápia (ESCL): a visszer trombózálása céljából a visszerbe vagy a visszer mellé steril gyulladást kiváltó anyagot juttatunk. 7 nap leteltével újabb kezelés végezhető. A nyelőcsővisszerek akut ellátása nem csak az első kezelést foglalja magában, hanem az ismétlődő endoszkópos ellátásból álló kezelési sorozatot. Ez addig tart, míg a nyelőcsőben található visszerek thrombosisa ki nem alakul. Ez általában 2–3 kezelést jelent – a nyelőcsővisszerek méretétől függően. A szkleroterápia végleges megoldást jelenthet a beteg számára akkor, ha megfelelő időközökben endoszkópos ellenőrzés történik.

– Varixligatura: A nyelőcső lumenébe domborodó varixok szívással felemelhetők, gumigyűrű pattintható a visszerre. Recidív visszerek esetére nem alkalmazható.

– TIPSS: A transzjuguláris portoszisztémás stent-shunt során a vena jugularis internán át a vv. hepaticae-ba vezetett angiográfiás katéter segítségével a májat a vena portae irányába átfúrva a két vénás rendszert öntáguló stenttel hidalgatják át. Az eljárás előnye, hogy nem igényli a hasüreg sebészi feltárását. Hátránya, hogy a behelyezett stent elzáródása igen gyakori.

– Műtét: cardia-transsectio – devascularisatio. A műtét a gyomor proximális harmada és a nyelőcső körüli vénás hálózatok kiirtása után a nyelőcső, illetve a cardia falában futó vénás kötegeket a cardia teljes átvágásával zárja el. Alkalmazása akut vérzés esetén ma akkor fogadható el, ha a megelőző endoszkópos vérzéscsillapító eljárások sikertelenek voltak.

Az akut ellátásban a resuscitatio, ballontamponád, endoszkópos kezelés standard. Műtéti devascularisatio vagy TIPSS ezek eredménytelensége esetén javallt!

3.1.3. Elektív kezelés

– Endoszkópia, TIPSS (ld. korábban)

– Portoszisztémás shuntműtétek

Portoszisztémás shuntműtétek

• Szelektív shunt

– disztális splenorenális – DSR (Warren)

5. táblázat. Ballontípusok

	Ballon	Lumen
Linton	gyomor (120–150 ml)	(nyelőcső, gyomor)
Sengstaken–Blakemore	nyelőcső (120 ml), gyomor (60 ml)	(gyomor)
Minnesota	nyelőcső (120 ml), gyomor (80 ml)	(nyelőcső, gyomor)

– „szűkített” interpozíciós (mesentericocavalis, vagy portocavalis)

• Nem szelektív shunt

– portocavalis – PC (end to side, vagy side to side)

– centrális splenorenális – SR (Linton)

– mesentericocavalis interpozíciós – MC-H (H-shunt)

A portoszisztémás shuntműtétek ma csak választott esetben kerülnek alkalmazásra. Tekintettel arra, hogy a májkeringés megtartása a későbbi életkilátás alapvető feltétele, ezért a szelektív shuntök (disztális splenorenális, szűkített interpozíciós) részesítendőek előnyben.

A választott shuntműtétek eredményessége a „szekunder profilaxis” szempontjából általánosságban nem jobb, mint a megfelelő módon alkalmazott endoszkópos terápiájé, illetve a gyógyszeres kezeléssel kombinált ESCL-é. Ezért a portoszisztémás shuntök elsősorban az endoszkópos szkleroterápiával eredménnyel nem kezelhető esetek ellátására szolgálnak.

Gyógyszeres kezelés

Béta-receptor-blokkolók: Számos kontrollált vizsgálat hasonlította össze a béta-blokkolók hatásait placebokezelte vagy szklerotizálásban részesült betegcsoportokkal. Ezek a vizsgálatok megerősítették a béta-gátlók kedvező hatását, de kimutatták azt is, hogy a szkleroterápia hatékonyabb, mint a gyógyszer önmagában. A szelektív blokkolók kevésbé hatásosak, mint a nem szelektívek.

A portális nyomás csökkentése azzal a veszéllyel jár, hogy az effektív májkeringés csökken, így romlik a májműködés. A propranolol alkalmazása tehát szoros ellenőrzést igényel és a májfunkciós értékek romlása esetén a kezelés felfüggesztendő. A betegek 10–15%-a hypersensitív béta-gátlókra: vérnyomásesés vagy extrém bradycardia lép fel. A kezelés ezekben az esetekben nem folytatható.

Vazodilatátorok: Organikus nitrátvegyületek: a rövid vagy hosszú hatású szerves nitrátvegyületek (nitrogli-

cerin, izoszorbit-dinitrát). Bár a v. hepatica végnomás gradiens csökkenése több esetben is kimutatható volt, valószínű, hogy a nitroglicerín és származékainak hatásmechanizmusa a dózis függvényében változó.

Clonidin: csökkenti a v. hepatica végnomásgradiensét. Ezt a hatását valószínűleg a splanchnicus terület arterioláinak constrictiója, azaz a splanchnicus átáramlás csökkentése révén fejtí ki. Részletesebb, ellenőrzött klinikai vizsgálatokra van szükség.

A nyelőcsővi visszerek kiújulásának megelőzésére alkalmas tartós kezelések közül ma az ismételt endoszkópos szkleroterápia és a nem szelektív béta-blokkoló kombinált alkalmazása tűnik ígéretesnek. Az ilyen módon kezelt betegek 5 éves várható túlélése 70% feletti.

3.2. Az ascites kezelése

Májcirrhosishoz társult ascites standard kezelése – 6. táblázat

Terápiarezisztencia okai cirrhotikus ascites esetén

- Fokozott nátriumfelvétel
- Ascites egyéb betegség következtében
- Spontán bakteriális peritonitis
- Májfunkció-romlás (toxinek, gyógyszerek)
- Gasztrointesztinális vérzés
- Vesekárosodás (toxinek, gyógyszerek, elzáródás)
- Feszülő ascites okozta keringési, illetve vesefunkciós zavar

3.2.1. Paracentézis (hascapolás)

Ha napi 4–6 liter ascites lebocsájtását egyidejű 6–10 g/liter (lebocsájtott ascites) albumin pótlásával egészítik ki, a hatás jobb mint a standard diuretikus kezelése. A kezelt betegek átlagos ápolási ideje rövidebb és a szövődmények aránya kisebb, mint a gyógyszerrel kezelt csoporté. A túlélésre a kezelési módszer nem volt hatással. Újabb vizsgálatok szerint az albumin nagy molekulású (dextrán 70) plazmapótszerrel lehet helyettesíteni. Lebocsájtott ascitesliterenként 6–8 g dextrán 70 megfelelő. A paracentézis jelenleg az alábbi esetekben alkalmazható:

- Feszülő ascites, életveszélyes szövődményekkel (dyspnoe, kardiális elégtelenség).
- Eredménytelen gyógyszeres kezelés: paracentézis 2–3 alkalommal, ascites ismételt keletkezésekor a punkciók felfüggesztendők.

3.2.2. Peritoneovenosus shunt

3.2.2.1. A peritoneovenosus shunt működési elve

Inert műanyagból készült egyirányú szelepes csőrendszer, mely az ascitest a v. jugularison át a nyaggyérkörbe vezeti vissza.

6. táblázat. Májcirrhosishoz társult ascites standard kezelése

Diéta:	max. 3 g Na/nap
Spironolacton:	400 mg/nap
Xipamid:	40 mg/nap
Furosemid/Torasemid:	40 mg/nap
Etacrinsav:	50 mg/nap
Ellenőrzendő:	elektrolitok, veseműködés, encephalopathia
Maximális súlycsökkenés:	750 g/nap
Fenntartó kezelés	
– Spironolacton:	50–100 mg/nap
– Eacrinsav:	25–50 mg/2-3 nap

3.2.2.2. A peritoneovenosus shunt műtéti javallata és feltételei

A műtét feltételei a következők:

- Terápiarezisztens ascites
- Steril ascites
- Kompenzált májműködés
 - sebi <50 µmol/l
 - protrombin >50%
- Primer veseelégtelenség kizárva

Posztoperatív gondozás

- Életmód: a shunt áramlását elősegítendő rendszeres hasfali torna indokolt, aktív mozgás, légzőgyakorlatok.
- Shuntelzáródás: hatástalan a diuretikumok adagját megemelni, mielőbb szakorvosi ellátás szükséges.
- Antikoaguláns kezelés: a vénás rendszerbe beültetett „idegentest” fokozott thrombosisveszélyt jelent. Konvencionális tartós antikoaguláns profilaxis javasolt. Megfelelő laboratóriumi ellenőrzés mellett nincs elvi akadály a K-vitamin-antagonisták adásának.

3.2.3. Portoszisztémás shunt. TIPSS

Fenntartással értékelhető adatok szerint a betegek 60–80%-ában az ascites jelentősen csökken. Retrospektív elemzések szerint a TIPSS behelyezése után a betegek 20–30%-ában májelégtelenség alakul ki, mely halálhoz vezet. A shunt elzáródása 6 hónap után 40–50%, gyakori reintervenció szükséges.

Az ascites kezelése elsődlegesen gyógyszeres. Terápiarezisztencia esetén a hascsapolás csak átmeneti kísérletnek tekintendő. Peritoneovenosus shunt, esetleg TIPSS jöhet szóba.

3.3. Hypersplenemia

A portális hipertenzióhoz társult forma önmagában gyakorlatilag nem igényel kezelést. Kivételesen splenectomy és splenorenális shunt jöhet szóba.

3.4. Májelégtelenség

A portális hipertensio – elsősorban az alapbetegség okán – progrediáló májelégtelenséghez vezethet. Máj-transzplantáció javallatát képezi.

Irodalom

- **Blei AI:** Portal hypertension and its complications. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; **23:** 275-282.
- **Heller J, Sauerbruch T:** Prevention of recurrent haemorrhage. *Best Practice & Research Clin Gastroenterol* 2007; **21:** 43-53.
- **Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH és mtsai; DIVERT Study Group:** Distal splenorenal shunt vs transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006; **130:** 1643-1651.
- **Orozco H, Mercado MA:** Rise and Downfall of the Empire of Portal. *Hypertension Surgery. Arch Surg* 2007; **142:** 219-221.
- **Reichen J, Lebrech D:** The future treatment of portal hypertension. *Best Practice & Research Clin Gastroenterol* 2007; **21:** 191-202.
- **Thabut D, Bernard-Chabert B:** Management of akute bleeding from portal hypertension. *Best Practice & Research Clin Gastroenterol* 2007; **21:** 19-29.
- **Triantos CK, Burroughs AK:** Prevention of the development of varices and first portal hypertensive bleeding episode. *Best Practice & Research Clin Gastroenterol* 2007; **21:** 31-42.
- **Wiest R, Jurzik L, Herold T, Straub RH, Schölmerich J:** Role of NPY for vasoregulation in the splanchnic circulation during portal hypertension. *Peptides* 2007; **28:** 396-404.

ENDOSZKÓPOS ALAPÚ VASTAGBÉLSZŰRÉS

Dr. Herszényi László

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A kolorektális carcinoma (CRC) a fejlett országok többségében és Magyarországon is a második leggyakoribb daganatos halálzási ok, ezért a CRC fontos népegészségügyi kérdés. A korai stádiumban felfedezett CRC 5 éves túlélése meghaladja a 90%-ot, az esetek több mint 65%-ában azonban a diagnózis előrehaladottabb stádiumokban születik meg, amikor már lényegesen rosszabb a betegek túlélési aránya. A fentiek vezettek oda, hogy a CRC szűrését (screening) világszerte kiemelt kérdésként kezelik.

A CRC epidemiológiai jelentősége hazánkban számottevő: évente mintegy 8500 új vastag- és végbélrákos

esetet fedezünk fel, CRC következtében pedig több mint 5000 beteg hal meg évente.

A szűrővizsgálatok szempontjából a CRC ideális daganatbiológiai sajátosságokkal rendelkezik. A CRC-ek 95%-a polypokból (adenomából) alakul ki. A felmérések szerint az átlagpopuláció akár 20–25%-ában igazolható adenoma, közülük 5%-ban alakul ki CRC.

A vastagbél-adenomák malignus transzformációjának kockázati tényezőit az 1. táblázat foglalja össze.

A CRC kialakulása többlépcsős, többtényezős folyamat, ahol az adenoma-CRC szekvencia 10–15 évet vesz

igénybe. Az adenomák incidenciája az 55–65 éves populációban, míg a CRC incidenciája a 65–75 éves populációban a legnagyobb. Mindezek alapján egyértelműnek tűnik, hogy megfelelően szervezett és kivitelezett szűrőprogramok segítségével a CRC a legkönnyebben felismerhető daganatok egyike.

A CRC etiológiáját illetően megkülönböztetünk sporadikus CRC-t (az esetek 75%-a), pozitív családi halmozódást (15–20%), hereditár nem polyposis colon-carcinomat (HNPCC), familiáris adenomatous polyposis (FAP) (1%) és a gyulladáshoz kapcsolódó betegségekhez (IBD) társuló CRC-t (1%).

A különböző (kis és nagy kockázatú) rizikócsoportok eltérő szűrési-utókövetési stratégiákat igényelnek. Az epidemiológiai adatok arra utalnak, hogy a sporadikus CRC gyakorisága 50 év felett nő. Ezen korhatár alatt az alacsony kockázatú, panaszmentes populációban a CRC kialakulásának esélye annyira kicsi, hogy a drága szűrőprogramok elvégzése nem költséghatékony. A szűrési stratégiák az 50–70 év közötti, átlagos kockázatú populációt célozzák meg. Egy jó szűrési módszer ismérvei a következők: legyen olcsó, megbízható, csupán elfogadható megterhelést jelentsen a szűrt populáció számára, megfelelő arányú legyen a felajánlott vizsgálati módszerre történő jelentkezés (compliance), alacsony legyen a szövődésméni ráta, megfelelő legyen a költséghatékonyság.

Az 50 év feletti, átlagos kockázatú, panaszmentes populáció részére ajánlott, a klinikai gyakorlatban leginkább elterjedt szűrési stratégiákat a 2. táblázat foglalja össze.

Kétféle szűrési stratégia ismeretes. Az ún. „kétlépcsős” stratégiák (széklet okkult vér meghatározása [fecal okkult blood test] – FOBT; flexibilis szigmoidoszkópia; irrigoszkópia; CT-MR-kolonográfia [virtuális kolonoszkópia]; széklet-DNS-vizsgálat, egyéb modern technikák) lényege, hogy pozitív esetekben második lépésben a kolonoszkópia elvégzése minden esetben kötelező. Az ún. „egylépcsős” stratégia („one-stage screening”) lényege, hogy már első lépésben megtörténik a végleges (gyakran terápiás) beavatkozást jelentő teljes kolonoszkópia („kolonoszkópia-alapú” szűrés).

A legtöbb nemzetközi és hazai tapasztalat a FOBT-alapú szűréssel kapcsolatos. A FOBT-alapú szűrési módszerről igazolódott, hogy csökkenthető a CRC mortalitása. A FOBT szenzitivitása invazív CRC esetében

csupán 60%, az igen kis méretű és in situ carcinoma esetében pedig 30%. A FOBT-szűrés további hátránya, hogy a szűrt lakosságban évente meg kell ismételni. Ritkább tesztelés esetén a szűrőprogram nem csökkenti a CRC mortalitását. Egy friss, bizonyítékokon alapuló kiértékelés szerint a FOBT-szűrés során a fals negatív eredmények veszélyei mellett a téves pozitív eredmények pszichoszociális következményeivel is számolni kell. Hangsúlyozandó, hogy a FOBT-alapú komplex CRC szűrőmódszereknek szerves részét kell képeznie a kolonoszkópiának vagy a flexibilis szigmoidoszkópiának.

A flexibilis szigmoidoszkópia előnye, hogy segítségével a CRC-esetek több mint 60%-a felismerhető, szenzitivitása jobb, mint a FOBT-szűrés esetében, jó a compliance (45%). A szigmoidoszkópia kifejezett hátránya azonban, hogy nem ad információt a proximális vastagbélszakaszcól, így a CRC-esetek jelentős hányada ezzel a módszerrel elnézhető. Az átlagos kockázatú, panaszmentes populációban a flexibilis szigmoidoszkópia elvégzése szűrővizsgálatként 5 évente javasolt.

A nemzetközi irányelvek egyre inkább a kolonoszkópia-alapú szűrés jelentőségét és előnyeit hangsúlyozzák. A kolonoszkópia a vastagbélvizsgálatok „arany standardja”. A módszer előnye, hogy az összes szűrési technikák közül a legjobb a szenzitivitása és megbízhatósága (>95%), a vizsgálat során elvégezhető az endoszkópos polypectomia (az adenomák 90%-a endoszkópos úton eltávolítható). A rendelkezésünkre álló nemzetközi adatok szerint a kolonoszkópia-alapú szűréssel csökkenthető a CRC mortalitása. Önálló szűrőmódszerként 50 év felett a 10 évente ismételt kolonoszkópia tűnik a legelfogadottabbnak. A módszer hatékony diagnosztikus és terápiás lehetőségeiből adódóan az „egyszer az életben 50 év után” („once in a life-time colonoscopy”) stratégia is egyre reálisabbnak tűnik. A kolonoszkópia-alapú szűrés előnyeit a 3. táblázat tartalmazza. Hangsúlyozandó, hogy a kolonoszkópia szerves része a FOBT-stratégiákon alapuló komplex CRC szűrőmódszereknek.

A FOBT-alapú és a kolonoszkópia-alapú szűrés bizonyítottan költséghatékony stratégiák. A költséghatékonyági vizsgálatok azt igazolják, hogy a CRC-szűrés költséghatékonyossága megegyezik az 50 évnél idősebb nők évenkénti mammográfiás emlőrákszűrésével, de költséghatékonyabb, mint a 20 éves nők méhnyakrák-szűrése, a 3 évenkénti hüvelykenet szűrése.

1. táblázat. A vastagbél-adenomák malignus transzformációjának kockázati tényezői

Kis kockázatú adenomák	Nagy kockázatú adenomák
Kis méret (<1 cm)	Nagy méret (>1,5–2 cm)
Kocsányos adenoma	Sessilis vagy lapos adenoma
Tubuláris adenoma	Villosus adenoma
Enyhe dysplasia	Súlyos dysplasia
Szoliter adenoma	Többszörös adenoma

2. táblázat. Az átlagos kockázatú népesség részére ajánlott legfontosabb kolorektális szűrési stratégiák

- Okkult vérvzés vizsgálata a székletből (FOBT) évente
- Flexibilis szigmoidoszkópia öt évente
- FOBT évente és flexibilis szigmoidoszkópia öt évente
- Kolonoszkópia tíz évente

Az új szűrési technikák közül a széklet-DNS-vizsgálat szenzitivitása jobb, mint a FOBT esetében. A módszer elterjedését jelentős költsége, speciális laboratóriumi háttere miatt jelenleg még rutinszerűen nem alkalmazzák szűrővizsgálatokra.

Az utóbbi időben a computertomográfias kolográfia (virtuális kolonoszkópia), újabban pedig a mágneses rezonancia (MR) kolonográfia alkalmazására is lehetőség nyílt. Jóllehet ezek a módszerek kisebb megterhelést jelentenek, mint a kolonoszkópia, de a korlátozott hozzáférhetőség, a vizsgálat költségvonzata, valamint a nem egyértelmű szenzitivitás-specifitás miatt vélhetően még hosszú ideig nem jelenthetnek reális szűrési alternatívát.

A kapszulás endoszkópia (Pillcam), valamint az automata kolonoszkóp (Aer-O-Scope) újabb bravúros modern technikák, amelyekkel világszerte most történnek az első próbálkozások. Ezek a legújabb technikák az igen korlátozott hozzáférhetőség és a magas költségek miatt jelenleg még nem alkalmasak szűrésre. Kiemelendő, hogy a modern módszerek (széklet-DNS-vizsgálat, virtuális kolonoszkópia, kapszulás endoszkópia, automata kolonoszkóp) ún. „kétlépcsős” technikák, vagyis pozitív esetekben második lépésben a kolonoszkópia elvégzése minden esetben kötelező.

A nagy kockázatú csoporthoz tartozó örökletes formák esetében (FAP, HNPCC) az érintett családokban szigorú, komplex programra van szükség, amely multidiszciplináris együttműködést igényel. A családi halmozódás esetében („cancer family syndrome”) a szokványos szűrővizsgálatokat jóval 50 éves kor előtt kell elkezdeni. Ezekben a speciális kockázati csoportokban a kolonoszkópia elsődleges szűrési módszerként szerepel. A nagy kockázatú csoporthoz tartoznak a gyulladásozó bélbetegségek (IBD) is. Colitis ulcerosa és Crohn-betegség esetén a rendelkezésre álló ismert protokollok szerint kell végezni a betegek követését.

Összefoglalásként elmondható, hogy a CRC incidenciája, mortalitása népegészségügyi problémát jelent. A jól megtervezett szűrési programok segítségével csökkenthető a CRC előfordulása és a daganattal összefüggő mortalitás. Jóllehet a legtöbb nemzetközi és hazai tapasztalat a FOBT-alapú szűréssel kapcsolatos, az újabb nemzetközi irányelvek alapján egyre inkább előtérbe

kerül az egylépcsős, kolonoszkópia-alapú szűrési stratégia. A vastagbél-szűrés egészségpolitikai prioritásként kezelendő, lebonyolítása több szakma együttműködését igényli.

Irodalom

- **Döbrössy L, Kovács A, Budai A, Cornides A, Ottó Sz, Tulassay Z:** A népegészségügyi vastag- és végbélszűrés helyzete Magyarországon: a mintaprogramok tanulságai. *Orv Hetil* 2007; **38:** 1787-1793.
- **Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH és mtsai:** Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006; **130:** 1872-1895.
- **Driver JA, Gaziano M, Gelber RP, Lee IM, Buring JE, Kurth T:** Development of a risk score for colorectal cancer in man. *Am J Med* 2007; **120:** 257-263.
- **Klabunde CN, Lanier D, Breslau ES, Zapka JG, Fletcher RH, Ransohoff DF, Winawer SJ:** Improving colorectal cancer screening in primary care practice: innovative strategies and future directions. *J Gen Intern Med* 2007; **22:** 1195-1205.
- **Zarychansky, Chen Y, Bernstein CN, Hébert PC:** Frequency of colorectal cancer screening and the impact of family physicians on screening behaviour. *CMAJ* 2007; **177:** 593-597.
- **Ladabaum U, Song K:** Projected national impact of colorectal cancer screening on clinical and economic outcomes and health services demand. *Gastroenterology* 2005; **129:** 1151-1162.
- **Levin B, Barthel JS, Burt RW és mtsai:** Colorectal cancer screening clinical practice guidelines. *J Natl Canc Netw* 2006; **4:** 384-420.
- **Hewitson P, Glasziou P, Irwing L és mtsai:** Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test. *Hemoccult*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **1:** CD001216.
- **Rosman AS, Korsten MA:** Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med* 2007; **120:** 203-210.
- **Regula J, Rupinski M, Kraszewska E és mtsai:** Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; **355:** 1863-1872.
- **Bjerregaard NC, Tottrup A, Sorensen HT és mtsai:** Evaluation of the Danish national strategy for selective use of colonoscopy in symptomatic outpatients without known risk factors for colorectal cancer. *Scan J Gastroenterol* 2007; **42:** 228-236.
- **Peterson NB, Murff HJ, Ness RM és mtsai:** Colorectal cancer screening among men and women in the United States. *J Womens Health* 2007; **16:** 57-65.
- **Vogelaar I, van Ballegooijen M, Schrag D és mtsai:** How much can current interventions reduce colorectal cancer mortality in the U.S.? Mortality projections for scenarios of risk-factor modification, screening, and treatment. *Cancer* 2006; **107:** 1624-1633.
- **Allison JE, Lawson M:** Screening tests for colorectal cancer: a menu of options remains relevant. *Curr Oncol Rep* 2006; **8:** 492-498.
- **Digs JC, Xu F, Diaz M és mtsai:** Failure to screen: predictors and burden of emergency colorectal cancer resection. *Am J Manag Care* 2007; **13:** 157-164.

3. táblázat. Az endoszkópos-alapú vastagbélrák-szűrés előnyei

- Az egyetlen „egylépcsős” szűrési módszer
- Az egész vastagbél vizsgálható
- Szöveti mintavételre és endoszkópos polypectomiára van mód
- A legjobb szenzitivitással, specificitással rendelkező módszer (>95%)
- A többi módszerrel ellentétben csak tízévente kell megismételni

- **Quyang DL, Chen JJ, Getzenberg RH és mtsai:** Noninvasive testing for colorectal cancer: a review. *Am J Gastroenterol* 2005; **100:** 1393-13403.
- **Halligan S, Altman DG, Mallett S és mtsai:** Computed tomographic colonography: assessment of radiologist performance with and without computer-aided detection. *Gastroenterology* 2006; **131:** 1690-1699.
- **Schoofs N, Deviere J, van Gossum A:** PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2006; **38:** 971-977.
- **Eickhoff A, van Dam J, Jakobs R és mtsai:** Computer-assisted colonoscopy (the NeoGuide Endoscopy System): results of the first human clinical trial ("PACE study"). *Am J Gastroenterol* 2007; **102:** 261-266.
- **Kuehle CA, Laignhorst J, Ladd SC és mtsai:** Magnetic resonance colonography without bowel cleansing: a prospective cross sectional study in a screening population. *Gut* 2007; **56:** 1079-1085.
- **Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM:** Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **2:** CD000279.

A VASTAGBÉLRÁK MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI HÁTTERE

Dr. Hagymási Krisztina

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az emésztőrendszeri rák a második leggyakoribb halálozási ok Magyarországon és a fejlett országokban is. A kolorektális rák kialakulása többlépcsős, 10–15 évig tartó folyamat, amely a normális vastagbél-nyálkahártya – adenoma (enyhe/közepesen súlyos/súlyos dysplasiával) – carcinoma sorrendet követi.¹

A molekuláris genetikai vizsgálatok fejlődése a kolorektális rákok kialakulásának pontosabb megismerését segítette. A folyamat során tumorszuppresszor gének inaktiválódnak és protoonkogének aktiválódnak.

A FAP (familiaris adenomatosus polyposis) fogékonysági gén (APC gén, 5q21-22) mutációi a sporadikus adenomák 63, a sporadikus kolorektális rákok 80%-ában mutathatók ki. Ez a tumorszuppresszor fehérje a β -katenin bontó komplex része, amely a túlzott sejt-proliferációt akadályozza meg azáltal, hogy Wnt jel hiányában a β -katenin felhalmozódást gátolja a sejtben. Az intracelluláris adhéziót, az apoptosist, a sejtciklus progresszióját és a kromozómstabilitást is szabályozza. A gén mutációja, mindkét egészséges allél elvesztése, a fehérje inaktiválódásához, a sejtosztódás és a sejthalál közötti egyensúly felbomlásához, adenomaképződéshez vezethet.²

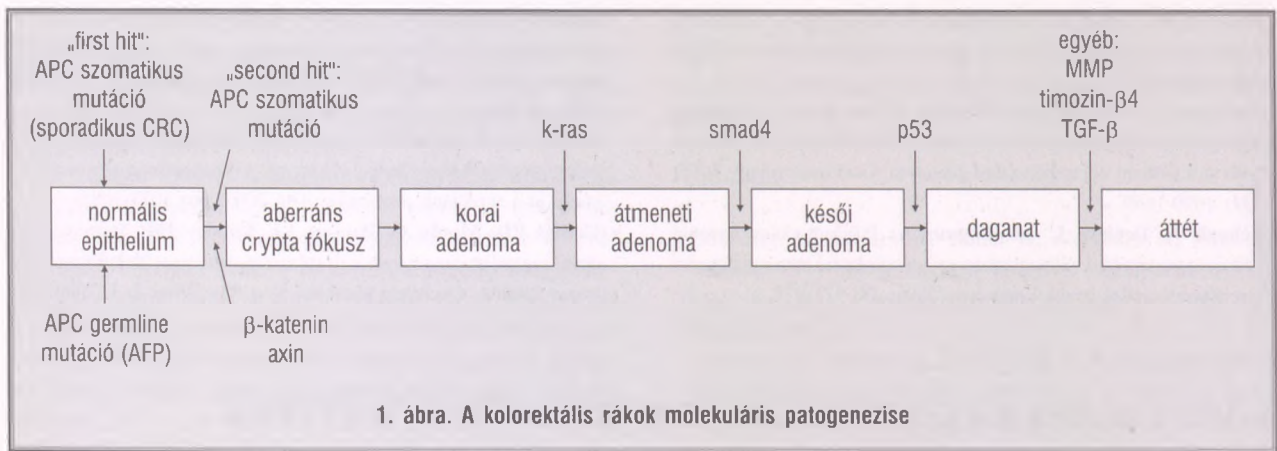
A β -katenin aktiváló mutációja a sporadikus kolorektális rákok 10%-ában mutatható ki. Szintén a daganatképződés korai, kezdeti lépéseiért felelhet.³ A β -katenin a sejtmagba jutva a LEF/TCF4 (lymphoid erősítő faktor/T-sejt faktor protein) transzkripciós faktorhoz kötődik, amely a proliferációt ösztönzi, a sejtek S-fázisba lépését serkenti (c-myc, cyclinD1) géneket aktiválja. A transzkripciós faktorhoz kötődés más, a daganatképződés szempontjából fontos, a migráció (Nr-CAM, MMP), a túlélés (survivin), a növekedés (FGF18, gasztrin), az angiogenesis (VEGF) és a prosztaglandin jelrendszer (PPAR α , COX-2) géneit aktiválja.⁴

A mikroszatelliták bázisisméltódésekből álló, változó hosszúságú kis DNS-szakaszok. Hosszuk veleszületetten állandó és egyénileg különbözik. A DNS-mismatch repair (MMR) gének hibájából keletkező többszörös di- és trinukleotid-isméltódések (mikrosatellita instabilitás) elősegítik a daganatok kialakulását, mert nő a mutációk száma, és ez számos, a sejtfunkcióban fontos szerepet játszó gén működésképtelenségét vagy aktivációját eredményezi. A sporadikus rákok 15, a hereditár nonpolyposisos kolorektális rákok kb. 85%-ában vannak jelen.⁵

A k-ras mutációk az 1 cm-nél nagyobb adenomák 58, a kolorektális rákok 47–50%-ában mutathatók ki. A génmutáció a glikogén-szintetáz-kináz-3 β enzimet gátolja, a Wnt jelrendszert, sejtproliferációt serkenti. A TGF- β RII (transzformáló növekedési faktor receptor II) gén inaktiváló mutációját is gyakran leírják kolorektális daganatokban.⁶

A mátrix metalloproteázok, a Hedgehog-fehérje és a timozin- β 4 kóros expressziójának a kolorektális rákok progressziójában van szerepe. A mátrix metalloproteázok az extracelluláris mátrixot bontják, illetve az immunválaszt és az érépződést is befolyásolják. A Hedgehog jelátviteli út és a kolorektális karcinogenezisben fontos Wnt jelátviteli út között kapcsolat van. A Hedgehog-fehérje az enterocyták növekedését és differenciálódását szabályozza. A timozin- β 4 G-aktin monomerekkel képez komplexet, a mikrofilamentumok szerveződését szabályozza. A fehérje túlzott képződése a daganatsejtek motilitását és invázióját segíti (*1. ábra*).⁶

A tumorszuppresszor géneket nem csak inaktiváló mutációk, hanem epigenetikai eltérések is gátolhatják. Sporadikus rákokban az epigenetikai eltéréseknek, a DNS-metiláció mértékének jelentősége van. A DNS-metiláció megváltozása a leggyakoribb molekuláris el-



térés az emberi daganatokban. A gének citozin-guanin dinukleotidokban (CpG) gazdag promotereinek hipermetilációja a gének expresszióját csökkenti.⁷ Sporadikus kolorektális daganatok 10–30%-ában mutatható ki valamelyik gén hipermetilációja. A CpG szigetek citozinjának metilációja felelős számos tumorsuppresszor gén (pl. CDKN2A, p16/INK4a, MGMT, MLH1) inaktivációjáért kolorektális daganatokban.⁸

A kolorektális daganatok egy részében nem mutatathatók ki az APC gén mutációi. Ezekben az esetekben a daganatok kialakulása nem az adenoma-carcinoma sorrendet követi, hanem az epithelialis hyperplasia-fogazott adenoma (serrated adenoma) a korai eltérések. A fogazott adenomákban gyakori a DNS-mikroszatellita-instabilitás a DNS-repair gének promotereinek metilációja következtében.^{9,10}

Az APC gén mutációja IBD talaján kialakuló vastagbélrákban késői és ritka esemény, míg a tumorsuppresszor p53 mutációja, valamint a javító (repair) folyamatok hibája okozta mikroszatellita-instabilitás korai történések.¹¹

A legújabb felfogás szerint a rák az őssejtek betegségének tekinthető. Ismereteink az utóbbi években jelentősen bővültek az emésztőrendszeri őssejtek elhelyezkedéséről (niche), sejtciklusukról, szabályozásukról (Notch, illetve Wnt/ β -katenin jelrendszer) és markereikről (mathusashi-1, β -katenin). Az őssejtek és a daganatsejtek számos tulajdonságukban – önmegújító és proliferációs képességükben is – hasonlítanak egymáshoz. Újonnan merült fel a gyulladással járó daganatképződésben. A helyi vagy bevándorló őssejtek malignus átalakulásának okai mutációk (APC, MMR gének) vagy metiláció (CDKN2A, p16/INK4a, MGMT, MLH1) lehetnek. A dysplasiás sejtek terjedése („bottom-up”, „top-down”) még tisztázásra vár.¹²

Irodalom

- Tulassay Zs (szerk.):** Gasztroenterológiai Útmutató 2005-Klinikai Irányelvek Kézikönyve. Medition Kiadó, Budapest, 2005: 133-136.
- Leedham SJ, Schier S, Thliveris AT és mtsai:** From gene mutations to tumours – stem cells in gastrointestinal carcinogenesis. Cell Prolif 2005; **38**: 387-405.
- Li HC, Stoicov C, Rogers AB és mtsai:** Stem cells and cancer: Evidence for bone marrow stem cells in epithelial cancers. W J Gastroent 2006; **12**: 363-371.
- Gregorieff A, Clevers H:** Wnt signaling in the intestinal epithelium: from endoderm to cancer. Genes Dev 2005; **19**: 877-890.
- Søreide K:** Molecular testing for microsatellite instability and DNA mismatch repair defects in hereditary and sporadic colorectal cancers – ready for prime time? Tumour Biol 2007; **28**: 290-300.
- Wang WS, Chen PM és Su Y:** Colorectal carcinoma: from tumorigenesis to treatment. Cell Mol Life Sci 2006; **63**: 663-671.
- Jubb AM, Bell SM, Quirke P:** Methylation and colorectal cancer. J Pathol 2001; **195**: 111-134.
- Ogino S, Odze RD, Kawasaki T és mtsai:** Correlation of pathologic features with CpG island methylator phenotype (CIMP) by quantitative DNA methylation analysis in colorectal carcinoma. Am J Surg Pathol 2006; **30**: 1175-1183.
- Jass JR:** Serrated adenoma of the colorectum and the DNA-methylator phenotype. Nat Clin Pract Oncol 2005; **2**: 398-405.
- Tupurainen K, Makinen JM, Junttila O és mtsai:** Morphology and microsatellite instability in sporadic serrated and non-serrated colorectal cancer. J Pathol 2005; **207**: 285-294.
- Hagymási K, Tulassay Zs:** Gyulladásos bélbetegségek és kolorektális rák. Orv Hetil 2006; **147**: 1977-1982.
- Hagymási K, Molnár B, Sipos F, Galamb O, Tulassay Zs:** A kolorektális rák kialakulásának őssejtelmélete és összefüggése a molekuláris biológiai adatokkal. Orv Hetil 2007; **148**: 779-758.

A KOLOREKTÁLIS DAGANATOK ONKOLÓGIAI KEZELÉSE

Dr. Sréter Lídia

Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A kolorektális daganatok (CRC) onkológiai kezelési stratégiáját és egyben prognózisát a daganat TNM-stádiuma szabja meg (1. táblázat). Fontos tudnunk, hogy a nyirokcsomó-érintettség megbízható meghatározására colon-carcinoma esetén minimum 12 nyirokcsomó eltávolítására van szükség (négy-nél kevesebb érintett nyirokcsomó kedvezőbb túlélési esélyt jelent). Amennyiben 12-nél kevesebb nyirokcsomó került vizsgálatra, úgy nagy kockázatúnak kell tekintenünk a beteget. Természetesen kedvezőbb a kimenetel, ha a sebészi reszekció az épben történt. Az ötéves átlagos túlélés stádiumonként a következő: I.: 85–95%; II.: 60–80%; IIIA: 59,8%; IIIB: 42%; IIIC: 27,3%; IV.: <10%. Klinikailag reszekálabilis és kombinált terápiával kezelt rectum-cc. esetén a patológiai komplett válasz 10–30%, a lokális kiújulás <5%.

Emellett kisebb-nagyobb jelentőséggel egyéb tényezők is hatással vannak a prognózisra. Ilyen az érinvázio és a perineurális daganatterjedés jelenléte, a szövettani differenciáltság (grade III–IV. rossz), valami az esetleges CRC-ra hajlamosító alapbetegség az anamnézisben, melynek talaján a vastagbélrák kialakult. Az ötéves betegségmentes túlélés, ha nem szűrővel fedezték fel a betegséget: hereditár non-polyposis kolorektális carcinomában 85%; sporadikus vagy familiáris polyposisban 53%; colitis ulcerosában 28%. A celluláris prognosztikai tényezők: az S-fázisú sejtek aránya, ploiditás (aneuploid rosszabb), proliferatív index, alléldelécio, onkogének jelenléte, tumorszuppresszor gének hiánya, parakrin növekedési faktorok, angiogenetikus faktorok, keringő tumorsejtek jelenléte. A molekuláris prognosztikai tényezők: DCC, p27 fehérjék expressziójának hiánya, p53 fokozott expressziója, bcl-2 expresszió hiánya, Ki-67 csökkent expressziója. Ezek használata még nem vonult be a napi rutinba.

Rossz prognosztikai jel, ha a prezentációs tünet bélelzáródás vagy haematochezia. Tumor okozta szabad perforáció esetén az ötéves túlélés 7,3%; letokolt perforációnál 41%. Májmetasztázis esetén, normális májfunkciós értékekkel az átlagos túlélés: 18 hónap, emelkedett alkalikus foszfatázzal: 6 hónap, emelkedett bilirubinnal: 6 hét. Újabbán vált ismertté, hogy a D-dimer szérum-szintje szoros korrelációban van a daganat méretével, növekedési ütemével és a várható túlélés időtartamával (a carcinoma angiogeneziséhez ui. fibrinre van szükség). A műtéti reszekátum citogenetikai vizsgálata is irányadó lehet: kedvezőtlen prognózist jelent a 8-as és a 16-os kromoszóma aberrációja.

Relapszus valószínűségét jelzi: teljes bélelzáródás, perforáció, a környező szervek beszűrtsége, regionális

áttét. A preoperatív emelkedett CEA, ami műtét után egy hónappal is kimutatható, reziduális, illetve mikro-metasztázisos betegséget sugall. Kisfokú CEA-emelkedést a kezelés után 3 hónappal kell ellenőrizni, mert egyes esetekben az adjuváns kezelés során eleinte tapasztalható CEA-emelkedés, valamint okozhatja a máj zsíros átalakulása is.

Kezelés a TNM-stádiumok szerint

Colon-carcinoma esetén

0. stádium: Kizárólag lokális kimetszés, polypectomia, nagyobb elváltozások esetén a vastagbél reszekciója az ajánlott.

I. stádium: Sebészi reszekció önmagában. A reszekció történhet a megszokott, „klasszikus” módon vagy laparoszkoós eljárással. Utóbbi eredményessége megegyezik a nyitott műtétével.

II. stádium: Sebészi reszekció. Az adjuváns kemoterápia létjogosultsága vitatott, ellentmondásosak az idevonatkozó tanulmányok. A IIB stádium határvonal: ebben az esetben igen fontos a prognosztikai faktorok figyelembevétele. Kedvezőtlen esetben az adjuváns kezelés mellett kell döntenünk. Egyre több esetben alkalmazunk az 5-fluorouracil-alapú kemoterápiával egy időben radioterápiát is. Ha elérhető, akkor T4, illetve rekurráló carcinoma fennállásakor a lokális recidíva lehetőségét megpróbálhatjuk csökkenteni intraoperatív radioterápiával is.

III. stádium: Sebészi reszekció, majd adjuváns kemoterápia. Ezen stádiumban mintegy 60%-os a recidíva esélye, ami egyértelműen, jelentősen csökkenthető az adjuváns kezeléssel. Hat hónapon keresztül 5-fluorouracil + leucovorin kombinációs kezelés ajánlott, az 5-FU bolus és kontinuus infúzióban történő adásával (DeGramont-séma).

A sokáig egyedül használatos 5-fluorouracil + leucovorin kezelés mellett az ún. FOLFOX4 (5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin) séma eredményesebbnek tűnik a betegségmentes túlélés tekintetében, de a teljes túlélést növelő hatása még nem igazolt. A per os adható capecitabin, illetve a XELOX (vagy CAPOX – capecitabine + oxaliplatin) kombináció adjuváns hatásossága mellett egyre több bizonyíték sorakozott fel az elmúlt időben. Tanulmányok folynak a bevacizumab (antivaszkuális endoteliális növekedési faktor elleni antitest), és a cetuximab (epiteliális növekedési faktor receptor elleni antitest) adjuváns használatával is.

1. táblázat. Stádiumbeosztás

Stádium	Dukes	TNM	Szövetteni érintettség
0	–	TisNOMO	cc. in situ
I	A	T1NOMO	mucosa; submucosa
	B1	T2NOMO	muszkuláris propria
IIA	B2	T3NOMO	subserosa; pericolicus, -rektális szövet
IIB	B3	T4NOMO	viszcerális peritoneum környező szervek*
IIIA	C1-3	T1-2N1M0	mint B1-3
IIIB		T3-4N1M0	+ regionális nyirokcsomó
IIIC		T1-4N2M0	érintett
IV	D	Bármely T és N; M1	Távoli áttét

*Megjegyzés: ideértendő, ha a vastagbél egyik szakaszáról másikra terjed a daganat a serosa mentén (pl. coecum-tu. a sigmára)

A III. stádiumban adott adjuváns kezelés 25–30%-kal csökkenti a relapszus kockázatát és 7–12%-os abszolút túlélési előnyt biztosít egy olyan betegcsoportban, ahol a relapszus 5 éves kockázata 44–74%.

IV. stádium, valamint rekuráló carcinoma: A sebészi beavatkozás lehetőségét, eredményességét nagyban befolyásolja az áttét elhelyezkedése. A primer daganat lokalizációja miatt szükség lehet palliatív megoldásokra (pl. obstrukció megszüntetése). Májáttét esetén, ha technikailag kivitelezhető, akkor a parciális májresekción növelheti a túlélést. Amennyiben sebészileg nem távolítható el az áttét, úgy rádiófrekvenciás abláció, esetleg kriosebészeti beavatkozás, vagy embolizáció, intersticiális radioterápia végzése kísérhető meg. Nem reszekábilis metasztázis neoadjuváns kezelés hatására reszekábilissá válhat. Ennek elérésére FOLFOX ± bevacizumab, illetve FOLFIRI ± bevacizumab kezelés próbálható meg. A potenciálisan kuratív áttétresekción után alkalmazott adjuváns kemoterápia megítélése nem egységes a különböző ajánlásokban. Nem eldöntött, hogy mekkora a haszna a szisztémás 5-fluorouracil + leucovorin kemoterápia mellett a máj artériás rendszerbe adott floxuridinnak. Különösen nem, ha figyelembe vesszük az újabb gyógyszerekkel végzett palliatív kezelési lehetőségeket is. Ettől függetlenül alkalmazzák az intraartériás és szisztémás kezelés kombinációját, de önállóan szisztémásan is adható 5-fluorouracil + leucovorin, FOLFOX, FOLFIRI, capecitabin monoterápia. Tüdőáttét esetén szintén próbálkozhatunk annak reszekálásával, sőt válogatott esetekben máj- és tüdőáttét együttes előfordulása esetén is tehetünk erőfeszítést mindkettő sebészi eltávolítására. A neoadjuváns és adjuváns kezelés tekintetében a májáttétek terápiájánál említett megoldásokat alkalmazzuk.

Palliatív kemoterápiaként a 5-fluorouracil-leucovorin-oxaliplatin (FOLFOX) ± bevacizumab), FOLFIRI (leucovorin, 5-fluorouracil és irinotecan) ± bevacizumab, illetve 5-fluorouracil + leucovorin + bevacizumab sémák első vonalban elfogadottak. A második vonal alkalmazása attól függ, hogy a progresszió milyen ke-

zelés mellett következett be. Ha oxaliplatin-alapú volt a kezelés, akkor irinotecan-tartalmú kombinációra váltunk, és fordítva. Fontos tudnunk, hogy míg az irinotecan egymagában is hatásos lehet, addig az oxaliplatin ebben az indikációban csak kombinálva eredményes. Ezen szereknek azonban súlyos mellékhatásai lehetnek (neutropenia, neuropathia, mucositis). Amennyiben a beteg általános állapota, kísérőbetegségei nagyon kockázatosak tennék agresszív kemoterápia alkalmazását, úgy választható infúziós 5-fluorouracil + leucovorin kezelés, de irinotecan nélkül, esetleg bevacizumabbal kiegészítve. Továbbá egyedüli capecitabin vagy nyújtott adagolású infúzióban 5-fluorouracil. Cetuximab kombinációban vagy monoterápiaként való alkalmazása előrehaladott kolorektális rákban is hatásos lehet. Rossz általános állapotnál (ECOG 3-4) kizárólagos szupportív kezelés jön szóba.

2000 előtt a standard palliatív kezeléssel mintegy 20%-os válaszarányt értünk el és a túlélés átlagosan 12 hónap volt. A jelenlegi, korszerű citosztatikumokkal és célzott immunterápiával (anti-VEGR és anti-EGFR antitestekkel) végzett kezelés 50%-os válaszrátát és 24 hónapot meghaladó túlélést tesz lehetővé.

Rectum-carcinoma

Rectum carcinoma esetén rendkívül fontos a korrekt preoperatív stádiummegállapítás, amire az MRI vagy a rektális ultrahangvizsgálat alkalmas. Klinikai T3-T4 és N1 stádium esetén kötelező a preoperatív radio- vagy radiokemoterápia adása. Utóbbi során 50,4 Gy sugárdózist kap a beteg 5 hét alatt és az első, ill. az 5. héten 5-FU és LV párhuzamos adása vagy a szokásos módon alkalmazott orális capecitabin-kezelés mellett (14 nap kezelés, 7 nap szünet ismétlődően). A preoperatív kezelés nagyobb esélyt ad sphincter-megtartó műtét elvégzésére, nő a reszekabilitás esélye és jelentősen csökken a lokális recidíva valószínűsége.

0. stádium: lokális kimetszés, polypectomia, nagyobb léziók esetén totális mesorectalis excízió, egyes esetek-

ben alternatívaként definitív irradiáció (endocavitalis vagy külső) alkalmazható.

I. stádium: sebészi reszekció ± posztoperatíván külső besugárzás 5-fluorouracil kemoterápiával. Valószínűleg a T1-es tumor nem igényel posztoperatív kezelést, de erre vonatkozóan nem áll rendelkezésünkre megfelelő tanulmány. Definitív endocavitalis ± külső besugárzás válogatott esetekben (tumorméret <3 cm, jól differenciált, nem fixált, nincs mély fekély vagy tapintható nyirokcsomó) alkalmazható. Ez azonban speciális felszereltséget és jártas szakembereket igényel. Döntésünket kötelezően endoszkópos ultrahang, sőt a jövőben intraluminális MR is segítheti.

II. stádium: sebészi reszekció. Úgy tűnik, hogy a preoperatív irradiáció ± kemoterápia (5-fluorouracil) után végzett műtét több lehetőséget ad a sphincter megtartására, sőt még a szövődmények és a terápia toxicitása is kisebb mértékben érvényesül, mint posztoperatíván alkalmazva. A műtét után adjuváns kemoterápia adandó (5-fluorouracil ± leucovorin). Elfogadható a posztoperatív irradiáció, a radioterápia alatt 5-fluorouracil folyamatos infúzióban 225 mg/m²/nap dózisban, majd 4 ciklus bolus 5-fluorouracil ± leucovorin. Az intraoperatív besugárzás is hasznos lehet, de ez csak kevés helyen elérhető. Az újabb modalitások közül FOLFOX és capecitabin is használatos az 5-fluorouracil + leucovorin helyett, de valójában csak a colon-carcinomás esetek tanulságai alapján.

III. stádium: mint a II. stádiumban, de bizonyos esetekben csak palliatív radiokemoterápia lehetséges. A neoadjuváns módon végzett radiokemoterápia növelheti a reszekabilitási arányt.

IV. stádium: sebészi (döntően palliatív) megoldások, az áttétek sebészi kezelése – amennyiben lehetséges (izolált máj-, tüdő-, petefészekáttét). A végbéltumor (palliatív) radiokemoterápiája szintén választható, vagy a primer tumor eltávolítása után kemoterápia végzendő.

A VASTAGBÉLRÁK SEBÉSZETE

Dr. Jakab Ferenc, Dr. Szentpétery Félix

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Oktatókórház, Sebészeti – Érsebészeti Osztály, Budapest

A daganatos betegségek közül a sebészeket leggyakrabban érintő betegség a vastag- és végbélrák, mely az anyagilag fejlett országok gyakori daganatos betegségei közé sorolható. Míg a rendszeres és hosszú távú szűrővizsgálatoknak köszönhetően a nyugat-európai országok között ezen daganatos betegségek előfordulása és halálozási aránya az elmúlt években fokozatosan csökkent, addig Magyarországon ezen mutatóknak csak a növekedési meredeksége csökkent vagy alig változott

Válogatott esetekben mind a primer tumor, mind az áttét reszekálabilis lehet, vagy neoadjuváns kezelés hatására válhat azzá. Kemoterápiaként FOLFOX, FOLFIRI, folyamatos infúzióban adagolt 5-fluorouracil, illetve 5-fluorouracil + leucovorin alapú sémák, irinotecan jöhetnek szóba, esetleg bevacizumab vagy cetuximabbal kiegészítve, illetve ismert még a CEPOX (oxaliplatin + capecitabine + bevacizumab) kombináció is. Az áttétek egyéb kezelési módjai, valamint az intenzív kemoterápiát nem toleráló betegek ellátása megegyezik a colon-carcinománál említettekkel.

Visszatérő rák: a lokális recidíva és az áttétek sebészi eltávolítása a lehetőségektől függően alkalmazandó. Önmagában (palliatív) radioterápia vagy kemoterápia, illetve kombinált radiokemoterápia adható. Ilyenkor figyelembe kell vennünk azt is, hogy korábban milyen dózisu és típusu besugárzásban részesült a beteg.

Irodalom

1. **Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur I, Maingon Ph és mtsai:** Chemotherapy with postoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Eng J Med* 2006; **355**: 1114-1123.
2. **Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C és mtsai:** Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as firstline treatment (FOLFIRI) for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1670-1676.
3. **Gramont de A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T és mtsai:** Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow up of six years. *ASCO, 2007; Proc. 25, No 18S, Part I, abstr. 4007.*
4. **Petrascch S:** Gastrointestinale Tumoren. In: Ehninger G, Freund M, Overkamp F (eds): *Update Haematologie/Onkologie 2007*. Lukon, München, 2007; 216-228.

(1, 2. táblázat).^{1,2,3} Így Magyarországon a vastag- és végbélrák a daganatos halálozási statisztika második helyét foglalja el, évente közel 5000 ember hal meg ezen betegség következtében.

A Magyarországon csak pilot study-ként szervezett vastagbélrák szűrővizsgálatok következtében korai (I. stádium) tumorokkal is van módunkban találkozni, de a magyar valóság inkább az előrehaladott, ileust okozó vastag- és végbéldaganat, melyet sürgősséggel látunk el,

1. táblázat. A 2001–2006 között Magyarországon bejelentett új vastag- és végbéldaganatos (C18 – C21) betegek száma a Nemzeti Rákregiszter alapján (mindkét nem)

Év	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Esetszám	8947	8712	8658	8841	9062	9022

és így ezek túlélési kilátásai nem igazán kecsegtetőek. Közismert, hogy a vastag- és végbélrák várható túlélése – mint a többi daganatos betegségé is – stádiumfüggő (3. táblázat).⁴

Kivizsgálás

A betegség gyógyulási idejének lerövidítése és az egyre jobb eredmények elérése érdekében folyamatosan törekszünk az alapos, mindenre kiterjedő staginget eredményező kivizsgálásra. A kivizsgálási stratégia tárgyalásakor külön elemezzük a vastag-, illetve a végbélrákra vonatkozó eljárást.

1. Vastagbéldaganatok kivizsgálása sebészeti szempontból

Ma, a fejlett endoszkópos lehetőségek idejében nem fogadható el, hogy a vastagbéldaganatok endoszkópos vizsgálat, illetve szövettani mintavétel nélkül kerüljenek műtetre, ezért javasolt minden esetben a teljes vastagbéltre kiterjedő gasztroenterológiai kivizsgálás. Természetesen vannak esetek, mikor az endoszkópos szakember nem tudja a daganatot a látótérbe hozni, és abból nem tud mintát venni, illetőleg a bal oldali vastagbélben elhelyezkedő szűkítő daganat miatt nem tudja a jobb vastagbélfelet átvizsgálni, csak ilyenkor jön szóba – kényszerből – az irrigoszkópiás vizsgálat. Ezen kivételektől eltekintve ragaszkodunk a teljes vastagbél endoszkópos átvizsgálásához.

A távoli áttétek keresése érdekében hasi UH és kétirányú mellkasi röntgenvizsgálat elengedhetetlen, szűkség szerint a fenti két vizsgálatot CT-vizsgálattal is ki lehet egészíteni, de rutinszerűen nem törekszünk erre.

A beteg kivizsgálását a laborvizsgálatok (vérkép, süllyedés, alvadási paraméterek, vércsoport, vércukor, vese- és májfunkciós vizsgálatok, se-összfehérje) teszik teljessé. Amennyiben szükséges, a beteg műtéti

2. táblázat. 1999–2005 között Magyarországon észlelt vastag- és végbéldaganatos (C18 – C21) betegek halálózási változása mindkét nemre vonatkozóan (KSH 1999–2005)

Év	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Esetszám	4912	4886	4852	4790	5098	4979	4557

teherbíró képességének elbírálásához tartozik a légzés-funkciós és a kardiológiai vizsgálat az aneszteziológiai konzílium előtt.

2. Végbéldaganatok kivizsgálási stratégiája a műtétet végző daganatsebész szempontjainak figyelembevételével

Végbéldaganatok esetén digitális vizsgálat, rektoszkópia, intrarektális ultrahang (i.r.UH) és/vagy kismedencei MR-vizsgálat egészíti ki a kivizsgálási sort. A digitális vizsgálat nagyon sok információt ad, amelyet a beteg dokumentációjában pontosan rögzítünk, (a kerület melyik szegmensét [pl. kőmetsző helyzetben 9–12 óra] foglalja el; a környezet felé mennyire kötött; a lument mennyire szűkíti; a daganat fölé lehet-e jutni; milyen sphincterfunkciója van a betegnek, ill. a daganat beszűri-e a záróizmot). Amennyiben a daganat i.r.UH-val elérhető és nem okoz olyan mértékű szűkületet, hogy a vizsgáló eszközt a lumenbe ne lehessen bevezetni, akkor ez a vizsgálat rendkívül hasznos, mivel a daganat bélfalra való terjedésének, illetve a nagyobb perirektális nyirokcsomók kimutatásában ezen vizsgálati módszer a leghatékonyabb. Az UH-képen külön-külön lehet látni a bélfal egyes rétegeit, így jól ki lehet szűrni a felszínes (T1) daganatokat. Szűkítő, felső harmadi, ill. előrehaladott végbéldaganat esetén indokolt a kismedencei MR-vizsgálat, mert az jól jelzi a bélfal, a perirektális zsír, illetőleg a perirektális fascia érintettségét, és ez fogja meghatározni (mármint a daganat lokális kiterjedése) a beteg onkológiai, illetve sebészeti ellátását, illetve további sorsát.

A fenti vizsgálatot mindkét csoportban még a tumormarkerekkel (CEA, AFP, CA-199) lehet kiegészíteni és teljessé tenni, melyek eredményei komoly prognosztikai szereppel bírnak (emelkedett markerérték = rossz prognosztikai faktor).

Neoadjuváns onkológiai kezelés a sebészeti outcome érdekében

A mindenre kiterjedő vizsgálati sor után a beteget onkológiai (MDT – multidiszciplináris team, onkológusból, radiológusból, patológusból, sebészből álló bizottság) team elé kerül, ahol közösen döntenek a betegség kezeléséről. Lokálisan előrehaladott vastagbéldaganatok esetén neoadjuváns onkológiai kezelés szükséges. T3 (egyed onkológusok szerint már T2) végbéldaganatok,

3. táblázat. A vastag- és végbéldaganatos betegek 5 éves várható túlélési aránya a daganatstádium függvényében

Stádium	I.	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
Várható 5 éves túlélési arány (%)	93,2	84,7	72,2	84,3	64,1	44,3	8,1

illetve nagyobb perirektális nyirokcsomók esetén neoadjuváns radiokemoterápia javasolt a sebészeti ellátás előtt. A neoadjuváns onkológiai kezelés után 6–12 héttel restaging indikált (i.r.UH, kismedencei MR) és újabb MDT-állásfoglalás ajánlott a további kezelési terv felállításához. A restagingnek prognosztikai szerepe is van, mivel a neoadjuváns kezelésre jól reagáló (akár el is tűnő) daganat műtét utáni túlélésétől jó eredmény várható. Amennyiben a neoadjuváns kezelés hatására a daganat makroszkóposan teljesen eltűnik, akkor is indokolt a daganatos bél eltávolítása, mert az eddigi megfigyelések arra utalnak, hogy teljes regresszióknak látszó esetekben, amennyiben műtétet nem végeztek, a daganatkiújulás veszélye 70% körüli.⁵ A neoadjuváns kezelés során stagnáló, illetve progrediáló tumor műtét utáni adjuváns kezelésében agresszív kemoterapeutikumok alkalmazása jön szóba a kellő eredmények elérése érdekében.

A neoadjuváns onkológiai kezelés során a beteg klinikai tünetei folyamatosan ellenőrzendők! Amennyiben passzázsavar jelentkezik (hasa görcsöl, megpuffad, szék és szél elakad = ileus), akkor a neoadjuváns kezelést megszakítjuk, és a beteg mielőbbi műtétje indikált.

Műtéti előkészítés

Minden daganatos betegnél több-kevesebb fogyás, malnutritio alakulhat ki a daganat következtében, melyet a kivizsgálások még fokozhatnak (éheztetés, hashajtás a vizsgálatok előtt). Törekszünk, hogy a műtét időpontjára a beteg kellő tápláltsági állapotba kerüljön, a szénhidrát- és fehérjeraktárai fel legyenek töltve. Ennek érdekében – ha szükséges – megfelelő diétával, tápszerekkel, látjuk el a beteget, hogy a műtét időpontjában optimális tápláltsági állapotba kerüljön, amely legjobban az ún. fast track surgery módszerrel valósítható meg. A fast track surgery során semmilyen hashajtás, előkészítés nem történik műtét előtt, legfeljebb a bal oldali vastagbél-daganatok esetén a műtét előtti tisztító-beöntés lehetséges. A fast track surgery-t csak kezdeti stádiumú, passzázsavart nem okozó daganatok esetén szabad alkalmazni. Passzázsavar esetén (hasi görcs, puffadás, hasmenés, hányinger) a pangó béltartalom óvatos kiürítésére ajánlott a patogén (főleg Gram-negatív és anaerob) baktériumok arányának csökkentése. Ezt kétnapos hashajtással, beöntéssel, rostmentes, fehérje- és szénhidrát-dús, folyékony-pépes táplálék bevitelével, szájon át adott, nem felszívódó bélfertőtlenítővel lehet elérni.

Sebészeti ellátás

A vastag- és végbél-daganat sebészeti ellátásának speciális műszerigénye, a begyakorlott műtéti team, a sebész, mint prognosztikai faktor, a multidiszciplináris ellátási igény miatt törekedni kell a vastagbél-daganatok speciális központokban való ellátására.

A vastag- és végbél-daganatok sebészeti ellátásában három feladat megvalósítása kötelező:

- tumormentes reszekciós szél,
- az eltávolított daganatos vastagbéllal együtt minél több (legalább 12 db) nyirokcsomó eltávolítása,
- „kuratív” (R0) reszekció.

Vastagbél-daganatok esetén a daganatos vastagbélhez tartozó teljes mesenterium eltávolítása valósítja meg a nyirokcsomók kivételét. A végbél-daganat esetén a már *Stelzner* által 1962-ben leírt, de igazán *Heald* által 1982-ben elterjesztett teljes mesorectum exstirpációból (TME) áll.^{6,7} A sentinel nyirokcsomó-meghatározásnak (SLNB) csak a kanális, anális tumorok ellátásában van létjogosultsága, de várható a mind tökéletesebb nyirokcsomó-disszekciót kiegészítő radio-immunoguided surgery (RIGS: izotóp jelzi a daganatosan érintett nyirokcsomók helyét) elterjedése.

A daganat és a daganatos nyirokcsomók maradéktalan eltávolítása (az onkológiai kritériumok teljesítése) mellett a kolorektális sebész törekszik a beteg életminőségének mind tökéletesebb biztosítására. Ennek érdekében hacsak lehet, a végbélzáróizmot megtartja (ne kelljen végleges hasfali bélkivezetés, definitív stomát képezni), illetve a vizeletürítési és szexuális diszfunkciót okozó kismedencei idegsérüléseket (plexus hypogastricus és genitourinalis) elkerüli. Az idegi sérülések elkerülésében a sebészt a modern, ultrahangos vágókészülék segíti. A modern varrógépek és műtéti technikák ismerete biztosítja a sebésznek azt a lehetőséget, hogy (amennyiben a záróizom daganattól nem érintett) közvetlenül az anusnyílás felett vagy az anusnyílásban varrja meg a kolo-anális anastomosist (double stapling technika). Minél mélyebben, az anusnyíláshoz minél közelebb készül az anastomosis, annál rosszabb a bél vérellátása (melyet még a neoadjuváns radiokemoterápia is ront), és ily módon az anastomosis insufficienciájának lehetősége megnő. Ezekben az esetekben az anastomosis tehermentesítésére időleges ileostoma vagy colostoma felhelyezése javasolt, melyet az anastomosis gyógyulása után kisebb műtéttel lehet bezárni.⁸ Az anusnyílástól <2 cm-re levő daganatoknál sphinctermegtartás már nem jöhet szóba (csak felszínes daganatok esetén – lásd később), ilyenkor az egész végbélet a TME-vel és a záróizommal együtt eltávolítjuk és végleges hasfali colostomát képezünk.

Ami a módszereket illeti, három lehetőség adódik:

- nyílt hasi műtét
- hand assisted laparoszkópos technika (HALS)
- laparoszkópos technika

Főleg a kevésbé előrehaladott daganatok esetén érdemes alkalmazni a laparoszkópos vastagbél-műtétet. Az előrehaladottabb tumorok esetén a laparoszkópos ellátás technikailag nem mindig kivitelezhető, és a konverziós arány relatíve magas. Ma már nagy betegszámú, hosszú utánkövetést igénybevevő összehasonlító vizsgálatok igazolták, hogy a laparoszkópos technika nem okoz daganatszóródást, a daganatos beteg túlélését nem befolyásolja, és a nyílt műtéttel azonos onkológiai

eredményt lehet elérni. A port-metasztázisok a nyílt műtétek implantációs metasztázisaihoz hasonló módon alakulnak ki, plusz kockázatot nem jelentenek.^{9,10} A laparoszkópos technika egyértelműen a beteg műtéti terhelését csökkenti, ill. a beteg kórházi bentfekvését, a gyógyulás idejét rövidíti. A kiadási oldalt vizsgálva azt sikerült igazolni, hogy nincs lényeges anyagi ráfordítási különbség a hosszú távú eredmények elemzésekor a két műtéti technika közt.¹¹ Magyarországon 1994-ben közölték az első laparoszkópos vastagbél-daganat-műtétet és ez ma már egyre jobban el is terjed, ezzel is javítva a betegek életminőségét.^{12,13,14}

Szót ejtünk még a kanális, anális és a végbél alsó harmadában levő, praeblastomatosus elváltozások (adenoma villosum), ill. a felszínes (T1), nagyobb nyirokcsomóval nem rendelkező daganatok speciális sebészeti ellátásáról is. Az anusnyílás közeli (<6 cm) daganatokat az anusnyíláson keresztül lehet eltávolítani, feltéve, ha ez „curatív” (R0) reszekció. A 6–20 cm között elhelyezkedő daganatok esetén a transzanális microsurgical excisiót (TME) lehet alkalmazni. Ilyen esetben egy „operációs proktoszkópon” keresztül, az endoszkópos vagy laparoszkópos technikát igénybe véve tudjuk eltávolítani a végbél területének harmadát meg nem haladó, körülírt praeblastomát, ill. T1 malignomát. Ez a beavatkozás a beteg szervezetét kevésbé terheli, ill. a végbélkiirtásnál lényegesen jobb életminőséget biztosít.

Sajnos a magyar valóságban gyakran találkozunk a vastag- és végbél-daganatok sürgősségi ellátásával, melynek során a daganat következtében kialakult ileust, illetve a daganatos perforáció következtében zajló stercoralis peritonitist látunk el. Ileus esetén törekszünk az együlétes műtétekre (jobb hemicolectomia, kiterjesztett jobb hemicolectomia, szubtotális vagy totális colectomia + a bél folytonosságának helyreállítása), de nem kritizálható a kétlépcsős műtét sem. (PI: Hartmann-műtét: a daganatos bél reszekciója, majd az orális bélcsonk hasfali kiszájztatása, az aborális bélcsonk buktatásával – második lépcsőben a bél folytonosságának helyreállítása). Rendkívül ritkán indikálható a háromlépcsős eljárás (primeren a daganattól orálisan felhelyezett elterelő stoma, második ülésben a daganatos bél reszekciója, majd harmadik ülésben a stoma zárása). A daganatos bél perforációja esetén is hasonló műtéti eljárások jönnek szóba a peritonitises hasüreg kiöblítésével, drenálásával kiegészítve, azonban a nagyszámú varratelégtelenségre való tekintettel nem javasolt a primer anastomosis varrása. Mindkét szövődmény esetén nagyon szerények a rövid távú (az ileusos állapotból, a peritonitistől való felépülés), illetve a hosszú távú (daganatos kiújulás) gyógyulási esélyek. Ezen betegcsoport elektív és akut műtétjéhez is hozzátartozik a rutinszerűen alkalmazott antibiotikum- és tromboprofilaxis (LMWH + intermittáló pneumatics pumpa), mely utóbbi a thromboemboliás szövődmények arányát hivatott csökkenteni. A szövődmények a szervezet immunapparátusát blokkolják és a rövid távú hátrányok (elhúzódó gyógyulás)

mellett a hosszú távú következményekben is fontos szerepet játszanak (magasabb arányban, rövidebb idő után jelentkező daganatkiújulás).

A sebésznek a vastag- és végbél-daganatokhoz társuló máj-, tüdő-, agy- és csigolya-metasztázisok ellátásában is fontos szerepe van, ennek tárgyalása a dolgozat kereteit meghaladja.

Posztoperatív kezelés

Műtét után mielőbb (műtét estéjén vagy másnap reggel) már szájon át táplálhatjuk a beteget, amennyiben félrenyelés, hányinger lehetősége a beteg állapotát nem veszélyezteti, ill. korai mobilizálással segítjük a passzázis gyors megindulását. Joghurt (probiotikum, enyhe laxatív hatás) adásával lehet a bélflóra egyensúlyának helyreállítását elősegíteni, mely jó fehérjeforrás, és emellett könnyen fogyasztható, frissítő hatással bír. Jobb oldali hemicolectomia esetén (duodenum mobilizálása következtében) inkább lehet gyomorürülési zavar, mely nasogastricus szondát igényelhet, bal colons-fél-műtét esetén erre alig van szükség. A korábban már említett „fast track surgery” (főleg kevésbé előrehaladott daganatok esetén alkalmazható: korai mobilizálás, tornáztatás, megfelelő, nem kábító fájdalomcsillapítás, szonda és katéter mielőbbi eltávolítása, szájon át való táplálás) törekszik a leghatékonyabban a beteg mielőbbi kórházból való elbocsátására.^{15,16}

Adjuváns onkológiai kezelés

Az eltávolított vastag- és végbél-daganat stádiumától függően van szüksége a betegnek posztoperatív, neoadjuváns kezelésre. Ennek eldöntésében ismét az MDT segítségét vesszük igénybe, ahol a különféle szakmák képviselőinek konszenzusa alapján születik meg a döntés az adjuváns kezelés mikéntjéről. T3-4 daganatnál, vagy bármely T stádium esetén, mikor nyirokcsomó vagy távoli szerv érintettség van, adjuváns kezelés szükséges. Természetesen egyéb rizikótényezők (a „grading”, nyáktermelés, ileust, perforációt okozó daganat, műtét során adott transfúzió mennyisége stb.) szerepet játszanak az adjuváns onkológiai kezelés szükségességének eldöntésében.

Rehabilitáció

A vastagbél-daganat, de főleg a stomaképzéssel végződő végbél-daganat műtéte után a betegnek gyakran segítségre van szüksége a teljes testi és lelki rehabilitációra. Ebben a civil betegszervezeteknek (ILCO, Rákliga) és az onkopszichológusnak van fontos szerepük, ezt a lehetőséget a beteg számára fel is kell ajánlani!

Utánkövetés

A Magyarországon észlelt rossz mortalitási mutatókon sokat lehet javítani a hosszú távú követéssel, mely in-

tegráns része a daganatellátásnak, és ennek szükségességét az Amerikai Végbél és Vastagbél Sebész Társaság (The American Society of Colon and Rectal Surgeons) ajánlása IB. evidenciaszinten határozta meg.^{5,17} Ennek segítségével nagy arányban lehetséges korai, még tünetmentes szakban felismerni és hatékonyan gyógyítani a daganatkiújulásokat, az aszinkron távoli áttéteket, illetve a metachron második daganatokat.

Összefoglalás

A vastag- és végbéldaganatok modern sebészeti ellátása megkívánja a mind tökéletesebb kivizsgálást (endoszkópia, szövettan, mellkasröntgen, végbéldaganat esetén MR, i.r.UH). A terápiás terv felállítása az MDT, feladata, amely meghatározza a neoadjuváns kezelés szükségességét elsősorban végbéldaganat esetén, és az eltávolított daganat részletes szövettani feldolgozása alapján javallható adjuváns kezelést. A neoadjuváns kezelés után kívánatos a restaging (prognosztikai szerep). A vastag- és végbéldaganatok sebészi ellátása kellő jártasságú onkosebészeti központban történjék. A műtéti ellátás célja az RO reszekció, az érintett nyirokcsomólánc teljes eltávolítása, és a beteg minél jobb életminőségének biztosítása (sphinctermegtartás, kismedencei idegek megkímélése).

A gyors gyógyulást modern tápszerekkel, thrombo- és antibiotikus profilaxissal, valamint a korai mobilizálással lehet elérni. A rehabilitációt a betegszervezetek és az onkopszichológus, míg a terápiás eredményeket a hosszú távú követés javítja.

Irodalom

1. Mandel JS és mtsai: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood test. N Engl J Med 1993; **328**: 1365-1371.
2. Mandel JS és mtsai: Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood test. J National Cancer Inst 1999; **91**: 434-437.
3. Ottó Sz, Kásler M: A rosszindulatú daganatok morbiditási és mortalitási helyzete. MOTESZ Magazin 2007; **2**: 14-21.
4. O'Connel JB, Maggard MA, Ko CY: Colon cancer survival rates with the New American Joint Committee on Cancer six edition staging. J National Cancer Inst 2004; **96**: 1420-1425.
5. Köves I: Korszerű onkokirurgiai szemlélet. MOTESZ Magazin 2007; **2**: 22-28.
6. Stelzner F: Die gegenwertige Beurteilung der Rektumresektion und Rektumamputation beim Mastdarmkrebs. Bruns. Beitr Chir 1962; **204**: 41-46.
7. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH: The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 1982; **69**: 613-616.
8. Schiessel R, Novi G, Holzer B, Rozen HR, Renner K, Hölbling N, Feil W, Urban M: Technique and long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. Dis Colon Rectum 2005; **48**: 1858-1867.
9. Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF: Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. Lancet 1994; **344**: 58-61.
10. Gonzales R, Smith CD, Mattar SG, Venkatesh KR, Mason E, Duncan T, Wilson R, Miller J, Ramshaw BJ: Laparoscopic v.s. open resection for treatment of diverticular disease. Surg Endosc 2004; **18**: 276-280.
11. Franklin ME, Kazantsev GB, Abrego D, Diaz-E JA, Balli J, Glass JL: Laparoscopic surgery for stage III. colon cancer: long-term follow-up. Surg Endosc 2000; **14**: 612-616.
12. Bajusz H, Baltás B, Vattay P, Bende J: Laparoscoppal asszisztált colon resectio (esetismertetés). Magy Seb 1994; **47**: 116-131.
13. Kupcsulik P: Laparoszko-pos kolorektális sebészet. Magy Seb 2006; **59**: 79-90.
14. Weeks JC, Nelson H, Gelber S, Sargent D, Schroeder G: Short term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs. open colectomy for colon cancer: a randomized trial. JAMA 2002; **287**: 321-328.
15. Kennedy JM, van Rij AM, Spears GF, Pettigrew RA, Tucker IG: Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. Br J Clin Pharmacol 2000; **49**: 353-362.
16. Bradshaw BG, Liu SS, Thirlby RC: Standardized perioperative care protocols and reduced length of stay after colon surgery. J Am Coll Surg 1998; **186**(5): 501-506.
17. The American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer diseases. Colon Rectum 2004; **47**: 807-817.

A MINŐSÉGI KOLONOSZKÓPIA

Dr. Zágoni Tamás

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Napjaink klinikai orvostudománya egyre inkább az elvont tudományokhoz válik hasonlóvá; a szubjektív vélemények helyett a nagyszámú betegen végzett vizsgálatok statisztikai értékelése válik mind gyakrabban mértékadóvá.

Egyre fontosabb mutató a betegek elégedettsége is. A diagnosztikus és a terápiás munkát a minőség szempontjai mellett mind jobban az evidenciák irányítják.

A gasztrointesztinális endoszkópia területén hivatalos minőségellenőrzés nem létezik. A vizsgálat menete, a látottak leírása során az orvos teljes szabadságot élvez. Nem sikerült az egységes nomenklatúra elterjesztése sem; sem itthon, sem külföldön; hiába született meg és forog közkézen *Maratka* kiváló műve; a hazai kollégiumi állásfoglalások hatása sem érezhető a mindennapi munkában. Így a leletek sem hasonlíthatók össze, a széles körű felmérések lehetőségei is igencsak korlátozottak.

Most mégis tegyünk egy kísérletet! Gondoljuk végig közösen, miből adódik, miből tevődik össze a minőségi kolonoszkópia.

Indikációk

Egy tanulmányban 5213 beteg diagnosztikus kolonoszkópiáját elemezték az indikációk adekvát volta szempontjából.

Egyértelműen szükségesnek csak a vizsgálatok 20%-át találták. A leginkább célravezetőnek a széklethabitus megváltozása és vashiányos anaemia miatt végzett vizsgálatok bizonyultak; míg a hasi fájdalom és hasmenés miatt végzett tükrözések esetében a vizsgálat az esetek döntő többségében nem tisztázta a panasz, illetve tünet okát.

Idős, polimorbid betegekben nagyobb százalékban találtak a panaszt magyarázó elváltozást, mint szűrőjellegű vizsgálatokban, vagy 45–54 éves betegek között.

Indokolatlannak bizonyult a polypectomiák utáni túl gyakori követés, a hasi fájdalom eredetének kutatása.

Irrigoszkópia során talált elváltozások azonosítása az esetek 80%-ában nem volt indokolt.

Kolorektális carcinomák szűrése, haematochesiát követő vizsgálatok a bizonytalan kategóriákba sorolódtak.

Biopsziás mintavétel

A kolorektális tumorokból minden bizonnyal kevés biopsziás mintát veszünk, hat biopszia is csak 76%-os biztonsággal mutatja a helyes diagnózist.

Beleegyező nyilatkozat

Korábban jogi problémát jelenthetett, ha a beleegyező nyilatkozatot közvetlenül a vizsgálat előtt írtuk alá, ma ez megengedett. Újabban elégségesnek tartják, ha a vizsgálat előtt íratjuk alá ezt az okmányt. Feltétlenül magyarázatot kell adni a beteg kérdéseire. Csak a beteg anyanyelvén írott nyilatkozat érvényes. Nem elég a beleegyező nyilatkozatot csupán aláírni, mindig készen kell állnunk a felmerülő kérdések megválaszolására is.

Előkészítés

A vizsgálat előkészítéséhez különböző hiperozmoláris (Na-foszfátot [NaP] vagy polietilén-glikolt tartalmazó) sóoldatok mellett folyékony diétát alkalmazunk.

Egy tanulmány szerint a betegek a NaP oldatát jobban tolerálják, mint a polietilén-glikolt, s az előkészítés is eredményesebb NaP-tal. Ha az előkészítés nem sikeres (ez kb. 20%-ban fordulhat elő), a NaP-os előkészítést nehezebb korrigálni, mert ilyenkor a faeces jobban tapad a bélfalhoz.

Ezek a hiperozmoláris oldatok a betegek elégedettségét messze elkerülik. Ízük kellemetlen, ezt még az Amerikában szokásos eper- vagy vaníliaízű folyadékok sem képesek megváltoztatni lényegesen.

Fogyasztásuk azonban más veszéllyel is járhat. Az általuk provokált hányás következtében Mallory–Weisszindróma, sőt az oesophagus perforációja is előfordulhat. Leírtak aritmiát s a szérum Na-szintjének veszélyes ingadozását is. Alkalmazásuk különösen veszélyes lehet béllezáródásban, perforáció vagy diverticulitis esetén. A NaP a vesékre toxikus lehet, akár akut veseelégtelenséget is provokálhat ritka esetben. A jelentős folyadékvesztés miatt hypovolaemiás állapot alakulhat ki annak összes következményével. Mindezek miatt fontos a megfelelő mennyiségű izozmoláris folyadék bevitel. Ezen szövödmények elkerülése végett fontos a betegek felvilágosítása; idős polimorbid betegek előkészítése helyesebb, ha kórházban történik.

A korábban használt prokinetikus gyógyszerek nem bizonyultak eléggé hatásosnak.

Premedikáció

A beteg kérésére esetleg megpróbálhatjuk a vizsgálatot premedikáció nélkül is elvégezni, Németországban és Finnországban ezt a gyakorlatot folytatják. Természetesen van arra is lehetőség, hogy a vizsgálatot megszakítva beadjuk a kábítószer.

A pethidinum+midazolam kombináció segítségével ún. 'conscious sedation' hozható létre. A beteg beszédének elkentté válása, a lábfejek kifelé fordulása egyértelműen túlادagolást jelez. A pethidinum esetében a gyakori kellemetlen mellékhatások, pl. köhögés, hányás, légzésdepresszió kérdőjelezik meg az alkalmazás célszerűségét. Ezen kombináció alkalmazásakor is gyakran előfordul, hogy a betegek jaktálnak, bár később a vizsgálat körülményeire amnéziásak. Ez a vizsgáló orvost igencsak zavarhatja, s a jajgatás nemegyszer a folyosóra is kihallatszik. Ezért ez az érzéstelenítési módszer is az orvosok többsége szerint kívánivalókat hagy maga után.

Bizonyos betegek esetében szükséges rövid hatású altatószer alkalmazása, mivel a fenti kombináció adagolása mellett kooperációjuk nem biztosítható. A leggyakrabban használt altatószer a propofol. Ezen altatószer esetében 4%-ban számolhatunk légzésmegállással; ez kérdésessé teszi azt a gyakorlatot, hogy bizonyos nyugat-európai centrumokban a szert asszisztensek adagolják. (A nyugati világban a vizsgálat költségességének csökkentése céljából mind gyakrabban aneszteziológus részvétele nélkül végzik a vizsgálatot. Kötelező viszont a pulzoximetria használata.)

Újra és újra felbukkan a NO₂ (kéjgáz) használata az aneszteziológiában. Egy tanulmány szerint 50–50%-os NO₂/O₂ elegyet adagoltak kolonoszkópia közben. A gázzal premedikált betegek elégedettsége 96% volt szemben az iv. szedált betegek 86%-os elégedettségi rátájával. Gondosan szelektált betegcsoportban alkalmazható az a módszer, mely szerint a beteg saját magának ad be egy adott mennyiségű szedatívumot. Hypoxia s a vizsgálatot követő egyéb szövődemény ezekben az esetekben sem fordul elő gyakrabban.

Érdekes, hogy hypotonia a saját magát gyógyszerelő csoportban jóval kisebb százalékban fordult elő, mint az orvosok által kezelt csoportban.

Újabb módszerek közül pl. az audiovizuális relaxáció csökkentti a szükséges szedatívum mennyiségét.

Sajnálatos tény, hogy bizonyos orvosok nem tudják megfelelően adagolni az intravénás szedatívumokat, hajlamosak a túl gyors adásra, a szer túladagolására. Ezt nevezik „lovagias viselkedésnek” ('cavallier's attitude').

Mindig észben kell tartani, hogy a midazolam hatásának maximumát 8–12 perc között éri el, ennek nem figyelembevételéből már fatális szövődemény is származott.

A coecum intubációjának aránya

A vizsgálat minőségének jó fokmérője az a százalékos arány, amely azt mutatja, hogy a vizsgálatok hány százalékában érték el a coecumot. Ez az egyes cetrumok között 83–97%. Ez a szám sok mindentől függ: a beteg nemétől, korától, esetleges korábbi hasi műtétektől. Férfiakban és fiatalabb betegekben a vizsgálat könnyebb; míg korábbi hasi műtétek megnehezítik azt.

Érdekes, hogy a vizsgálat napszaka is befolyással van a vizsgálat kimenetelére: a délután végzett vizsgálatok nagyobb százalékban sikertelenek. (Ilyenkor nagyobb százalékban fordul elő inadekvát előkészítés.) A privát rendelőkben is kisebb arányban sikerül a coecum vizsgálata.

Helyes a coecum képleteit digitálisan vagy fotópapíron rögzíteni, ezzel dokumentálhatjuk, hogy a vizsgálat valóban teljes volt. (Gyakori hiba, hogy a hepaticát gondolják coecumnak, nem egy coecum-tumoros beteg így csak hónapokkal vagy évekkkel később kerül felfedezésre.)

Az eszköz kihúzásának sebessége

Az eszköz kifelé húzásakor történik maga a vizsgálat. Ennek idejétől nagymértékben függ az, hogy az esetlegesen jelen levő adenomatosus képletek hány százalékát fedezzük fel. *Barclay* szerint a vizsgálat ideje ideális esetben több mint 6 perc. Azon vizsgálók, akik 6 percnél hosszabb ideig vizsgáldták, szignifikánsan nagyobb százalékban találtak bármilyen tumort szemben azokkal, akiknél 6 percnél rövidebb ideig tartott a vizsgálat.

Technikai újítások

Néhány újítás – pl. az eszköz változtatható merevsége, az eszköz végére húzott átlátszó 'sapka' – javíthatja a coecum intubációs rátáját.

Asszisztens/orvos végezte vizsgálatok között nem tudtak minőségi különbséget kimutatni.

Több újabb eljárás, pl. a kromoendoszkópia, a nagyító endoszkópia, a konfokális lézermikroszkópia javítja az adenomák és a korai carcinomák megtalálásának esélyét. Ezek az eljárások colitis ulcerosában növelhetik a dysplasiás területek megtalálásának arányát kb. 40%-kal.

Irodalom

- **Wells CD, Heigh RI, Sharma VK és mtsai:** Comparison of morning versus afternoon cecal intubation rates. *BMC Gastroenterol* 2007; **7**: 19.
- **Harewood GC, Petersen BT, Ott BJ:** Prospective Assessment of the impact of feedback on colonoscopy performance. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **24(2)**: 313-318.
- **Simmons DT, Harewood GC, Baron TH, Petersen BT, Wang KK, Boyd-Enders F, Ott BJ:** Impact of endoscopist withdrawal speed on polyp yield: implications for optimal colonoscopy withdrawal time. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006; **24(6)**: 965-971.
- **Shah HA, Lawrence F, Paszat LF:** Factors associated with incomplete colonoscopy: a population-based study. *Gastroenterology* 2007; **132**: 2297-2303.
- **Aslina F, Uradomo L, Steele A és mtsai:** Quality assessment of colonoscopic cecal intubation: an analysis of 6 years of continuous practice at a university hospital. *Am J Gastroenterol* 2006; **101(4)**: 732-734.
- **Bauerfeind P:** Colon tumors and colonoscopy. *Endoscopy* 2001; **33(11)**: 949-960.

ÁLTALÁNOS ÉRZÉSTELENÍTÉS ÉS AZ ENDOSZKÓPIA

Dr. Müllner Katalin

Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Összefoglalás

Az endoszkópos vizsgálatok során gyakran alkalmaznak szedatív és analgetikus hatású gyógyszereket. A szedáció növeli a betegek együttműködését, segítve ezzel a vizsgálatok elvégzését és a biztonságos befejezést. Hátránya azonban a szedációnak, hogy növeli a vizsgálat időtartamát, költségét és szövődményekkel is járhat. Szedatív gyógyszeres előkészítés alkalmazására felső panendoszkópia, kolonoszkópia, és endoszkópos retrográd cholangio-pancreatographia során egyaránt sor kerülhet. A szedáció egyes formái mellett az összefoglalás áttekinti az endoszkópos premedikáció során alkalmazott gyógyszereket, elsősorban a hazánkban alkalmazott gyakorlat bemutatásával.

Bevezetés

A szedáció és analgézia mértéke alapján egy folyamos skála határozható meg, amely az anxiolysistól/minimális szedációtól az általános anesztéziáig terjed. A legtöbb szedáció mellett végzett endoszkópos vizsgálat mérsékelt szedáció (éber tudati állapotú szedálás) mellett történik. A szedáció ezen fokánál a beteg képes arra, hogy enyhe stimulusra (verbális és taktilis ingerek nyomán) megfelelő válaszokat adjon. A beteg a vizsgálat ideje alatt a légzésre, a testhelyzet-változtatásra vonatkozó felszólításoknak eleget tud tenni, a vizsgálat közben együttműködik. Mindeközben a légzési és a keringési működés változatlanul megtartott. Mély szedáció során a beteg csupán erőteljesebb stimulusok, fájdalominger hatására ad választ, néha légzéstartogatás válik szükségessé. Általános anesztézia kapcsán a beteg ébreszthetetlen még fájdalomingerre is. Légzéstartogatás szükséges általában, befolyásolja a kardiovaszkuláris működést.

E skála folytonos, az alkalmazott premedikációtól, ill. azok dózisától függően a szedáció egyes fokai egymás között átjárhatók. Endoszkópos beavatkozás a szedáció valamennyi felsorolt formájánál végezhető az enyhe szedációtól az általános anesztéziáig. A szedáció foka egy adott endoszkópos vizsgálat során is folyamatosan változhat. A mérsékelt/éber tudati szedálásnál általában megfelelő az endoszkópiák során a fájdalom kontrollja, anxiolysis és amnézia egyidejű biztosítása mellett. Éber tudati állapotú szedatív és fájdalomcsillapító hatás biztosítására a hazai gyakorlatban elsősorban benzodiazepint (diazepamot, midazolamot) és opioidot (meperidint), vagy a kettő kombinációját alkalmazzuk.

A propofol, amelyet általában mély szedáció eléréséhez használnak, szintén alkalmazható endoszkópiák során.

Az endoszkópos vizsgálat teljes ideje alatt a munkacsoportnak képesnek kell lennie arra, hogy a szedáció és analgézia különböző fokait felismerje, és közbeavatkozzon, amikor a beteg válaszképessége csökken, vagy a spontán légzést, ill. kardiovaszkuláris működést előnytelen mértékben befolyásolja az alkalmazott gyógyszer. Alapszabály, hogy a szedatív vegyületeket a dózist fokozatosan növelve kell adagolni, hogy biztonságos, de a beteg számára elviselhető, sikeres beavatkozás történjen.

A szedációval és analgéziával összefüggő szövődmények közé tartozhatnak: aspiráció, túlzott mértékű szedáció, hipoventilláció, vasovagalis epizódok, légúti elzáródás, szív- és érrendszeri szövődmények. Az emésztőrendszeri endoszkópia során számos olyan tényező állhat elő, amely révén a szedatív premedikáció alkalmazása fokozott veszéllyel járhat. A szedatív és analgetikus premedikáció kockázatát növelő tényezők közé tartozik a hemodinamikai instabilitás, amelynek nagy a kockázata szív- és érrendszeri betegeknél, az előkészítés miatti dehidráció nyomán, az emésztőrendszer disztenziója okozta vagotóniánál. A szedáció szövődményeinek kockázatát növeli továbbá az idős életkor, obesitas, terhesség, alvási apnoe, egyéb társbetegségek. E betegcsoportokban, drogfüggőknél, krónikus benzodiazepin-abusznál, alkoholistáknál, ill. szedatív hatású gyógyszereket szedő betegeknél az endoszkópos vizsgálatok alatt a megszokottnál is gondosabb obszerváció, az alkalmazott premedikáció dózisának csökkentése szükséges. A mellékhatások, szövődmények jelentős része a társbetegségek, ill. alkalmazott gyógyszeres kezelés ismeretében, gondos monitorozással megelőzhető.

Intravénás szedatív premedikáció feltételei

Az endoszkópos vizsgálatra történő előkészületek részeként szükséges a beteg általános állapotának felmérése, fizikális vizsgálata, anamnézis felvétele, társbetegségek és gyógyszerallergiák felderítése, a részletes betegtájékoztató, beleértve a vizsgálattal járó kockázatról, alternatív vizsgálati módszerekről, és a lehetséges szövődményekről. A felvilágosítást követően beleegyezési nyilatkozat aláírása szükséges.

A kardiopulmonáris status felmérése lényeges az alkalmazott szedatív kezelés várható mellékhatásainak kivédésében. Egyéb szedatív hatású gyógyszerek szedése, rendszeres alkoholfogyasztás az anamnézisben

fokozott elővigyázatosságra, gyógyszer-interakciók lehetőségére figyelmeztet.

Az intravénás szedatív premedikáció előfeltételei közé tartoznak a következők: folyamatos vénabiztosítás, benzodiazepin- és opioid-antagonista gyógyszerek, légutak biztosításához szükséges eszközök, oxigén és szívó csatlakozási lehetőség, pulzoximetria, vérnyomás, és pulzus monitorozása, reanimációban jártas endoszkópos személyzet és felszerelés. A készenléti táska közvetlen elérhetőségét biztosítani kell a következő parenterális gyógyszerekkel: kortikoszteroid, adrenalin, lidokain, antihisztamin, flumazenil, naloxon.

A gyakorlat számára elérhető benzodiazepin- (flumazenil), ill. opioid-antagonista (naloxon) vegyületekkel kapcsolatban lényeges farmakokinetikai tulajdonság az agonistákhoz képest rövidebb hatástartam. Alkalmazásukat követően is a betegek gondos megfigyelése szükséges szedáció, illetve légzésdepresszió hatás visszatérésének irányában, fel kell készülni ismételt adagolásukra is. Ha alkalmazásuk szükségessé válik, ez egyben a vizsgálat megszakítását és befejezését jelenti. A kompetitív benzodiazepin-antagonista flumazenil iv. adásával 30–60 másodpercen belül felfüggeszhető a midazolam vagy a diazepam hatása. Minden benzodiazepinnel végzett gyógyszeres előkészítés esetén készenlétben kell állnia, és légzésdepresszióra utaló tünet esetén azonnal be kell adni. Kezdő adagként 0,2 mg ajánlható, további 0,1 mg/perc adható 2 mg dózissig. A kompetitív opioid-antagonista naloxon iv. adásával szintén gyorsan felfüggeszhető az opioidok okozta légzésdepresszió. A kezdő dózis 0,2–0,4 mg, amely szükség esetén 2 percenként ismételt 10 mg-ig. Mivel a hatástartama rövid (30 perc), gyakran válik szükségessé ismételt adagolása.

A betegeknél az endoszkópia kapcsán a megfigyelés, ha éber tudati állapotú szedálást alkalmaznak, a vizsgálat megkezdése előtt, a vizsgálat alatt és a beavatkozást követően is egyaránt szükséges. Az emésztőrendszer vizsgálatakor, szedált betegnél a standard monitorozás részeként a pulzusnak, a vérnyomásnak, a légzésszámnak, a légutak szabad átjárhatóságának, az oxigénszaturációnak és a tudatállapotnak a folyamatos megfigyelése szükséges. Az oxigén alkalmazása mérsékli az oxigénszaturáció csökkenését endoszkópos vizsgálatok folyamán, amelynek elsősorban nagy kockázatú, tüdő- vagy szívbetegségben szenvedő betegek vizsgálata során lehet jelentősége.

Az endoszkópos vizsgálat befejeztével a betegek mellékhatások, szövödmények irányában történő obszervációja szükséges. A megfigyelést követően akkor bocsátható el a beteg az endoszkópiáról, ha a vitális jelek stabilak, és az ébrenlét megfelelő mértékét visszanyerte. A beteget egyúttal a lehetséges szövödményekre utaló tünetekről is tájékoztatnunk kell, illetve arról, hogy azok jelentkezésekor milyen esetben szükséges visszatérnie a vizsgáló intézménybe.

Szedatívumok és analgetikumok

Ideálisnak az a szedatívum tekinthető, amelynél gyors a hatáskezdet, rövid a féléletidő és így rövid a hatás-tartam is, kevés mellékhatással járó, kiszámítható a szedatív hatás, amely a vizsgálaton részt vevő beteget nyugodttá teszi, fájdalmat nem érez, és így az együttműködése is megfelelő. A szedatív hatású vegyületeket mindig csökkent kiindulási dózist követően, fokozatos dóziszöveléssel célszerű alkalmazni, a kívánt hatás eléréséig. Az endoszkópos vizsgálatok során alkalmazott szedatívum kiválasztása függ a vizsgálatot végzőktől, de leginkább benzodiazepineket használnak monoterápiában vagy pedig opioiddal kombinálva.

A benzodiazepinek anxiolysis, szedáció, valamint átmeneti és retrográd amnézia előidézésére képesek, de nincs analgetikus hatásuk. A leggyakrabban használt benzodiazepinek közé a midazolam és a diazepam tartoznak. Bár hatékonyság szempontjából hasonlóak, az endoszkópiát végző orvosok többsége a midazolamot előnyben részesíti a hatás gyors kialakulása, a rövid hatástartam és az erőteljes amnesztikus hatás miatt.

Az opioidok közül az endoszkópia során a leggyakrabban használt meperidin és fentanyl analgészia és szedáció együttes kialakítására képes. Fentanyl esetében gyorsan kialakul a rövid ideig tartó hatás, és meperidinnel összevetve ritkábban fordul elő a mellékhatások között hányás. A leggyakoribb mellékhatásaik közül a légzésdepresszió emelhető ki, amelynek veszélye a dózis növekedésétől, az alkalmazás módjától függően nőhet. A gyógyszeres előkészítéshez fájdalomcsillapításra önállóan vagy a benzodiazepinnekkel együtt alkalmazhatók. A beteg vizsgálati toleranciáját is növeli, ha a szedációt analgésziával kombináljuk. A kifejezetten fájdalmas beavatkozások (nyelöcsőtágítás, -stentelés, PEG) esetén opioid fájdalomcsillapító adása általában nem nélkülözhető.

A benzodiazepinek és az opioid-agonisták kombinált alkalmazása gyakran használt mérsékelt, ill. mély szedáció előidézésére. A potenciózott szedatív hatás miatt azonban fokozott a légzésdepresszió és kardiális mellékhatások veszélye. Kombinált alkalmazásukkor érvényesülő szinergizmus miatt mindkét gyógyszer-csoportból kisebb dózis szükséges, mint önálló alkalmazáskor. Idősebb betegen, légúti társbetegség esetén a légzésdepresszió veszélye miatt kerülni kell a kombinált alkalmazást. A két szer közül először az opioid beadása javasolt. Ezt 2–3 perces várakozás után követheti a benzodiazepines szedálás a kívánt hatás eléréséig.

Az anesztetikus hatású vegyületek között endoszkópos vizsgálatok során alkalmazásra kerülhet néhány inhalációs anesztetikum (enfluran, isofluran, sevofluran) és propofol. Míg az inhalációs anesztetikumokat napjainkban ilyen céllal ritkán használják, a propofolt egyre gyakrabban alkalmazzák endoszkópos vizsgálatokhoz.

Diazepam

Intravénásan régóta alkalmazott szedatívum az endoszkópos vizsgálatok gyógyszeres előkészítésében. Hátránya a hosszú felezési ideje, emiatt még a következő napon is érvényesülhet hatása. Aktív metabolitjainak következtében 6–8 órával a diazepam beadását követően a szedatív hatás újra fokozódhat, bifázisos jelleggel. Anamnéziát okozó hatása mérsékelt, de esetenként elhúzódó lehet. A diazepamot lassan (2–3 perc alatt) kell beadnunk, egyénileg adagolandó a kellő hatás kialakulásáig. Az átlagos dózis 5–10 mg. Különös óvatosság, a dózis csökkentése ajánlott idősekben és légzőszervi betegség esetén, míg alkoholistákon 20–30 mg is szükséges lehet a szedáció eléréséhez. Benzodiazepin-tolerancia kialakulása esetén alig van hatása.

Midazolam

Vízoldékony, rövid hatású benzodiazepin, amely az endoszkópos vizsgálatok gyógyszeres előkészítésében egyre inkább kiszorítja a diazepamot. Adását követően 2–5 perc múlva már kifejti hatását, felezési ideje 1–2 óra. Nincs aktív metabolitja, a szervezetből gyorsan kiürül. A diazepammal összevetve kifejezettebb az amnéziát kiváltó hatása, kevesebb az intravénás adagolásnál fellépő szövődmény. Néha paradox hatásként agitáció, nyugtalanság léphet fel. Ennek ismerete azért lényeges, mert ha válaszként a dózis növelését alkalmazzuk, könnyen túlادagolás, apnoe jöhet létre. Ellenjavallt myasthenia gravisban, zárt zugú glaucomában szenvedő betegekben. Az Oddi-sphincterben manometria során mért nyomást enyhe, de szignifikáns mértékben csökkenti. Szokásos adagja 5–10 mg iv., idősekben, máj-, vese-, ill. szívelégtelenség esetén 2,5 mg is elegendő lehet. Ambuláns vizsgálat esetén a beteg legkorábban az injekció után 2–3 óra múlva bocsátható el, kísérel. 12 órán belül járművezetés, alkohol fogyasztása nem ajánlott. Benzodiazepin-túlادagolás (légzési elégtelenség) esetén flumazenil adandó.

Meperidin/pethidin

Magyarországon az opioidok közül a pethidin/meperidin használata terjedt el, iv. 25–100 mg adható vizsgálat előtt. Szintetikus opioid, amely egyaránt szedatív és analgetikus hatású. Midazolammal együtt alkalmazva a szedatív hatásuk szinergisztikus. Mellékhatásai közül a legjelentősebbek: hányinger, hányás, szájszárazság, tachycardia, hypotonia, légzésdepresszió, szédülés. Iv. adagolás nyomán a hatáskezdet 2–4 perc múlva észlelhető, az analgetikus hatás 2–4 órán át tart.

Fentanyl

A fentanyl szintetikus opioid, amelynek analgéziás hatása erőteljesebb. Kifejezettebb légzésdepressziót okozó hatása miatt azonban a rutin gyógyszeres előkészítés

céljára a pethidin biztonságosabb. Intravénás injekciót követően az analgetikus hatás csúcsát 1–2 perc múlva éri el, 30–60 percig tart. Kezdő dózisként 50–100 µg adható, amely máj- vagy vesekárosodás, ill. tüdőbetegség esetén csökkentendő. Asthma, illetve myasthenia gravis esetén ellenjavallt. Túlادagolásakor az opioidreceptor-antagonista naloxon adható, amely mind a szedatív, mind pedig a légzésdepressziót okozó hatásokat felfüggeszti.

Propofol

A propofol rövid hatású, általános anesztetikum, amely kisebb dózisban éber tudati állapotú szedálásra is alkalmas. Szedatohipnotikus hatása mellett kifejezett amnéziát okoz, mérsékelt analgetikus potenciállal. Az endoszkópos vizsgálatok premedikációjában egyre gyakrabban alkalmazott szer rövid hatástartama miatt. Előnye a benzodiazepinokkal szemben az extrém rövid hatáskezdet (30–60 sec) és a rövid féléletidő (2–8 perc) miatt a hatás gyors megszűnése. E farmakokinetikai tulajdonságai miatt adagolása jól kézben tartható. Alkalmazása folyamatos iv. infúzióval (0,5–1 mg/kg iv. 1–5 percen át; fenntartó dózis: 1,5–3 mg/kg/h), vagy bolusokban történhet (20–40 mg telítő dózis után 10 mg-os bolusokban ismételve, a beteg által jelzett fájdalom esetén). Viszonylag keskeny terápiás hatástartomány miatt alkalmazásakor pulzoximetriás és vérnyomás-monitorizálás kötelező. Főbb mellékhatásai (légzésdepresszió, vérnyomásesés, bradycardia) miatt alkalmazásához külön, aneszteziológiában jártas személyzet szükséges, akik gyakorlottak a propofol használata mellett a lélegeztetésben, a betegek monitorozásában is. Alkalmazásakor tremor, fokozott izomtónus, csuklás léphet fel, ill. ritkán hypertonia, súlyos aritmia, bronchospasmus vagy laryngospasmus követheti adását. Hátránya, hogy nincs antidótuma. Légzésdepresszió esetén oxigénadagolással egybekötve mesterséges lélegeztetést kell végezni.

Az endoszkópos premedikációban széles körű elterjedését akadályozza, hogy alkalmazása a midazolammal összevetve drágább. További költségnövelő tényező, hogy mivel általános anesztetikum, csak aneszteziológiában jártas vagy alkalmazására képzett személy adhatja be, ennek azonban a feltételei gyakran hiányoznak.

Következtetések

Az endoszkópos premedikáció javallatát, az alkalmazott gyógyszereket, az alkalmazás módját egyénileg, az adott betegről, az endoszkópos vizsgálat vagy beavatkozás jellegétől, várható időtartamától függően kell mérlegelnünk. Figyelembe kell vennünk az életkort, a kardiorespiratorikus állapotot, a máj- és veseműködést, továbbá a gyógyszeres interakciók lehetőségét is. Ambuláns vizsgálat esetén a gyógyszerhatás időtartamát és a hazaszállítás feltételeit is szem előtt kell tartani.

Bár a rövidebb diagnosztikus vizsgálatok (oesophago-gastroduodenoscopia, szigmoideoszkópia) premedi-

káció nélkül is elvégezhető, sok esetben a zavartalan vizsgálati feltételek csak gyógyszeres előkészítéssel biztosíthatók. A negatív vizsgálati élmény megelőzése megfelelő premedikációval különösen fontos azon betegek esetében, akiknél ismételt endoszkópos ellenőrzések szükségesek. A megfelelő gyógyszeres előkészítés a látott kép pontosabb értékelését, az endoszkópos beavatkozások sikerességét, a vizsgálati idő rövidülését és a vizsgálat biztonságosabbá tételét is segíti.

Irodalom

• **Faigel DO, Baron TH, Goldstein JL és mtsai:** Guidelines for the use of deep sedation and anesthesia for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; **56:** 613-617.

- **Lazzaroni M, Bianchi Porro G:** Preparation, premedication, and surveillance. *Endoscopy* 2005; **37:** 101-109.
- **Matthew Banks GW:** Patient Assessment, Sedation, and Monitoring. In: Gregory Ginsberg MK, Ian Norton, Christopher Gostout (ed.): *Clinical Gastrointestinal Endoscopy*. Elsevier Saunders, 2005; 87-96.
- Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002; **96:** 1004-1017.
- **Rex DK:** Review article: moderate sedation for endoscopy: sedation regimens for non-anaesthesiologists. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **24:** 163-171.
- **Robbertze R, Posner KL, Domino KB:** Closed claims review of anesthesia for procedures outside the operating room. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; **19:** 436-442.

AZ EMÉSZTŐRENDSZERI BETEGSÉGEK ENDOSZKÓPIÁJÁNAK ÚJ MÓDSZEREI

Dr. Madácsy László

Fejér Megyei Szent György Kórház, I. Belgyógyászat, Székesfehérvár

A jelen összefoglalóban az endoszkópos diagnosztikának és terápiának az elmúlt 1-2 évben végbement fejlődését szeretném bemutatni. Diagnosztikai szempontból egyrészt olyan új képképzési technikák jelentek meg, melyek segítségével a kis kiterjedésű, ún. korai daganatos elváltozások könnyebben megtalálhatók és neoplasticus jellegük nagy biztonsággal azonosítható, másrészt ezen technikák alkalmat adnak az ún. optikai biopszia kivitelezésére, melynek alkalmazásával a szövettani találati biztonság jelentősen emelhető. A diagnosztikában másik áttörés a colonkapszula megjelenése volt, mely ha beválik és az ára is mérséklődik, forradalmasíthatja a vastagbélpolypok és -daganatok szűrését. Endoszkópos terápiás szempontból ki kell emelni a korai és lapos neoplasticus tápcsatornai elváltozások új endoszkópos ablációs kezelési lehetőségeit, így a mucosectomiát és az endoszkópos submucosus dissectiót, valamint olyan szintén a sebészet határát érintő beavatkozásokat, mint a pancreas-necrosis és abscessus endoszkópos drenázs és necrotomia és a természetes testnyílásokon át végrehajtott endoszkópos sebészet (NOTES).

Diagnosztika

Az Olympus által fejlesztett NBI (narrow band imaging) technika képképzés során olyan speciális szín-szűrőket alkalmaz, melyek a vörös, zöld és kék alapszíneknek csak egy keskeny spektrumát használják, melyek közül a kék szín (415 nm) relatív részarányát megnövelték. Mivel az utóbbi megfelel a hemoglobin

abszorpciós csúcsának, ilyen módon az NBI képképzéssel a szöveti microvasculatura és a superficiális mucosa struktúrája kiemelhető. Nagyító endoszkópiával kombinálva az eljárás a kromoendoszkópiához hasonló értékű képi analízisre alkalmas egyetlen gombnyomásra, az utóbbihoz szükséges nehézkes és főként időigényes festési eljárások nélkül. *Machida és mtsai* (*Endoscopy* 2004) hasonlították össze először az NBI-t, a kromoendoszkópiát és a hagyományos kolonoszkópiát 34 polypus esetében. Az NBI és a kromoendoszkópia 100%-os specificitással és 75%-os szenzitivitással hasonló értékű volt, szemben a hagyományos kolonoszkópia 83% és 44%-os teljesítményével. *East és mtsai* (*GIE* 2007) 33 polypus esetében hasonlították össze a nagyító endoszkópiával kombinált NBI-t és a kromoendoszkópiát. Megállapították, hogy az NBI mind a microvasculatura, mind pedig az ún. pit pattern (Kudo felszíni mintázat) tekintetében felvette a versenyt a kromoendoszkópiával, de az NBI-vel látott mintázatok nem teljesen egyeznek az eredeti Kudo-klasszifikációval, így ez utóbbi módosítására szükség lenne. Ugyanezen munkacsoport 62 Linch-szindrómás (HNPCC) beteg NBI-vizsgálatáról számolt be (*Gut* 2007), melynek során a jobb colonszalmon a polyptalálai arány 25-ről 46-ra nőtt az NBI alkalmazásával. Ez utóbbinak kissé ellentmond egy nagy RCT, melyben *Adler és mtsai* (*Gut* 2007) 401 szűrő kolonoszkópián átesett betegen hasonlította az NBI-t a hagyományos kolonoszkópiához, és nem talált szignifikáns polyptalálai javulást az NBI alkalmazásával.

Az optikai koherencia tomográfia (OCT) képalkotási technikája a nagy frekvenciájú ultrahanghoz hasonló, csak infravörös fényt alkalmaz hanghullámok helyett. Az eljárás az EUS lehetőségeihez képest 10-szeres nagyítással képes a mucosa-submucosa felszíni struktúráját ábrázolni, így a technika finomításával és egyszerűsítésével feltehetően a jövőben kiterjedten alkalmazhatóvá válik intramukozális carcinomák endoszkópos eltávolítása előtti staging vizsgálatokban. Jelenleg az OCT-szondát az endoszkóp munkacsatornáján keresztül lehet a célterületre vezetni, ahol radiális, lineáris és transzverzális síkokban történhet képalkotás. Az OCT-t többek között az IBD differenciáldiagnosztikájában (Shen B. Clin. Gastro. Hepatol. 2004), a colitis ulcerosa gyulladáshoz aktivitásának meghatározásában (Familiari L, AJG, 2006), valamint a hyperplasticus és adenomatosus polypus elkülönítésében (Pfau PR, GIE 2003) kísérelték meg alkalmazni.

A konfokális lézermikroszkópia asztali változata régóta létezik, azonban endoszkópra szerelt változata forradalmi fejlesztésnek számít. Az eljárás igen nagy felbontású nagyított képeket készít a felszíni szubcelluláris struktúrákról, melyhez a visszaverődő fényen kívül a szöveti autofluoreszcenciát használja ki. Ilyen módon a konfokális mikroszkópia alkalmazásával valós idejű, *in vivo*, háromdimenziós szövettani képek állíthatók elő az endoszkópia közben talált elváltozásokról. A kezdeti natív vizsgálatokat mostanában fluoreszcens kontrasztanyag adásával egészítették ki, ami nagyban javította a képek minőségét. *Kiesslich és mtsai* (Gastroenterology 2004) a kolorektális polypusokban a dysplasia és carcinoma detektálására az eljárást igen hatékonyan találták (99%-os pontosság), legutóbbi közleményükben pedig colitis ulcerosás betegek kolonoszkópos ellenőrzése kapcsán a neoplasiatalalati arány a konfokális mikroszkópia alkalmazásával 4,75-szeresre nőtt (Gastroenterology 2007). *Yoshida és mtsai* (GIE 2007) *ex vivo* polypectomiás anyagban egy új típusú endoszkópos konfokális lézermikroszkópot alkalmazva (685 nm hullámhossz, nem igényel kontrasztanyagot) sikeresen azonosították a polypusok dysplasiás, illetve malignus területeit, melyet később a szövettan is megerősített, ezzel bizonyítékot szolgáltatva az ún. optikai biopszia jövőbeli *in vivo* megvalósíthatóságának.

A felsoroltak mellett elterjedőben vannak olyan spektroszkópián alapuló endoszkópos eljárások, mint az autofluoreszcens endoszkópia vagy az elastic scattering spektroszkópia, melyek a neoplastikus szövet magasabb autofluoreszcens aktivitását kihasználva elősegíthetik a korai daganatos elváltozások endoszkópos felismerését (Matsumoto T, Inflamm. Bowel Dis. 2007 és Dhar A, GIE 2006).

A kapszulás endoszkópia vastagbélre is alkalmas változatának (ún. PillCam Colon kapszula) az első kontrollált klinikai eredményeiről *Schoofs és mtsai* Belgiumból, *Eliakim és mtsai* pedig Izraelből számoltak be először az Endoscopy hasábjain 2006-ban. Az előbbi közleményben 41, míg az utóbbiban 91 beteg kolo-

noszkópiával mint arany standard metodikával történő összehasonlító vizsgálatáról számoltak be prospektív módon. Az ún. szignifikáns polypok (>6 mm-es, vagy több mint 3 polyp bármilyen méretben) kimutatásában a kapszulás endoszkópia szenzitivitása 70%, ill. 50%, specificitása 70%, ill. 83%, pozitív prediktív értéke 59%, ill. 40%, végül negatív prediktív értéke 84%, ill. 88% volt. Megjegyzendő, hogy a colon kapszulás endoszkópos vizsgálatára a beteg előkészítése mindkét közlemény leírásában kifejezetten „betegpróbáló” kétnapos tortúra, mely során a hashajtás és folyadékbevitel összesen 4 liter Colopog, 2 tabl. Motilium, és 75 ml Phospho-Soda bevitelét jelenti étkezés nélkül. Ezt követően már nem is annyira szépek a közleményben szereplő PillCam colonképek.

Endoszkópos terápia

A dysplasiás, sessilis (ún. flat) adenomák és a korai, intramukozális tápcsatornai carcinomák endoszkópos eltávolítása szelektált beteganyagban a sebészi reszekció reális alternatívája lehet. Ezzel kapcsolatban a távolkeletli szerzők mellett egyre nagyobb számban jelennek meg közlemények európai endoszkópos centrumokból is. Lényegében két endoszkópos technika: az endoszkópos mucosareszekció (EMR) és az endoszkópos szubmukozális dissectio (ESD) verseng egymással, az előzőnek relatív egyszerűsége és gyorsasága, az utóbbinak pedig széleskörű alkalmazhatósága és enblock szövettani feldolgozhatósága emelhető ki mint egyértelmű előny.

Isshii és mtsai (Endoscopy 2004) az Olympus cég új endoszkópját (Olympus GIF-2T240M) alkalmazták endoszkópos mucosareszekcióra (EMR). A műszer egyedülálló képessége, hogy két helyen hajlítható, így segítségével a korábban csak tangenciálisan látható és megközelíthető léziók szemből nézhetőek, illetve távolíthatók el. A szerzők a műszerrel 59 betegben végeztek mucosectomiát (7 cardia-, 30 corpus- és 22 antrumtumor). Az eljárásban tapasztalt szerzők pontozással értékelték az endoszkóp előnyét (1 pont a maximum és 0 pont, ha nincs előnye a hagyományos műszerrel szemben). A pontozás eredménye általában 0,7 pont volt, néhány helyen azonban ennél magasabb volt: az antrum kiszögürése: 0,8, a corpus hátsó fala 1,0, a corpus nagyögürése 1,0, a corpus kiszögürése 0,9. Nagyobb kiterjedésű tumorok esetén is jobban szerepelt az új endoszkóp.

Mönkenmüller és mtsai (Endoscopy 2004) írták le azt az egyszerű módszert, hogy submucosus terimék valódi szövettani vizsgálata úgy lehetséges, hogy előzőleg a borító mucosát tűkessel fel kell hasítani, és a mélyből kell kicsipő biopsziát végezni.

Tisztázatlan kérdés, hogy az EMR-hez alkalmazott, a nyálkahártya alá infiltrált oldatok közül melyik az ideális. *Fujishiro és mtsai* (Endoscopy 2004) állatkísérletes modellben keresték az ideális oldatot, amelynek segítségével a mucosectomia során a léziót előemelő

biztonságos folyadékpárna képezhető. Vizsgálataik szerint a megvizsgált anyagok közül a legjelentősebb és leghosszabban tartó előemelkedést a Na-hialuronát-oldat okozza. Munkájukhoz *Gastout* fűz szerkesztőségi megjegyzést, aki személy szerint a hidroxipropilmetilcellulózt alkalmazza. Az oldat megválasztásában egyébként hangsúlyozza azt a fontos szerepet, hogy a metilcellulóz olcsóbb, tárolása egyszerűbb és könnyebben beszerezhető. Kétségtelenül az oldat denzitásának növelése javítja a tartósságát, de fokozza viszkozitását és nehezebbé teszi befecskendezhetőségét. *Lee és mtsai* (GIE 2004) EMR-hez aláinfiltrálás céljából fibrinogén-oldatot alkalmaztak – sikerrel.

Rösch és mtsai (Endoscopy 2004) 37 betegükön végeztek EMR-t mucosaleziók vagy submucosus tumorok miatt – kis kerámiagömb segítségével szigetelt hegyű tűkessel (IT knife). Az eredeti cél, azaz az egyetlen darabban történő eltávolítás a mucosaleziók 25 és a submucosus leziók 36%-ában sikerült. Súlyos szövődmény nem volt, de enyhe igen: 1 betegben minor perforáció, amelyet konzervatíván kezeltek, egy súlyos fájdalom, három újabb beavatkozást igénylő vérzés és egy aspiráció.

Matsuda és mtsai. (GIE 2004) EMR-t követő nagy perforációs nyílás zárását az endoloop és clip technika kombinálásával oldották meg. Kétsatornás endoszkópot alkalmaztak, az egyiket átvezették és kinyitották az endoloop műanyag szálból készített hurokrészét, mintegy a nyílás köré helyezve. A másik csatornán klipet vezettek át és az endoloopot a nyílás két ellenkező oldalán a nyálkahártyához rögzítették. A hurok zárása összezárt a nyílást is, amelyet újabb klipekkel tovább zártak.

Hurlstone és mtsai (Endoscopy 2006) Angliából 76 kolorektális lezió (sessilis adenoma és korai kolorektális carcinoma) endoszkópos mucosectomiával történő eltávolításáról számoltak be, melyhez lift-and-cut technikát és az ún. flex kést alkalmaztak. Technikailag az elválto-

zások 96%-át sikerült endoszkóposan eltávolítani, melyhez a colonban retroflektált gasztroszkópot használtak. A betegek 5%-ában észleltek szövődményt, mely poszt-reszekciós ileusból (?) és hasi fájdalomról állt.

Fujishiro és mtsai Japánból az endoszkópos submukozális dissectiók anyagukról számoltak be az Endoscopy-ban 2006-ban. Összesen 35 rectum-neoplasziás beteget kezeltek, melyek mindegyike 2 cm-nél nagyobb, sessilis, szövettanilag intraepiteliális carcinoma volt (5 esetben a submucosa infiltrációjával). Komplet R0 reszekció az esetek 88,6%-ában volt lehetséges. Szövődményként a betegek 5,5%-ában konzervatív kezelésre gyógyuló perforációt észleltek, ezzel szemben számottevő posztprocedurális vérzés nem volt, hála a beavatkozás alatti aktív vérzéscsillapító eljárásoknak.

Szintén Japán és szintén Tokiói munkacsoport, *Uraoka és mtsai* a Gut hasábjain 2006-ban tematikus összefoglaló közleményben taglalja az endoszkópos mucosareszekció (EMR) indikációit 511 esetük szövettani feldolgozása kapcsán. Eredményeik szerint a submucosainvázio gyakoribb a 2 cm-nél nagyobb, körülírt, 1 cm-nél nagyobb noduláris jelleggel bíró vagy bemélyedt, hegesedő elváltozásoknál. Természetesen a kromoendoszkópiával megjelenített mintázat (pit-pattern) is fontos szempont.

Seewald és mtsai subphrenicus abscessus gyomorba történő drenázsáról és Dormia-kosaras necrosctomiájáról számoltak be két betegben (Endoscopy 2006). A beavatkozást endoszonográfiás célzással végezték. Szövődmény nem volt.

Összefoglalva, az utóbbi években mind az endoszkópos diagnosztika, mind pedig az endoszkópos terápia olyan változásokon ment át, melyek elméleti és különösképpen pedig a gyakorlati követése az endoszkópos és gasztroenterológus szakembereknek egyre nagyobb kihívást és feladatot jelent. Reméljük, az előadás hatékony segítséget nyújt ebben, lehetőséget biztosítva a gyakorlati szempontok és kérdések megbeszélésére is.

A LAPAROSZKÓPOS SEBÉSZET EREDMÉNYEI

Dr. Langer Róbert

Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

A laparoszkópia viharos gyorsaságú elterjedése a sebészet történetében csak a narkózis felfedezéséhez hasonlítható. A pesti egyetem professzora, *Balassa János* lóháton érkezett januárban a La Manche csatornához, hogy az októberben Bostonban először nyilvánosan sikeresen alkalmazott szert, az étert megszerezhesse és februárban Pesten már éternarkózisban operálhasson. Ugyanígy terjedt az 1990-es évek elején a laparoszkó-

pos cholecystectomy is országhatárokon keresztül, és gyakorlatilag elsöpörte a hagyományos cholecystectomiát mint primeren választandó műtétet. Mire prospektív, randomizált összehasonlító klinikai vizsgálatra sor kerülhetett volna, már nem lehetett kivitelezni a vizsgálatot. Az úgynevezett minimál invazív technika robbanásszerűen hódított.

A narkózis felfedezése után, 1882-ben *Carl Langenbuch* végzi az első nyitott cholecystectomiát, és megfogalmazza, hogy nem csak a köveket, hanem azoknak képződési helyét, az epehólyagot is el kell távolítani. 1902-ben Drezdában *Georg Kelling* végzett kutyákon laparoszkópiát,¹ majd az első emberen végzett, dokumentált laparoszkópiát *Hans Christian Jacobaeus* 1910-ben diagnosztikus céllal hajtotta végre.² Ekkor a legnagyobb probléma a fényforrás volt, hiszen ún. hideg fény még nem állt rendelkezésre. A magyar *Veress János* szintén letette névjegyét az általa kifejlesztett tű révén, amivel ma is a pneumoperitoneumot létrehozzuk.³ A technika további fejlődése tette aztán lehetővé több mint 100 évvel az első nyitott cholecystectomia után, hogy az első laparoszkópos epehólyag-eltávolításra sor kerülhessen: *Erich Mühe* 1985-ben végezte az első sikeres laparoszkópos cholecystectomiát, újmagyar nevén LC-t.⁴ 1986-ban a Német Sebész Társaság nagygyűlésén ismertette a technikát, és ebben az évben már 94 esetet operált különösebb visszhang nélkül. *Philippe Mouret* 1987-ben végzett műtéje szerepel azonban számos irodalmi hivatkozásban azóta is, ugyanis ő Párizsban *Duboisnak* mutatta be technikáját, és ezt követően Európában *Dubois, Perissat, Cuschieri, Nathanson*⁵ és az Egyesült Államokban *McKernan, Saye, Reddick* és *Olsen*⁶ finomítottak a részleteken, hogy aztán páratlan gyorsasággal indulhasson diadalútjára az új technika. Az 1988-as néhány laparoszkópos cholecystectomia 1993-ra már félmillióra növekedett az Egyesült Államokban. Hazánkban *Ihász és mtsai* tekintették át az első közel 14000 eset tanulságait.⁷ Noha endoszkópos technika korábban is ismert volt a gasztroenterológiában, az urológiában, sőt laparoszkópia a nőgyógyászatban is, de az LC elterjedése forradalmasította a minimál invazív eljárásokat világszerte. Ezt követően szinte minden hasi sebészeti műtétnél alkalmaztak már laparoszkópiát és elterjedt a torakoszkópia, az artroszkópia továbbá az intravazális-intraluminális alkalmazások, adott esetben ezek hagyományos műtéti technikákkal történő kombinációja is.

A hagyományos nyitott sebészeti eljárásokkal szemben számos előnye van a laparoszkópiának, illetve a noninvazív eljárásoknak. A konvencionális technika esetén a nagy feltárás nagy műtéti traumát jelent, a posztoperatív fájdalom nagyrészt a seb nagyságától függ. Káros a hosszú ideig nyitott testüreg a párolgás, száradás miatt, ugyanígy nő az intraoperatív fertőzés lehetősége is. A posztoperatív összenövések a korai szakban ileust okozhatnak, vagy később egy esetleges reoperációkor jelenthetnek gondot. A nagy sebnél a fertőzésveszély és a posztoperatív sérv kialakulása is reális rizikótényező. Mindezek a laparoszkópia esetén jóval kisebb kockázattal jelennek meg.

Viszont a laparoszkópia sem mentes a hátrányoktól, hiszen eleve korlátozott a kényesség és mozgáskorlátok és a merev eszközök által. A sebész keze távol van a műtéti területtől, hiányzik a taktilis inger, nem érez ellenállást és a tremor is felerősödik a hosszú eszközök

miatt. Az új, kétdimenziós kép értékelésének elsajátítása hosszú tanulási időt vesz igénybe, ergonómiaiilag is hátrányos a laparoszkópos műtét a kényszertartások miatt.⁸ Igen költségigényes maga a beavatkozás, melyet csak részben kompenzál a rövidebb kórházi tartózkodási idő és rövidebb rehabilitáció, melyet legtöbbször képtelenség beszámítani az összköltségbe. Új szövődémspektrum jelent meg, hiszen a hasfalban, a trokárók bevezetési helyén kialakult vérzések, sérvek és fertőzések, esetleg biliáris vagy enterokután fistulák, illetve maguk a trokárók által okozott sérülések, az eszközök okozta hő-sérülések vagy mechanikai sérülések és a beavatkozás közben letört műszerdarabkák, klippek, tűk, epekövek, szövetdarabok, vérömlenyek a hasüregben mind potenciális újabb szövődémspektrumok, esetleg konverziót tesznek szükségessé. A pneumoperitoneum létrehozása az intra- és perioperatív időszak új szemléletét tette szükségessé a kardiopulmonális szövődémspektrumok, a veseelégtelenség, a hypothermia, de a vénás thrombosis vagy a nagyobb véna sérülésekor okozható légembólia és a szubkután emphysema vonatkozásában is.

Mindezen hátrányok azonban, úgy tűnik, messze felülmúlják az előnyöket és ezért terjedhetett el a minimál invazív technika az elmúlt másfél évtizedben. Mára kikristályosodott, hogy epeműtéteknél, mellékveseműtéteknél, rekeszsérv- és antirefluxműtéteknél ez az elsődlegesen választandó megoldás. Inguinális sérv és appendectomia szintén széles körben elterjedt indikációt képviselnek. Bizonyos gyomor-bél műtétek, májműtétek, pancreasműtétek, nephrectomia és a splenectomia bizonyos esetekben, valamint az elhízás elleni műtétek szintén kitűnő indikációt képezhetnek. Lehetséges választás pl. Tenckhoff-katéter beültetése is laparoszkóppal. Nem ilyen egyértelmű azonban továbbra sem az indikáció a nyak minimál invazív beavatkozásainál, a nagy májműtéteknél⁹ és az onkológiai indikáció esetén.¹⁰ A diagnosztikus laparoszkópia, valamint a hibrid megoldások, mint a „hand-assisted” műtétek minden bizonnyal nagyobb biztonságot adnak egy potenciálisan veszélyesebb beavatkozásnak. Ma a paternalisztikus gyógyászat elmúltával sokszor a beteg kényszeríti ki a laparoszkópos megoldást a vélt kozmetikai előny érdekében, és nemcsak a sebész döntése, hogy hagyományos vagy laparoszkópos műtétet választ. Azonban etikai kérdés, hogy azért, mert a technikai fejlődés lehetővé teszi egy beavatkozás elvégzését, akkor feltétlenül azon a módon kell-e elvégezni, vagy a bevált hagyományos és biztonságos eljárással. Etikai kérdésekre sosincs egyértelmű válasz, nyilván megfelelő garanciákkal és biztonsági intézkedésekkel el lehet végezni bármely beavatkozást, de a beteget fel kell világosítani a veszélyekről és a konverzió lehetőségéről.

A technikai fejlődés azonban nem állt meg a laparoszkópiánál, mert a 21. század elejére elérhetővé vált egy még szofisztikáltabb technika, a robotok segítségével végezhető műtéti beavatkozás. Ez egy merőben új lehetőség, amikor a műtőasztal mellett nem áll sebész,

hanem egy székben ülve, komputer által vezérelt karokkal végez távműtétet.

Karel Capek cseh író, a robot szó megalkotója és az ismert sci-fi író, Isaac Asimov alkotta meg a robottörvényeket: a robot az embernek engedelmeskedik, inaktívulódik, ha ártana, embert nem bánthat, és legfőbb elve a humanitás.¹¹ A gyógyítást segítő eszközök sorában a fenti elvekkel egyezően az első ilyen készülék a Puma 560, mely később PROBOT™ néven vált ismertté és 3D ultrahangos feje révén megkönnyítette a transurethralis prostatareszekciót 1988-tól. Ezt követte a ROBODOC™, mellyel cementmentes csípőízületi pótlásokat végeztek. 1994-ben került sor az első hasi műtétekre is ebben a kategóriában: az AESOP™ (Automated Endoscopic System for Optimal Positioning) akusztikus parancsok alapján dolgozott.¹² 1998-ban mutatták be a ZEUS™ rendszert, mely valódi mikrosebészeti beavatkozásokat tett lehetővé, pl. coronaria bypass műtétet.¹³ A vezető piaci robot mára a da Vinci™ rendszer lett, melyet 1998 óta alkalmaznak. Mind a da Vinci™, mind a ZEUS™ úgynevezett „master-slave” robot, vagyis három robotkar működik a komputervezérelt, video-asszisztált konzoltól fizikailag távol. A ZEUS™ használatához 3D szemüveg szükséges, a da Vinci™ ezt kettős fényforrással és speciális chipekkel ellátott kamerával oldja meg. A mozgásszabadságot a szimulációs karok a kart, könyököt és csuklót utánzó 7 szabadságfokban imitálják és révükön a tremor is kiküszöbölhető. A sebész egy ergonomiailag kényelmes helyzetben, monitorfelületen dolgozik, mely hosszabb beavatkozásokhoz is ideális körülményeket jelent. Továbbra sem megoldott azonban a taktilis inger hiánya. Ezek a szofisztikált rendszerek sem képesek pótolni a közvetlen tapintás élményét, de nyilván ez a kihívás is csak idő kérdése, hogy megoldódjon.

Az elmúlt évek egyik legszenzációsabb műtétje az a 2001 szeptemberében ZEUS™ rendszerrel történő beavatkozás volt, melynek során Jacques Marescaux francia sebész New Yorkból nagy sebességű kapcsolatot (ATM) segítségével cholecystectomiát végzett egy Strasbourgban műtőasztalon fekvő betegnél.¹⁴ A megelőző állatkísérletek igazolták, hogy a beavatkozás biztonságosan elvégezhető a 14000 km-es távolság ellenére is.

Azóta számos alkalmazási területe akadt a robot-asszisztált sebészeti beavatkozásoknak, és igazolást nyert, hogy biztonságosan alkalmazható a sebészet széles indikációs körében.¹⁵

A robot-asszisztált sebészetnek természetesen szintén megvannak a hátrányai, elsősorban a jelenleg igen magas költségek, melyek egyértelműen korlátozzák elterjedését. De nem elhanyagolható szempont a műtétek időtartama sem, mert bár maga a beavatkozás a rutin megszerzését követően nyilvánvalóan nem fog sokban különbözni a nyitott műtéttől, de a speciális műtéti előkészítés igen időigényes lehet. Igaz, hogy a sebésznek elvileg be sem kell mosakodnia, de a betegnél mégis kell legyen egy team a robotkarok bevezetésére

és konverzió esetén a hagyományos műtéti befejezésre. A készülékhez kapcsolódó speciális számítógépes technika és egyéb eszközök a laparoszkópiához hasonlóan messze túlmutatnak a rutin eljárásokhoz szükséges felszereléseken, és speciális felkészültséget igényelnek. Ezért sem várható gyors térhódítás a közeljövőben.

Újabb innováció a hegmentes sebészet, melynek során pl. a gyomron, illetve hüvelyen keresztül végeznek beavatkozásokat, mint pl. appendectomiát vagy cholecystectomiát.¹⁶

A laparoszkópia és a robotsebészet jelentősége azonban az innovatív kutatásban és az ezt tükröző irodalmi hivatkozásokon lemérhető: több mint 40000 cikk foglalkozik laparoszkópos sebészettel, csak az összefoglaló közlemények száma 5000 feletti. De már a robotsebészet medline-os címszavát is közel 2000 közlemény jegyzi 2007 decemberében. A modern sebészeti szakorvosképzésben is messzemenően figyelembe kell venni a fent említett változásokat ahhoz, hogy korszerű és biztonságos ellátást tudjunk a kor színvonalán biztosítani.

Irodalom

1. **Kelling G:** Über Ösophagoskopie, Gastroskopie und Koloskopie. Münch Med Wochenschr 1910; **57:** 2090.
2. **Jacobaeus HC:** Kurze Übersicht über meine Erfahrungen mit der Laparo-thorakoskopie. Münch Med Wochenschr 1911; **58:** 2017.
3. **Veress J:** Instrument zur Ausführung von Brust oder Bauchpunktionen und Pneumothoraxbehandlung. Dtsch Med Wochenschr 1938; **64:** 1480.
4. **Mühe E:** Laparoskopische Cholezystektomie-Spätergebnisse. Langenbecks Arch Chir 1991; **Suppl:** 416.
5. **Cuschieri A, Dubois F, Mouiel J és mtsai:** The European experience with laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg 1991; **165:** 450.
6. **Gadacz TR:** U.S. experience with laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg 1993; **165:** 450.
7. **Ihász M, Hung CM, Regöly-Mérei J, Fazekas T, Bátorfi J, Bálint A, Záborszky A, Pósfai G:** Complications of laparoscopic cholecystectomy in Hungary: a multicentre study of 13,833 patients. Eur J Surg 1997; **163:** 267.
8. **Dent TL:** Training, credentialing and evaluation in laparoscopic surgery. Surg Clin North Am 1992; **72:** 1003.
9. **Dagher I, Proske JM, Carloni A, Richa H, Tranchart H, Franco D:** Laparoscopic liver resection: results for 70 patients. Surg Endosc 2007; **21:** 619.
10. **Cirotto WC, Schwartzman A, Golub RW:** Abdominal wall recurrence after laparoscopic colectomy for colon cancer. Surgery 1994; **116:** 842.
11. **Lunca S, Bouras G, Stanescu AC:** Gastrointestinal robot-assisted surgery. A current perspective. Rom J Gastroenterol 2005; **14:** 385.
12. **Kavoussi LR, Moore RG, Adams JB, Partin AW:** Comparison of robotic versus human laparoscopic camera control. J Urol 1995; **154:** 2134.

13. Reichenspurner H, Damiano RJ, Mack M, Boehm DH, Gulbins H, Detter C, Meiser B, Ellgass R, Reichart B: Use of the voice-controlled and computer-assisted surgical system ZEUS for endoscopic coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **118**: 11.
14. Marescaux J, Leroy J, Rubino F, Smith M, Vix M, Simone M, Mutter D: Transcontinental robot-assisted remote telesurgery: feasibility and potential applications. *Ann Surg* 2002; **235**: 487.
15. Marescaux J, Rubino F: Robot-assisted remote surgery: technological advances, potential complications, and solutions. *Surg Technol Int* 2004; **12**: 23.
16. Marescaux J, Dallemagne B, Perretta S, Wattiez A, Mutter D, Coumaros D: Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. *Arch Surg* 2007; **142**: 823.

JAVALLATON TÚLI GYÓGYSZERRENDELÉS

Eggenhofer Judit

Országos Gyógyszerészeti Intézet, Budapest

A javallat vagy pontosabban a terápiás javallat az az indikáció, amelyet centralizált törzskönyvezési eljárás esetén a Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség, az EMEA (European Medicines Agency), nemzeti eljárás esetén pedig a nemzeti hatóságok elfogadnak. Ez a hivatalos indikáció, amelynek megfogalmazása az adott gyógyszerkészítmény alkalmazási előírása, angol nevén – amit igen gyakran használunk magyar szövegekben is – az SPC (Summary of Product Characteristics) 4.1. pontjában található.

Honnan ered, mi a forrása ennek a szövegnek?

A gyógyszerkifejlesztés hosszú, szerteágazó, a leendő készítmény hatásosságát és relatív ártalmatlanságát kutató és szerencsés esetben igazoló folyamata alatt kristályosodik ki az a terápiás terület, az az indikáció, amelyik később a gyógyszer hivatalos terápiás javallata lesz.

Ma már követelmény, hogy ezt a javallatot egyértelműen támasszák alá az elvégzett nem-klinikai és klinikai vizsgálatok eredményei, divatosabb kifejezéssel feleljen meg az evidence based medicine elvárásainak.

A vizsgálatokkal igazolt javallat az az indikáció, amelyben az orvos az adott gyógyszert betegeinek jogszerűen rendelheti.

Fogalmazhatunk úgy is, hogy ez a javallaton inneni gyógyszerrendelés.

De mit jelent a javallaton túli gyógyszerrendelés?

Egy-egy hatóanyag nemcsak a hivatalos indikációjában hordozhat terápiás hatást, hanem számos esetben, számos körülmény során jelentkezhet új hatás.

Néhány példa erre:

- a „hivatalos” indikációban való alkalmazás során találkozhatunk addig nem ismert terápiás hatással, vagy
- a hatóanyag hatásmechanizmusából adódóan merül fel új indikáció lehetősége,

vagy

- újabb kutatások eredményeznek új terápiás területet,

és még az is előfordulhat, hogy

- bár a gyógyszer törzskönyvezését megelőző vizsgálatok már igazoltak egy-egy hatást, de a gyógyszer-cég ezen indikációban nem hozta forgalomba készítményét.

Az itt felsoroltakból adódó értékes adatok számos esetben fontos terápiás lehetőséget hordozhatnak, számos esetben terápiásan nem vagy csak kevéssé befolyásolható kórképekben jelenthetnek sikert, tehát meg kell teremteni annak lehetőségét, hogy felhasználásra kerülhessenek.

Hogyan „menthetők meg”, hogyan használhatók fel ezek a megfigyelések, kutatási eredmények?

A javallaton túli gyógyszerrendelés, vagy ismertebb nevén az off-label-use hosszú időn át hazánkban nem volt jogszabállyal szabályozott.

Ha az orvos betegének egy adott gyógyszert nem elfogadott indikációban akart rendelni, akkor a gyógyítás szabadsága fogalom volt segítségére.

Előfordult, hogy akkor nem volt más teendője, mint a célzott indikáció szakirodalmának felkutatása (csak zárójelben említem meg, hogy igen ritkán egy-egy eset-tanulmány is elegendő volt).

Ezután a talált adatokat mint érvanyagot levele mellékleteként az Országos Gyógyszerészeti Intézetnek (OGYI) el kellett juttatnia. Levelében tájékoztatta az Intézetet azon szándékáról, hogy mely betegének melyik gyógyszert milyen javallaton túli indikációban akarja rendelni.

Ha a csatolt érvanyag a hatásosságot kellően alátámasztotta, akkor az OGYI – nem engedélyezte! –, hanem tudomásul vette az orvos szándékát, és ebben az

esetben a gyógyszert rendelő orvos saját felelősségére alkalmazhatta az off-label-use-t.

Nem vitatható, hogy nagy felelősség volt mind az orvos, mind az egészségügyi hatóság részére az indikáción túli gyógyszerrendelés.

Ha csak arra gondolunk, hogy az elfogadott terápiás javallat mögött hány és hány nem-klinikai és klinikai vizsgálat áll, akkor egyértelmű, hogy a néhány irodalmi hivatkozás nem lehetett a vizsgálatokkal azonos erejű bizonyíték.

Nem is maradhatott ez a terület jogi szabályozás nélkül.

A gyógyszerek rendelésére vonatkozó szabályokat az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről szóló 2005. évi XCV. törvény (továbbiakban: Gy.T.) és a gyógyszerek rendeléséről szóló 44/2004.(IV.28.) ESzCsM rendelet tartalmazza.

A hazai jogi előírásokban a főszabály szerint az orvos a szokásos receptírás során jogszerűen kizárólag olyan gyógyszert rendelhet, amely

- Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik

és

- az adott indikáció a gyógyszer Magyarországon hatályos alkalmazási előírásában szerepel.

A jogi szabályozás tehát kettős, és ez a kettős feltétel egyidejűleg és kötelezően érvényes.

A jogi háttérrel nem rendelkező, „csak” szakmai szabályok alapján nem lehet jogszerűen gyógyszert rendelni.

Azonban ez a szigorú és kötelező főszabály is átléphető, mivel lehetőség van arra, hogy a főszabályon túl, de jogszerűen kerüljön gyógyszer alkalmazásra.

Milyen körülmények és feltételek teszik lehetővé azt, hogy sor kerülhessen – természetesen jogszerűen – indikáción túli gyógyszerrendelésre?

A Gy.T. ezekre az esetekre háromféle szabályt ad.

Az első szabály arra az esetre szól, ha a kérdéses gyógyszer adott indikációját a nálunk érvényes alkalmazási előírás nem tartalmazza, de egy másik EGT-megállapodásban részes államban (EU-tagállamok, Izland, Lichtenstein, Norvégia) tartalmazza.

Ide sorolható az az eset is, ha csak az EGT-n kívüli ún. harmadik államban szerepel a gyógyszer kérdéses indikációja, de nem szerepel sem hazánkban, sem más EGT-megállapodásban szereplő államban. Ez a szabály tehát akkor érvényes, ha az adott gyógyszer a világ bármely, az EGT-n kívüli államában rendelkezik a kérdéses indikációval.

A második szabály akkor alkalmazható, ha a gyógyszer hivatalos alkalmazási előírásában sehol a világon nem szerepel a kérdéses indikáció.

Ebben az esetben a jog két elvi lehetőséget nyújt.

Lehetőséget ad az OGYI számára, hogy különös méltánylást érdemlő betegellátási érdekből kivételes forgalomba hozatali engedélyt adjon ki.

Ennek feltétele, hogy a kérdéses gyógyszer minősége és összetétele ismert legyen. Érdekes módon elegendő a hatáosságának csupán valószínűsítése. Nem szükséges bizonyítottsága.

A másik idevonatkozó lehetőség, hogy ugyancsak az OGYI a minőségileg megfelelő és a már rendelkezésre álló vizsgálatok eredményei alapján kedvező előny/kockázat aránnyal bíró készítményre, a gyártó kérelmére legfeljebb 1 évi időtartamra ideiglenes forgalomba hozatali engedélyt adjon ki. A kérelmezőnek a jogszabályban előírt rendszerességgel az OGYI-nak jelentést kell tennie.

Ha a fentiekben felsorolt és ismertetett lehetőségek nem biztosítják a gyógyszernek az adott indikációban történő legális rendelését, akkor – és ez a harmadik szabály – az egyetlen járható út a klinikai vizsgálat végzése.

Nem szabad megfeledkezni arról, hogy Magyarországon az érvényes jogszabályokban leírtak szerint a főszabály az indikáción túli gyógyszeralkalmazást tiltja.

Érdekes módon javallaton túli rendelésnek azonban valójában csak az a gyógyszerrendelés minősül, amikor a választott gyógyszer a kérdéses indikációban sehol a világon nincs engedélyezve.

Ebben az esetben a klinikai vizsgálat az egyetlen jogszerű megoldás. A jogi szabályozás megfogalmazása szerint, ha ilyen körülmény csak egyetlen beteg esetében is teszi szükségessé az indikáción túli gyógyszerrendelést, akkor is a klinikai vizsgálat a választandó megoldás.

És akár egyetlen beteg, akár több beteg esetében szükséges a klinikai vizsgálat elvégzése, természetesen akkor is a klinikai vizsgálatokra vonatkozó hazai jogszabályokban foglaltak a követendőek. Ennek értelmében a klinikai vizsgálat elvégzéséhez az ETT Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottságának (ETT-KFEB) pozitív szakmai-etikai véleménye és az OGYI engedélye szükséges.

A jogszabály nem-kereskedelmi klinikai vizsgálatok kezdeményezésére akkor is ad lehetőséget, ha a klinikai vizsgálatot javallaton túli gyógyszeralkalmazás teszi szükségessé. E vizsgálatok mögött nem áll szponzoroként anyagi háttérrel biztosító és széleskörű dokumentációt adó gyógyszer cég, ezért ennek engedélyezési eljárása is egyszerűbb.

Akár a tágabb, akár a szűkebb felfogás szerint ítéljük meg a javallaton túli gyógyszerrendelés mikéntjét, mindegyik esetre érvényes, hogy csak az OGYI hozzájárulásával, engedélyével történhet meg a gyógyszer alkalmazása. Az OGYI szerepét, az OGYI engedélyéhez szükséges teendőket a törvény részletesen tárgyalja.

Számtalan hazai és szakirodalmi példa ismert arra vonatkozóan, amikor egy gyógyszer cég termékének hatáosságát egy el nem fogadott javallatban klinikai vizsgálatban kívánta igazolni, távlati terveként akár indikációbővítési céllal is. Természetesen egy, kisszámú beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálat, legyen az bár kiemelkedően sikeres, nem elegendő a javallat hi-

vatalossá tételéhez, de mindenképpen kedvező rajtot jelenthet ahhoz.

Ez a jogszerű út. De mi történik akkor, ha valaki jogszerűtlen útra téved? Melyek a szabálytalan gyógyszeralkalmazás szankciói?

A szankciók 3 jogi kategóriába sorolhatók. Ezek a magánjogi, a közigazgatási és a büntetőjogi szankciók.

Magánjogi szankcióként a betegnek lehetősége van, hogy jogellenes gyógyszeralkalmazás esetén az orvossal vagy az egészségügyi szolgáltatóval szemben polgári jogi kártérítési igényrel forduljon.

Az ÁNTSZ működéséről szóló törvény és több más rendelet foglalja magába a jogellenes gyógyszerrendelés közigazgatási szankciót. Ennek megfelelően a szakmai felügyeleti szervek hatásköre igen széles, az ellenőrzéstől egészen a működési engedély visszavonásáig terjed.

Büntetőjogi szankcióként szóba kerülhet a foglalkozás körében elkövetett veszélyeztetés, az emberen végezhető kutatás szabályainak megszegése és az egészségügyi önrendelkezési jog megsértése.

Súlyos következmények, súlyos szankciók! Érdemes tehát a jogszerű utat választani.

Az elmúlt időszak e témára – már nem a szankciókra, mint témára, hanem a gyógyszerrendelésre – vonatkozó eseménye az érvényben lévő rendelet módosítása. A

tervezetként ismert módosított rendeletből elsősorban a javallaton túli gyógyszerrendelés engedélyezési eljárásnak változása emelendő ki. Az új rendelet nagyobb jogkört ad az OGYI-nak az engedélyezés menetében, megtartva a szakmai jóváhagyások szükségességét, például szakmai kollégiumok részéről.

A módosítás még csak tervezet formájában ismert. Bár a jog malmai is lassan őrölnék, mégis remélhető, hogy a jövő év elején már az új eljárás végleges változata kerülhet ismertetésre.

Felhasznált irodalom

- **Eggenhofer Judit:** Off label gyógyszerrendelés. A Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája, Budapest, 2007. június 15-16.
- **Ilku Livia, Vizi János:** Indikáción túli gyógyszerrendelés. Gyógyszereink 2006; **56/4-5:** 147-154.
- 2005. évi XCV. törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról.
- 44/2004.(IV.28.) ESzCsM rendelet az emberi felhasználásra kerülő gyógy-szerek rendeléséről és kiadásáról.
- 35/2005.(VIII.26.) EüM rendelet az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról.

A *HELICOBACTER PYLORI* ERADIKÁCIÓJA 2008

Dr. Rác István

Petz Aladár Megyei Oktatókórház, I. Belgyógyászat-Gasztroenterológia, Győr

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) felfedezése – egyesek szerint újrafelfedezése – óta 25 év telt el. A három éve Nobel-díjra érdemesített ausztrál *Barry Marshall* és *Robin Warren* 1983-ban a spirális alakú Gram-negatív baktérium patogenetikai szerepét ismerték fel, majd első eredményeiket sietve publikálták a *Lancet* hasábjain.¹ Kisvártatva világossá vált, hogy a krónikus aktív gastritis kiváltása mellett a *H. pylori* a fekélybetegség egyik fontos kóroki faktora, és a baktérium kiirtása, eradikációja a betegség tartós és teljes gyógyulását is eredményezi. „Kill the bacteria – heal the disease”, azaz öld meg a baktériumot, gyógyítsd meg a betegséget, így szólt az új jelszó, amely napjainkban is érvényes.

A European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHSZ) 1987-es alapítása óta több nemzetközi konszenzusülésen igyekezett a baktériummal kapcsolatos kórtani, diagnosztikai és terápiás információkat összegezni és ajánlásokat megfogalmazni. Így került sor az 1996-ban és 2000-ben, majd legutóbb 2005-ben meg-

rendezett konszenzusülésekre, melyek a maastrichti konszenzus-jelentéssorozat néven ismertek.^{2,3} Az alábbi összefoglaló elsősorban a Maastricht III. konszenzus-jelentésből merít, hozzátéve a hazai *Helicobacter pylori* Munkacsoport által kidolgozott ajánlásokból is.^{4,5} A Magyar Gasztroenterológiai Társaság *Helicobacter pylori* Munkacsoportja 2000-ben, majd 2003-ban bocsátotta ki saját ajánlásait, legutóbb 2007-ben az MGT tihanyi nagygyűlésén a Háziiorvosi Szekció továbbképző ülésén nyílt mód a *H. pylori* kezelésének hazai lehetőségeit áttekinteni.

A *H. pylori* eradikáció indikációi. Kiket kell kezelni?

A Maastricht III. konszenzusajavaslat – néhány kiegészítéssel – lényegében megerősítette a korábbi álláspontot a kezelés javallataira vonatkozóan. Az eradikáció indikációjának megalapozottságát négy fokozatú rendszerbe (A, B, C, D) osztották a konferencia szakértői attól függően, hogy milyen szintű tudományos evidencia áll az

egyed javallatok háttérében (1a, b = randomizált, kontrollált vizsgálat, 1c = nem kontrollált vizsgálat, 2a, b = kohort vizsgálatok, 3a, b = kontrollált esettanulmányok, 4 = esettanulmányok, 5 = egyéb adatok). Mindezen túlmenően az EHPSG eradikációs kezelési ajánlásait két fő indikációs csoportba sorolta, megkülönböztetve az „erősen javasolt” és „javasolt” ajánlási szinteket is (1., 2. táblázat).

A „test and treat”, azaz „vizsgáld és kezeld a *H. pylori*” stratégiát csak 45 évnél fiatalabbakban, tartósan fennálló dyspepsiás panaszok esetén tanácsos alkalmazni.⁶ Funkcionális dyspepsiás esetekben minden 15. eradikációval kezelt betegből csak egy beteg esetén várható tartós javulás.⁷ Olyan országokban, ahol a *H. pylori* prevalencia alacsony (<20%), a „test and treat” stratégia helyett az empirikus protonpumpagátló (PPI-) kezelés az ajánlott nem fekélyes dyspepsia terápia.⁷ Refluxbetegben nem indokolt a *H. pylori* rutinszerű tesztelése, de a tartós PPI-kezelés kapcsán ajánlatos tájékozódni a *H. pylori* státuszról, pozitívítás esetén az eradikáció elvégzése is célszerű.³ A *H. pylori* és a nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) különálló, egymástól független patogenetikai faktorai a fekélyképződésnek. Tartósan NSAID-szereket szedő betegben a PPI-kezelés az eradikációs kezelésnél hatékonyabban előzi meg a vérzéses szövődeményeket.⁹ A tartósan kis dózissal aszpirinnel kezelt betegekben a sikeres *H. pylori* eradikáció önmagában is alkalmas a kiújuló fekélyvérzés megelőzésére.^{9,10}

A *H. pylori* eradikáció gyógyszerei

Az érvényes nemzetközi és hazai ajánlások továbbra is empirikus jellegű, első, második és harmadik lépcsős

kezelési kombinációkat, ún. csomagterápiát kezdeményeznek a baktérium eradikációjára.^{3,4,5}

A legelterjedtebb standard hármaskézelés PPI, clarithromycin és amoxicillin vagy metronidazol komponenseket tartalmaz. Újabb adatok szerint az egyhetesnél hosszabb, 10–14 napos kúrák hatásosabbnak bizonyultak, rutin körülmények között is elérhető a 85–95%-os eradikációs ráta.³ Az eradikációs eredményeket nagyfokban befolyásolja az egyes országokban, területeken tapasztalt antibiotikum-rezisztencia.

A standard eradikációs kezelés sikerét döntően a clarithromycin-rezisztencia előfordulása határozza meg.¹¹ Európában a primer clarithromycin-rezisztencia aránya 4–18,5% közötti, átlagosan kb. 10%-ban fordul elő.¹² Olyan országokban, melyekben 15–20% feletti a clarithromycin-rezisztencia aránya, az első lépcsős hármaskézelésben nem ajánlatos a clarithromycin komponens használata, ugyanis a kívánatosnak tekinthető 80%-os eradikációs sikerességi arány így várhatóan nem érhető el. Ha a területen a clarithromycinnel szembeni átlagrezisztencia 15–20% alatti, első lépcsős kezelésnél a PPI, clarithromycin, amoxicillin vagy metronidazol kombináció javasolt. Ha az országban vagy régióban a metronidazol rezisztencia 40% alatti, akkor az ajánlott első lépcsős eradikációs kombináció: PPI-clarithromycin-metronidazol.³

A clarithromycin-rezisztencia ellenőrzésével szemben a metronidazol-rezisztencia rutinszerű vizsgálata nem ajánlott.¹³ Ha a *H. pylori* törzs metronidazol-érzékeny, akkor a PPI-clarithromycin-metronidazol kezelés hatásosabb, mint a PPI-clarithromycin-amoxicillin kombináció (97% vs. 88%). Clarithromycin-rezisztencia esetén a PPI-clarithromycin-metronidazol kombináció jobb eradikációs esélyt nyújt, mint a PPI-clarithromy-

1. táblázat. A *H. pylori* eradikációja erősen javasolt (Maastricht II. 2000 konszenzusjelentés)

Kórkép (<i>H. pylori</i> pozitív)	Tudományos evidenciaszint	Ajánlási fokozat
Nyombél- és gyomorfekély (aktív és krónikus vagy szövődményes)	1a	A
MALToma (alacsony malignitású)	1c	A
Atrophiás gastritis	2a	B
Gyomorreszekció után	2b	B
Gyomorrákosok egyenes ági rokonai	3b	B
A beteg kívánságára	5	D

2. táblázat. A *H. pylori* eradikációja javasolt (Maastricht III. konszenzusjelentés)

Kórkép	Tudományos evidencia szint	Ajánlási fokozat
<i>H. pylori</i> pozitív, kivizsgált nem fekélyes dyspepsia	1a	A
Kivizsgálatlan, nem fekélyes dyspepsia, „test and treat”	1a	A
Tartós PPI-kezelés, <i>H. pylori</i> pozitív esetekben	2b	B
Tartós NSAID-kezelés kezdetén, <i>H. pylori</i> pozitív esetekben	1b	A

3. táblázat. *Helicobacter pylori* eradikáció céljára hatékonyan bizonyult első és második lépcsős gyógyszerkombinációk

Gyógyszerek	Kezelés időtartama
Protonpumpagátló-alapú hármas kezelés	
Amoxicillin 1000 mg × 2	Clarithromycin 500 mg × 2
PPI × 2	Metronidazol 7-14 nap
Amoxicillin 1000 mg × 2	4-500 mg × 2-3
Clarithromycin 500 mg × 2	Metronidazol 7-14 nap
Négyes kezelés	
PPI × 2	Bizmut × 4
	Tetracyclin 500 mg × 4
	Metronidazol 4-500 mg × 2-3

cin-amoxicillin kezelés (50% vs. 18%). A primer metronidazol-rezisztencia a PPI-clarithromycin-metronidazol kombináció eradikációs hatását 25%-kal csökkenti a metronidazol-érzékeny törzsekben észlelt kezelési eredményekhez képest (72% vs. 97%).¹⁴

Mindezt összegezve a Maastrich III. konszenzusajavaslat szerint a 40%-nál kisebb metronidazolrezisztencia-esély esetén az elsőként választandó eradikációs kombináció: PPI-clarithromycin-metronidazol.³

Második lépcsős kezelésként a 2 hetes, bizmuttartalmú négyes kombináció ajánlott: PPI-bizmut-tetracyclin-metronidazol. Olyan országokban, mint jelenleg hazánk is, ahol a bizmuttartalmú szer nem elérhető, második lépcsőben a PPI-amoxicillin-metronidazol kezelést célszerű végezni. Második lépcsős eradikációs kezelésnél a clarithromycin komponens kerülendő, kivéve ha a *H. pylori* törzs clarithromycin-érzékenysége bizonyított.¹⁵

A harmadik lépcsős eradikációs kezelési csomagokban újabb antibiotikum-választási lehetőségre van mód. Megkísérlelhető a fluorokinolon-, levofloxacin-, rifamycin- vagy rifabutintartalmú kombinációk adása. Speciális ajánlás a harmadik lépcsős kezelésre még nem fogalmazódott meg, mindazonáltal a *H. pylori* antibiotikum-érzékenységnél a vizsgálata a harmadik eradikációs kezelés előtt mindenképpen ajánlatos (3. táblázat).³

Irodalom

1. Marshall BJ: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis (letter). *Lancet* 1983; **i**: 1273-1275.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C és mtsai: Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16**: 167-170.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C és mtsai: Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut Online First*, 2007. [Gut doi: 10.1136/gut.2006.101634](https://doi.org/10.1136/gut.2006.101634)
4. Rác I, Bajtai A, Lonovics J, Simon L (eds.): *Helicobacter pylori*. MGT-MEDICOM. Budapest, 2000.
5. Rác I, Simon L, Tulassay Zs: A *Helicobacter pylori* fertőzés kezelésének időszerű kérdései – A Magyar Gasztroenterológiai Társaság *Helicobacter Pylori* Munkacsoport 2. Konszenzus értekezletének állásfoglalása és javaslatai. *EJGH Magyar Kiadás* 2003; **6**: 215-219.
6. Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P és mtsai: Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ* 2002; **324**: 1012-1016.
7. Maoyyedi P, Soo S, Deeks J és mtsai: Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Dyspepsia Review Group*. *BMJ* 2000; **321**: 659-664.
8. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ: Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology* 2002; **122**: 1270-1285.
9. Chan FK, Chung SC, Suen BY és mtsai: Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; **344**: 967-973.
10. Lai KC, Lam SK, Chu KM és mtsai: Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; **346**: 2033-2038.
11. Megraud F, Lamouliatte H: Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17**: 1333-1343.
12. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M és mtsai: European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; **20**: 820-823.
13. Fischbach LA, van Zanten S, Dickson J: Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20**: 1071-1082.
14. Megraud F: *H. pylori* antibiotic resistance prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; **53**: 1374-1384.
15. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC és mtsai: Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **18**: 791-797.

EMÉSZTŐRENDSZERI BETEGSÉGEK ANTIBIOTIKUS KEZELÉSE

Dr. Ludwig Endre

Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belklinika Infektológiai Tanszéki Csoport, Budapest

A gasztrointesztinális infekciók témaköre igen széles, a nyelőcső-candidiasistól kezdve a *Helicobacter pylori* infekción és Whipple-kóron keresztül a bakteriális, vírusos (calici, rota, adenovírusok) hasmenéses állapotokig számos kórkép sorolható ide. Ezek közül a terjedelem rövidege miatt csak az akut bakteriális hasmenések leggyakoribb formáival (salmonellosis, *Campylobacter jejuni* infekciók), illetve az egyre több problémát okozó *Clostridium difficile* okozta, többnyire antibiotikum-alkalmazáshoz kapcsolódó infekciók néhány speciális vonatkozásával foglalkozunk.

Salmonellosis

Az emberi megbetegedések döntő többségét Magyarországon az úgynevezett gazdaszervezethez nem adaptálódott, jelentős invazivitással rendelkező törzsek, mint *Salmonella enteritidis*, *typhimurium*, Hadar okozza. A jól ismert salmonellosis gastroenteritica egészséges immunitású betegben néhány nap alatt lezajlik, folyadék- és elektrolitpótláson kívül más kezelést nem igényel. Komolyabb problémát okozhatnak a szövődményes esetek: a felnőttek mintegy 3–8%-ában bacteriaemia alakul ki, melynek következménye metasztázis, illetve sepsis lehet. A salmonellák speciális adherenciával rendelkeznek és kötődnek az artériák falához, elsősorban a scleroticus plakkokhoz az aortában, a csonthoz (csigolyákhoz), implantátumokhoz. A bacteriaemia és szövődményei gyakrabban alakulnak ki gyermekekben, csökkent immunitású állapotok esetén (pl. tartós szteroidkezelés), diabetesben szenvedőkben, idősokban. A diagnózist a tenyésztés eredménye támasztja alá.

Antibiotikum-kezelés csak a súlyos formákban, vagy akkor szükséges, amikor a beteg alapállapota miatt veszélyeztetett: csecsemők, idősök, diabetesesek, csökkent immunitásúak (előrehaladott máj- és vesebeteg, szteroiddal, citosztatikummal kezelt stb.), aorta-aneurysmájuk van, implantátumot viselnek. A salmonellák döntő többsége érzékeny a fluorkinolonokra, amelyek alkalmazásának előnye (a béta-laktámokkal szemben), hogy nagy intracelluláris koncentrációt érnek el, ami a kórokozó eradikációja szempontjából fontosnak tűnik. Az elsőnek választandó antibiotikum felnőttekben a fluorkinolon (a legtöbb tapasztalat a ciprofloxacinnal van), gyermekekben 3. generációs kefalosporin (ceftriaxon, cefotaxim). Érzékenység esetén adható ampicillin is. Az antibiotikum-terápia időtartama általában 3–5 nap, sepsisben 10–14 nap. Egyes korábbi megfigyelések

szerint a béta-laktámok elősegíthetik hordozó állapot kialakulását.

A kórokozó hordozása az akut tünetek lezajlása után az esetek mintegy 20%-ában marad fenn, ez az arány 6 hónapon belül 1% körüli gyakoriságra csökken. A hordozó állapot antibiotikum-kezelése nem indokolt (és többnyire hasztalan).

Campylobacteriosis

A *Campylobacter* speciestek (elsősorban *C. jejuni*) okozta infekciók gyakorisága az utóbbi években jelentősen megemelkedett és ma legalább annyi vagy több infekciót okoznak, mint a salmonellák. Ubiquiter mikrobák, haszonállatok ürítik, az ember a fertőzött hús, csirke, tej, tojás fogyasztásával betegszik meg. A klinikai kép többnyire megfelel a más baktériumok által is okozott invazív enteritiseknek (hasmenés, hasi fájdalmak, láz, gyengeség).

Az akut kórkép az esetek döntő többségében spontán gyógyul, bacteriaemia ritkán alakul ki, bakteriális metasztázisok fellépése nem jellemző. Ugyanakkor HLA-B27 hisztokompatibilitási antigénnel rendelkezőkben szövődményként reaktív arthritis léphet fel, ritkán Guillain-Barré-szindróma alakul ki.

A campylobacteriosis antimikrobás kezelésének indikációját csak a súlyos esetek képviselik, illetve a csökkent immunitású betegek infekciói. Az elsőnek választandó antibiotikum makrolid származék. Az egyes derivátumok között aktivitásbeli különbség alig van, az erithromycin a többi származékhoz képest jóval több mellékhatással rendelkezik. A fluorkinolonokkal szembeni rezisztencia az elmúlt években jelentősen megemelkedett, ma 20–30% között mozog.

Clostridium difficile okozta hasmenések (antibiotikum-asszociált hasmenés)

Az antibiotikum-kezelés mellett kialakuló hasmenések problematikája egyidős az antibiotikumok alkalmazásával. Jelentős kutatómunka ennek ellenére csak az 1970-es években indult meg, amikor több közlemény is beszámolt clindamycin-, illetve ampicillin-kezelés következtében a betegek 10–20%-ában fellépő hasmenésről. A vizsgálatok kapcsán bebizonyosodott, hogy az antibiotikum-asszociált hasmenések hátterében jelentős arányban a *Clostridium difficile* áll. Megerősített epidemiológia adatok szerint az antibiotikum-asszociált

hasmenések 20–30%-a, az antibiotikum-asszociált colitisek 50–70%-a, és a pseudomembranosus colitisek több mint 90%-a a *Clostridium difficile* toxinhatásának tulajdonítható. Nem kérdéses, hogy a bakteriális eredetű nozokomiális hasmenések leggyakoribb oka.

A *Clostridium difficile* Gram-pozitív, toxintermelő obligát anaerob, spórás baktérium. A baktérium patogenitását a vegetatív forma által termelt 2 toxinnak tulajdonítják: a toxin A-nak nevezett enterotoxinnak és toxin B-nek nevezett citotoxinnak. A kettő közül az A toxiné a vezető szerep a humán patológiában, a toxin B-nek addicionális szerepe van. A toxinok hatására intesztinális hiperszkrécio, gyulladás és mucosasérülés keletkezik, ami a hasmenéssel járó hasi kórkép kialakulásához vezet, melynek leg súlyosabb manifesztációja a pseudomembranosus colitis.

A *C. difficile* környezetünkben mindenhol megtalálható és nemcsak az embert, hanem a háziállatokat is kolonizálja. Az egészséges felnőtt populáció 3–8%-a kolonizált toxigenikus *C. difficile*vel és ez az arány hospitalizált betegekben 20% körüli értékre emelkedik. A tünetmentes hordozók képezik az egyik legfontosabb fertőzőforrást. Kórházi környezetben a baktérium könnyen terjed tárgyakkal, a betegek, személyzet kezével.

A baktérium akkor válik kórokozóvá, ha toxint kezd el termelni. A normál bélflóra olyan mikromiliót biztosít, amely megakadályozza a *C. difficile* nagyarányú meglepedését és szaporodását a béltraktusban. Amennyiben a normál bélflóra, elsősorban antibiotikum-alkalmazás következtében, károsodik, egyensúlya felborul, az esetleg a szájon át bekerülő spórás forma meg tud telepedni, illetve a már ott lévő kisszámú kolonizáló baktérium szaporodni kezd és toxint termel.

A különböző antibiotikumok különböző mértékben hajlamosítanak colitisre. Az ampicillin, clindamycin, más béta-laktámok, makrolidek játszanak leginkább szerepet, újabban a fluorokinolonok predisponáló szerepére utaló közlések láttak napvilágot. Gyakorlatilag minden antibiotikum lehet kiváltó tényező, de fontos tudni, hogy nemcsak antibiotikumok, hanem citosztatikumok, mint a metothrexát, ciklofoszfamid, 5-fluorouracil, chlorambucil és az amphotericin B is lehet felelős a betegség kialakulásáért.

A jelenlegi álláspont szerint felmerül *C. difficile* infekció, ha a beteg a megelőző 2 hónapon belül kapott antibiotikumot, vagy a hasmenése a hospitalizáció 3. napja után kezdődik. Hasmenés egyetlen antibiotikum-dózis (pl. sebészi profilaxis) után is felléphet. A kórházi hasmenések leggyakoribb oka (mintegy 25%-ban), annyira, hogy hospitalizált beteg hasmenésének diagnosztikájában kóroki szerepének bizonyítása vagy kizárása

az első helyen áll (hospitalizált beteg hasmenése esetén salmonella- vagy campylobacter-, shigellatenyésztés kérése indokolatlan).

A klinikai kép az enyhe hasmenéstől a súlyos colitisig terjed. Az infekció járhat heves hasi fájdalmakkal, lázzal, leukocytosissal, és van, amikor ezek és nem a hasmenés áll az előtérben. A pseudomembranosus colitis endoszkópos diagnózis.

Az infekció diagnózisa a mindennapi rutinban a *C. difficile* A (és B) toxinjának kimutatásán alapszik, de tudni kell, hogy a tesztek szenzitivitása 60–90% között mozog. A kórokozó kitenyésztése, citotoxikus tulajdonságainak bizonyítása jobb diagnosztikus értékű, de nem mindenhol alkalmazzák a rutin diagnosztikában. A mindennapi klinikai gyakorlatban a toxinkimutatás az anamnesztikus adatokkal és klinikummal együtt többnyire biztosítja a diagnózist.

A tünetek az antibiotikum elhagyása után általában néhány napon belül eltűnnek. Súlyosabb vagy elhúzódó esetekben gyógyszeres kezelésre kényszerülünk. A kórkép kezelésében az első választandó antibiotikum a metronidazol, amely alkalmazható per os és intravénás formában egyaránt. A klinikai vizsgálatok eredményei szerint a metronidazol-kezelés (3×250–500 mg 10 napig) 95%-os gyógyulási rátával jár, relapszus 5–16%-ban várható. Amennyiben az antibiotikum-kezelés nem hagyható el, célszerű kevésbé hajlamosító antibiotikumra váltani, de a metronidazol bevezetése mindenképpen szükséges.

A másik, korábban gyakran használt antibiotikum a vancomycin, amelyet rezisztens enterococcusok szelekciójának indukálása miatt ma már első választandó gyógyszernek nem javasolnak. A vancomycin ebben az indikációban csak szájon át adva hatékony (4×125 mg – 4×500 mg per os). Jelenlegi ajánlás szerint vancomycin akkor javasolt, hogyha a kórkép metronidazolra nem reagál vagy különösen súlyos. Motilitásgátlók (loperamid) alkalmazása kontraindikált, számos közlés alapján elősegíti toxikus megacolon kialakulását.

Az antibiotikum elhagyása és a metronidazol- vagy vancomycin-kezelés többnyire eredményes, azonban mintegy 15–20%-ban rekuráló infekció alakul ki. Ennek kezelésére kialakult terápiás gyakorlat nincs, szokás a metronidazol, illetve a vancomycin ismételt alkalmazása. Újabban előtérbe kerültek a probiotikumok, elsősorban a *Lactobacillus GG*, illetve *Saccharomyces boulardii* adagolásától láttak jó eredményt.

A kórkép megelőzésében az antibiotikumok ésszerű alkalmazása és a higiénés rendszabályok betartása játszanak meghatározó szerepet.

NEM-SZTEROID GYULLADÁSGÁTLÓK (NSAID) A GASZTROENTEROLÓGUS SZEMÉVEL 2008-BAN

Dr. Nemesánszky Elemér

Szent János Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Budapest

A fájdalomcsillapítóknak, gyulladásgátlóknak NSAID-csoportja a világon a leggyakrabban alkalmazott gyógyszeret foglalja magában. Az USA-ban évente száz-húszmillió receptet állítanak ki és a patikán kívüli (OTC) forgalmazás is népszerű. A lakosság évente 8 milliárd dollárt költ NSAID-gyógyszerekre. Magyarországon évente 11 millió doboz fogy a több mint 100 különböző kiszerelést tartalmazó egyre bővülő arzenálból. Egyre növekvő a hazai OTC-forgalom is. A 65 évnél idősebb korosztály 15–20%-a, a 70 év feletti nők körülbelül 30%-a szed rendszeresen valamilyen NSAID-ot.

A NSAID gyógyszercsoport Janus-arca

A NSAID-ok hatásosan csökkentik a gyulladást, csillapítják a fájdalmat és a lázat, enyhítik az ízületi merevséget, illetve duzzanatot, csökkentik a mozgáskorlátozottságot, elősegítik az ízületi funkció fenntartását, s ilyen módon javítják az életminőséget.

A NSAID-ok a prosztaglandin-szintézist gátolják és ebből adódóan számos mellékhatás is jelentkezik.

A gasztroduodenális nyálkahártya-károsodás mértéke a submucosus petechialis vérzésektől a felszínes erózióig, fekélyekig terjedhet, de súlyos, akár életet veszélyeztető szövődmények (vérzés, perforáció) is felléphetnek. Az NSAID-ot szedő betegek körülbelül 30%-ában dyspepsiás panaszok jelentkeznek. Az endoszkópos vizsgálatokkal a krónikus NSAID-szedők 15–30%-ában peptikus fekélyek (főleg gyomorfekély), 30–50%-ában pedig gyomornyálkahártya-eróziók igazolhatók. A fekélyek jelentős része úgynevezett „néma” (silent) fekély (nem okoz tüneteket). A krónikus NSAID-szedő betegek között a felső tápcsatornai szövődmények éves gyakorisága 1,0–1,5%. Az összes tápcsatornai vérzés 30%-a hozható összefüggésbe a NSAID szedésével. A NSAID-ot szedő fekélybetegekben négy-öttször gyakoribb a vérzés, és jelentősen nő a perforáció kockázata is. A fekélybetegséggel kapcsolatos mortalitás 30%-a a NSAID-szedés következménye. Magyarországon – becsült adatok alapján – 5000–7000 NSAID-asszociált felső tápcsatornai vérzéssel számolhatunk évente, amely kb. 500–600 beteg halálát okozza.^{1,2,3}

A NSAID-ok nemcsak gasztroduodenális szövődményeket válthatnak ki, hanem a nyelőcsőben, a vékonybélben és a vastagbélben is előidézhetnek fekélyeket, perforációt, vérzést, szűkületet.

Az osteoarthritisben, illetve a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek ellátására fordított összeg egyharmadát az NSAID-ok kiváltotta mellékhatások kezelésére költik. Mindez azt jelenti, hogy az NSAID-szedés jelentős morbiditással és mortalitással jár, ami erőteljesen megnöveli egy adott egészségügyi ellátórendszer költségeit.

A gasztrointesztinális mucosalis laesio kockázatának megítélése

Mivel az NSAID-asszociált gastropathia jelentős részben tünetmentes, igen fontos a fokozott gasztrointesztinális kockázatú („high risk”) betegcsoport meghatározása. Az alacsony, illetve átlagos kockázatú betegcsoportba azok a 65 év alatti, acetilszalicilsavat nem szedő betegek tartoznak, akiknek az anamnézisében nem szerepel korábbi felső tápcsatornai esemény. Az NSAID-asszociált szövődmények szempontjából a fokozottan veszélyeztetett „high risk” csoportot és a relatív kockázatot az 1. táblázat tartalmazza. Az anamnézisben szereplő súlyos felső gasztrointesztinális fekélyes szövődmény (elsősorban a frissen lezajlott felső tápcsatornai vérzés) esetén igen nagy gasztrointesztinális kockázatról beszélünk. A kockázati tényezők feltérképezéséhez nélkülözhetetlen a részletes klinikai és gyógyszeres anamnézis ismerete.

1. táblázat. Az NSAID-asszociált fekélyes szövődmények kialakulása szempontjából nagy kockázatú betegcsoport kockázati tényezői és relatív kockázata³

Kockázati tényező	Relatív rizikó
Szövődményes fekély az anamnézisben (perforáció, vérzés)	13,5
Egyidejű többszörös NSAID-szedés	9,0
Nagyobb adagú NSAID	7,0
Antikoaguláns kezelés	6,4
Szövődménymentes fekély az anamnézisben	6,1
Kis dózisú acetilszalicilsav és NSAID együttes szedése	5,6
Idősebb (65 év feletti) életkor	5,6
Antidepresszáns (SSRI)-kezelés	3,6
Kis dózisú acetilszalicilsav-kezelés	2,6
Kortikoszteroidkezelés	2,2

A kis dózisú acetilszalicilsav szedése esetén a fő kockázati tényezők az alábbiak: 65 év feletti életkor, fekély az anamnézisben, korábbi tápcsatornai vérzés, a férfi nem, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) fertőzés, valamint az egyidejű egyéb NSAID-szedés.⁴

A NSAID-kezelés mérlegelésekor a gasztrointesztinális kockázat mellett a gyógyszerek alkalmazási előírátában fesorolt kardiovaszkuláris kockázatot is figyelembe kell venni.

A mellékhatások megelőzésének lehetőségei:

1. az anamnézis részleteinek ismerete, lehetőleg alacsony dózis és rövid alkalmazási periódus;

2. biztonságosabb gyógyszerek;

3. megfelelő gyomornyálkahártya-védelem (elsősorban protonpumpagátlók használata);

az igen nagy gasztrointesztinális kockázatú betegek esetében (lezajlott vérzés) coxib és protonpumpagátló együttes adása;

4. az anamnézisben szereplő fekély esetében a *H. pylori* fertőzés eradikációja.

Elsősorban a kardiovaszkuláris kockázata miatt a rofecoxibot (2004), a lumiracoxibot (2007) kivonták a forgalomból. A szelektív COX-2 enzimgátlók (aceclofenac, meloxicam, nimesulid, illetve celecoxib) piacra kerülését követően számos vizsgálat igazolta klinikai hatékonyságukat, előnyösebb gasztrointesztinális mellékhatás-profiljukat.

A fentieknél is ígéretesebb az etoricoxib (Arcoxia), amely Magyarországon 2007-ben került forgalomba.

Előnyös tulajdonságai:

1. Hatékonyság: a 60 mg, ill. 90 mg egyszeri dózis 24 óráig tartó hatást biztosít.

2. Kedvező mellékhatás-profil:

– A MEDAL vizsgálati program eredményei igazolták, hogy a thromboticus kardiovaszkuláris események gyakorisága az etoricoxib és a diclofenac esetében megegyezik. Nem beszélhetünk egységes, a coxibcsoportra jellemző kardiovaszkuláris mellékhatásról. A metaanalízisek arra is felhívják a figyelmet, hogy a hagyományos nem szteroid gyulladáscsökkentőknek is lehet kardiovaszkuláris mellékhatása, pl. a piroxicam alkalmazási előírátának módosítására 2007-ben került sor.

– Etoricoxib adásának nem jelenti kontraindikációját az antikoaguláns terápia, illetve az acetilszalicilsav (aszpirin)-szedés.

– Az etoricoxib az egyetlen NSAID, amelyről igazolódott, hogy kevesebb fekélyt okoz a diclofenacnál.⁵

• Súlyosabb GI kockázatú betegeknél 1,5× nagyobb PUV (perforáció, ulcus, vérzés) -kockázatcsökkenés a diclofenachoz képest:

– GI kockázat: RRR 38% (95% CI 17–55%),

– GI kockázat: RRR 26% (95% CI 5–42%),

• Jelentősen csökkenti a dyspepsia miatti gyógyszer-szedési abbahagyások gyakoriságát:

– PPI-szedőknél is: RRR 33% (95% CI 14–47%),

– Aszpirin-szedőknél is: RRR 24% (95% CI 2–41%).

• Az alsó GI szövődmények kockázata is kisebb (vs. diclofenac).

3. Kedvező ár: az etoricoxibot a gasztroenterológusok és a reumatológusok 70%-os OEP-támogatással írhatják az alábbi rendelet alapján:

8/d. Rheumatoid arthritis (BNO: M05.9, M06.9),

spondylitis ankylopoietica (BNO: M45),

súlyos nagyízületi arthrosis (BNO: M16.9, M17.9, M19.9) fennállása esetén, ha a beteg vagy 65 évnél idősebb, vagy gyomor-bél nyálkahártya-sérülés nagy kockázata áll fenn (előzetes ulcus dokumentált eseteiben, NSAID okozta gasztrointesztinális vérzés dokumentált eseteiben),

vagy tartósan szteroidot szed,

vagy vérzékenységben szenved,

vagy antikoaguláns kezelésben részesül (ide értve a szalicilátprofilaxist is).

Az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatok és kardiovaszkuláris kockázati tényezők figyelembevételével, de a kockázatok tartós fennállása esetén ismételten a reumatológus vagy gasztroenterológus szakorvos vagy javaslatuk alapján – a javaslat keltétől számított hat hónapig – a háziorvos rendelheti.

A mucosalis laesio megelőzésének lehetőségei

A legújabb Cochrane-elemzés eredményei szerint az NSAID-asszociált fekélyek gyógyszeres profilaxisa leghatékonyabban a protonpumpagátló gyógyszerek (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol) alkalmazásával érhető el. A H₂-receptor-antagonisták (H₂RA) (cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin) a protonpumpagátlókhöz képest kevésbé hatékonyak: a H₂RA-k standard dózisban csökkentik ugyan az NSAID-asszociált duodenális fekélyek incidenciáját, de a gyomorfekélyek, valamint a szövődmények arányát nem befolyásolják szignifikánsan. A prosztaglandin-analóg misoprostolnak dózisfüggő védőhatása van a gyomor- és nyombélfekélyek kialakulásával szemben, de alkalmazásának határt szabnak a mellékhatások, mint például a hasmenés, hányás, hasi görcsök.

Az igen nagy kockázatú betegcsoportban (az aktuálisan lezajlott vérzés esetén) sem a coxib, sem pedig a protonpumpagátló-védelemben alkalmazott hagyományos NSAID adása mellett sem szűnik meg az újvérzés kockázata, ezért ebben a betegcsoportban a coxib és a protonpumpagátló együttes adása indokolt.

A fekélyes szövődmények szempontjából a *H. pylori* és az NSAID-szedés független rizikótényezőknek tekinthetők, amelyek külön-külön károsítják a gyomornyálkahártyát. A Maastricht-III. konszenzuskonferencia irányelve értelmében az NSAID-kezelés előtt (az úgynevezett „NSAID-naiv” betegekben) elvégzett *H. pylori* eradikáció csökkenti a fekélyek incidenciáját, a vérzések arányát. Fekélyes anamnézis mellett vagy az egyébként is nagy kockázatú csoportban (különösen tartós NSAID-szedés alkalmazása előtt) az eradikáció javasolt.

Irodalom

1. **Nemesánszky E:** Az aszpirintől a coxibig. LAM 2005; **15(Suppl1):** S4-S8.
2. **Rác I:** A kis dózisu acetilsalicilsav-terápia gastrointestinalis veszélyei. LAM 2005; **15(Suppl1):** S21-S26.
3. **Hersényi I:** A nem szteroid gyulladáscsökkentő okozta gastropathia. A megelőzés újabb szempontjai. LAM 2007; **17(4-5):** 275-280.
4. **Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT és mtsai:** Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combination. Gut 2006; **55:** 1731-1738.
5. **Cannon Ch és mtsai:** Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme. Lancet 2006; **368:** 1771-1781.
6. **Laine L és mtsai:** Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme. Lancet 2007; **369:** 465-473.

A BIOLÓGIAI TERÁPIA ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI

Dr. Czirják László

Pécsi Tudományegyetem, Immunológiai és Reumatológiai Klinik, Pécs

A biológiai terápia igen sokféle kezelésmód összefoglaló elnevezése, ami azonban elsősorban a citokinekkal, valamint a citokineket és citokinreceptorokat gátló, biológiai eredetű szerekkel történő kezelésre vonatkozik.¹⁻⁷ A citokinek szolúbilis fehérjék, amelyek a sejtek közti kapcsolatokat szabályozzák. Hatásukat receptorokon keresztül fejtik ki, jellemző rájuk a pleiotropia és redundancia, azaz egyes citokinek többféle biológiai hatással rendelkeznek, és több citokinnek van hasonló biológiai hatása. Jellemző rájuk, hogy elsődlegesen lokális hatást fejtenek ki, de nagy koncentrációban szisztémás hatásuk is lehet. A citokinszekréció indukálható, és az egyes ágensek egymás termelődését befolyásolják. Igen bonyolult hálózatot alkotnak, ennek az a következménye, hogy egy citokin vagy citokinreceptor gátlásának hatását gyakran nehéz előre megmondani. Egy citokint többfajta sejt is termelhet, egy citokin többfajta sejtre is hatással lehet.

A biológiai terápia lényege, hogy a gyulladás egyetlen, jól meghatározott pontján (pl. egy adott citokin vagy sejtfelszíni molekula szintjén) hat. Ezáltal a sokszor igen bonyolult mechanizmusokból álló patogenetikai hálózatot egy adott ponton szakítja meg. Elsősorban citokinek/citokinreceptorok, kemokinek, sejtadhéziós, aktivációs és kostimulációs molekulák ellen irányul.¹⁻⁷ Nagyrészt monoklonális antitestek alkalmazását jelenti, de szélesebb értelemben biológiai terápiának sokféle kezelési forma tekinthető:

1. citokinek és azok receptorai elleni (elsősorban monoklonális antitest) kezelés, sejtaktiváció-gátlás;
2. rekombináns citokinterápia;

3. egyéb biológiai terápiák (vakcináció, immunológiai tolerancia kialakítása, nagy dózisu, intravénás immunoglobulin-kezelés, génterápia stb.).

Citokin/citokinreceptor antagonist terápia

A klinikai gyakorlatban legjobban a TNF-antagonisták terjedtek el. A TNF-alfa proinflammatorikus hatású. Az infliximab kimerikus anti-humán TNF-alfa antitest. Az adalimumab teljesen humanizált anti-TNF antitest, az etanercept pedig a szolúbilis citokinreceptorok közül a 75 kD-os rekombináns TNF-alfa-receptor és az IgG1 fúziójával készült protein (p75-TNF-R-IgG₁ fúziós protein). Ezek már hazánkban is forgalomban vannak. További TNF-antagonista szerek klinikai gyakorlatba való bekerülése is várható a közeljövőben. E szerek a rheumatoid arthritis kezelését drámaian javították. A TNF-antagonisták más gyulladásos ízületi megbetegedésekben, így spondylitis ankylopoeticában, arthritis sporiaticában, juvenilis idiopathiás arthritiben is igen jó hatásúak. A gyulladásos bélbetegségekben is jelentős áttörést jelent a TNF-antagonisták használata, de érdekes módon, a rheumatoid arthritisszel ellentétben, az egyes szerek hatása egymástól eltér. Újabb, „PEG-ilált” TNF-antagonisták (certolizumab) forgalomba kerülése is várható.

Az anakinra a fiziológiás IL-1-receptor-antagonista rekombináns változata. Rheumatoid arthritiben alkalmazzzák, a TNF-antagonistákhoz képest hatása kevésbé meggyőző.

A tocilizumab egy IL-6-receptor-antagonista monoklonális ellenanyag. Rheumatoid arthritisben igen biztató vizsgálatok folynak vele. Más hasonló hatású monoklonálisokkal (atlizumab) is folynak klinikai vizsgálatok, többek között Crohn-betegségben.

Biztató vizsgálatok folynak anti-IL-12 monoklonális antitesttel is, és még jó néhány más citokin/citokinreceptor elleni monoklonális antitesttel.

Sejtaktiváció-gátlók

A T-sejtek (és NK-sejtek) CD2 antigénjéhez kötődő alefacept (egy CD2 molekulához kötődő LFA-3, amely a humán immunglobulin-molekula Fc részéhez van kötve). Gátolja a CD2-LFA-3 kapcsolódást, és gátolja a T-sejt-aktivációt. Krónikus plakkos psoriasisban alkalmazzák. A T-lymphocyt-aktivációt a kostimuláció gátlása révén befolyásoló abatacept (rekombináns CTLA 4 fúziós protein) a rheumatoid arthritisben alkalmazható, indikációs területe a jövőben várhatóan tovább fog szélesedni.

A – nem anti-citokin – antitestek legtöbbször a T-sejteket vagy az antigénprezentációt veszi célba, illetve újabb kemokinek és adhézis molekulák receptorait is. Az eddigi kezdeti eredmények biztatóak. A humanizált anti-alfa4 integrin monoklonális antitest (natalizumab) például sclerosis multiplex relapszáló eseteinek kezelésére alkalmas.

Citotoxikus és blokkoló antitestek

A rituximab kiméra anti-CD20 monoklonális antitest, melyet eredetileg a B-sejtes lymphomák kezelésére alkottak, de autoimmun betegségekben is sikeresen próbálták ki. Jelentős B-sejtes cytopeniát okoz, rheumatoid arthritisben regisztrált készítmény.

A monoklonális anti-CD3 antitest (muromonab) transzplantációban alkalmazható akut graftrejekció kivédésére. Újabb hasonló szerek (visilizumab) is várhatóan bevonulnak a napi gyakorlatba, különböző klinikai indikációkban. Újabbban erre a célra kiméra, illetve humanizált anti-CD25 (IL-2-receptor) antitest (basiliximab, daclizumab), illetve toxinnal konjugált formája is rendelkezésre áll.

Az alemtuzumab a korábbi campath-1, patkány monoklonális anti-CDw52 antitest humanizált változata, non-Hodgkin-lymphomákban, illetve akut graft versus host reakcióban alkalmazzák. A zolimomab aritox (CD5 T-lymphocyt immunotoxin) egér monoklonális anti-CD5 antitest és ricin alfa-lánc konjugátuma. Elsősorban csontvelő-transzplantációban alkalmazzák.

Rekombináns citokin terápia

Több területen a klinikai rutin része. Problémát jelent az, hogy sokirányú hatásai miatt sokféle mellékhatással rendelkeznek, ami rendszerint a széleskörű alkalmazásukat több citokin esetében nehezíti. A legfontosabb terápiás lehetőségek a következők:

Növekedési faktorok. Az eritropoetin-készítményeket elsősorban a krónikus vesebetegségekhez, illetve daganatos betegségekhez társuló anaemia kezelésére alkalmazzák. A kolónia-stimuláló faktorok közül a granulocyt-macrophag kolónia-stimuláló faktor (GM-CSF) (molgramostim, sargramostim) kemoterápia okozta granulocytopeniában és csontvelő-transzplantáció során használatos leginkább. A granulocyt-kolóniastimuláló faktor (G-CSF) (filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim) legfontosabb indikációja a gyógyszer-, illetve csontvelő-toxikus (daganatgátló) kezelés okozta granulocytopenia. A milodistim (IL-3 és GM-CSF fúziós molekula), valamint az IL-11 (oprelvekin) az előbbiekhöz hasonló indikációs területű. A rekombináns humán PDGF-BB (becaplermin) krónikus diabeteses fekélyben használatos. Az AMG531 egy thrombocytastimuláló faktor, melyet jelenleg immunthrombopeniában próbálnak ki. Az EGF-fel (epidermális növekedési faktor) vizsgálatok folynak az intesztinális sejtregenerációs folyamatok fenntartására, colitis ulcerosában. A repifermint (keratinocyt növekedési faktor-2) pedig sebgyógyulás elősegítésére próbálják alkalmazni.

Interferonok. Az IFN-alfának antivirális (vírusreplikációt gátló), és sejtosztást gátló hatása van. Aktiválja a macrophagokat, az NK-sejteket, a B-lymphocytákat és még más sejteket is. Bizonyos daganatok (hajas sejt-leukaemia, krónikus granulocytás leukaemia, Kaposi-sarcoma, melanoma), illetve krónikus vírusbetegségek/vírushordozás (hepatitis B, C) kezelésére alkalmazzák – antivirális szerrel (pl. ribavirinnel) kombinálva. Az IFN-alfa antiproliferatív és sejtaktiváló hatása lényegében azonos az IFN-gammáéval. Sclerosis multiplex bizonyos formáiban adják, mérsékelt eredménnyel. A IFN-gammának elsősorban sejtaktiváló hatása van. Osteopetrosisban és a krónikus granulomás betegségben alkalmazzák.

Interleukinek. Jelenleg csak az IL-2 (aldesleukin) használatos vesedaganatban és melanomában. Klinikai vizsgálatok folynak IL-4-gyel és IL-13-mal (asthma bronchiale), IL-10-zel (gyulladásos bélbetegségek), IL-18-cal (Crohn-betegség, rheumatoid arthritis).

Egyéb biológiai terápiák

A vakcinakezelés, elsősorban a potenciálisan onkogén vírusfertőzések (papillomavírus, hepatitis C vírus) ellen jön szóba. Az immunológiai tolerancia kiváltása egyelőre kísérleti stádiumban van. A sclerosis multiplex kezelésében alkalmazott glatiramer acetát peptid struktúrája hasonlít a mielin bázikus proteinéhez, és feltételezett hatásmechanizmusa tolerancia kiváltása. A nagy adagú intravénás immunglobulin-kezelés komplex hatást fejt ki. Pótolja a hiányzó antitesteket, immunmoduláns hatású, az Fc receptorokon át befolyásolja a phagocytarendszert, gátolja az immunglobulin-termelést, és csökkenti az NK (természetes ölüsejt)-aktivitást. ITP-ben, coronaritiszel járó Kawasaki-betegségben és súlyos juvenilis dermatomyositisben sikerrel alkalmazható, de más au-

toimmun kórképekben is hatásos. A génterápia ígéretes lehet a jövőben, de rövid távon a klinikai gyakorlatba valószínűleg még nem fog bekerülni. Sokféle próbálkozás van, IBD-ben pl. plazmid IL-10 gén transzferjével folynak biztató állatkísérletes vizsgálatok.

Irodalom

1. **Czirják L:** A kötőszöveti betegségek jellegzetességei, a kezelés alapelvei. Orvostovábbképző Szemle (május - különszám) 2005; 6-9.
2. **Gergely P:** Az immunpatológiai betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek farmakológiája. In: Czirják L (szerk.): Klinikai Immunológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006; 865-875.
3. **Costner MI, Grau RH:** Update on connective tissue diseases in dermatology. Semin Cutan Med Surg 2006; 25: 207-220.
4. **Wiesendanger M, Stanevsky A, Kovsky S, Diamond B:** Novel therapeutics for systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2006; 18: 227-235.
5. **Yamamoto Furusho JK:** Innovative therapeutics for inflammatory bowel disease (review). World Gastroenterol 2007; 13: 1893-1896.
6. **Szekanecz Z, Tamási L:** A biológiai terápia lehetőségei az arthritisek és a szisztémás autoimmun betegségek kezelésében. Orvosi Hetilap 2007; 148: 69-70.
7. **Smolen J, Aletaha D, Koeller M, Weisman M, Emery P:** New therapies for treatment of rheumatoid arthritis Lancet 2007; 370: 1861-0874.

A BIOLÓGIAI KEZELÉS A KLINIKAI GYAKORLATBAN – PSORIASIS

Dr. Gyulai Rolland

Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

A pikkelysömör gyakori, ismeretlen eredetű, krónikus, változatos klinikai képet mutató, a bőrt és az ízületeket érintő gyulladásozó betegség. A kiterjedt tünetek krónikus jellege miatt a psoriasis jelentős morbiditást okoz, kezelése napjainkban sem megoldott. Az (auto)immun betegség kialakulását feltehetően a bőr veleszületett immunrendszerének eltúlzott reakciója indítja el, amit I-es típusú T-sejtek bevándorlása, aktiválódása, majd a hámsejtek abnormális proliferációja és differenciálódása követ. A folyamat hátteréül citokinek és kemokinek hálózata szolgál, krónikussá válásáért feltehetően a szabályozó T-sejtek kóros működése felelős. A közleményben a szerzők összefoglalják a pikkelysömör kezelésében alkalmazott legújabb, úgynevezett biológiai gyógyszerek hatásmechanizmusát, klinikai hatékonyságát és főbb mellékhatásait. Az elmúlt évtizedek során a psoriasis immunológiai hátterének egyre alaposabb feltárásával nemcsak a betegség kialakulására vonatkozó alapismereteink bővültek, hanem olyan új terápiás lehetőségek is a gyakorló orvos mindennapi fegyvertárába kerültek, amelyekkel minden korábbinál szelektívebben, és remélhetőleg sikeresebben lehet majd felvenni a harcot a pikkelysömör ellen.

A pikkelysömör immunpatogenetikai háttere

A jelen ismeretek alapján a pikkelysömör patogenezisét komplex folyamatnak tartjuk, melynek első lépése feltehetően a bőr veleszületett immunrendszerének túlméretezett lokális reakciója egy ismeretlen ingerrel szemben. A keratinocyták, granulocyták, NK-T sejtek és dendritikus sejtek által elindított reakcióba később kapcsolód-

nak be a citokinek és kemokinek hatására odavándorló (főként I-es típusú) T-sejtek, melyek maguk is jelentős citokin (TNF- α , γ -interferon, IL-1 α)-forrássá válnak. A psoriasisos hámsejtek fokozott proliferációval és kóros differenciálódással reagálnak a felszabaduló citokinek-re, és kialakul a jellegzetes hiperkeratotikus pikkelysömörös plakk. A tünetek krónikussá válását az immunreakciók lecsengéséért felelős szabályozó (CD4⁺CD25⁺) T-sejtek nem megfelelő működése, vagy a kiváltó ok folyamatos jelenléte magyarázhatja.

Az antipsoriaticus biológiai szerek típusai

Jelenleg az Egyesült Államokban négy biológiai gyógyszer (alefacept, efalizumab, etanercept és infliximab) regisztráltak elsődként választandó szerként a középsúlyos-súlyos pikkelysömör kezelésére. Ezzel szemben az EMEA az efalizumabot, az etanerceptet és az infliximabot mint második vonalbeli antipsoriaticus szereket jegyezte be. Az adalimumab, mely rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica kezelésére regisztrált szer, antipsoriaticus hatását jelenleg III. fázisú vizsgálatokban tesztelik. Az alefacept és az efalizumab a T-sejtek befolyásolásán keresztül fejtik ki hatásukat, míg az etanercept és az infliximab a citokintípusú terápiák csoportjába tartoznak (a tumornekrozis faktor [TNF]-alfa hatásait semlegesítik). Jelenlegi biológiai szereink szerkezetileg monoklonális antitestek vagy fúziós proteinek (a humán IgG Fc terminális régió és egy specifikus kötőhely génszintézisével előállított termékei). A monoklonális antitest típusú szerek tartalmazhatnak nem humán eredetű részeket is az IgG variabilis régi-



1. ábra. Kiterjedt, erythrodermába hajló psoriasis: kezelés előtti (A) és 12 hetes, heti 2×50 mg etanercept-kezelés utáni (B) állapot

ójában, míg a fúziós proteinek teljes mértékben emberi fehérjéből állnak.

Az antipsoriaticus biológiai szerek alkalmazása

Az első, a psoriasis kezelésére elfogadott úgynevezett biológiai gyógyszer (azaz biotechnológiai úton előállított, a biológiai folyamatokba célzottan beavatkozó szer) az alefacept (Amevive) volt. Ez a leukocita funkció-aszociált antigén (LFA)-3 és a humán immunglobulin (Ig)G Fc részének géntechnológiai fúziójával előállított protein. Az alefacept az aktivált T-sejteken lévő CD2-molekulához kapcsolódva gátolja a T-sejtek aktivációját, illetve apoptosist indukálva eliminálja a keringő memória-T-sejteket (valószínűleg ez utóbbi magyarázza az alefacept elhúzódó klinikai hatékonyságát). Jelenleg az alefacept az Európai Unióban nem törzskönyvezett a psoriasis kezelésére.

A T-sejt-funkciókat gátló új antipsoriaticus biológiai szer az efalizumab (Raptiva), egy LFA-1-ellenes monoklonális antitest. Az LFA-1:ICAM-1 interakció alapvető jelentőségű a T-sejtek bőrbe vándorlásában és

aktiválódásában, mivel a sejtek felszínén lévő LFA-1 révén a T-sejtek képesek az érfali endothelsejtek és az antigénprezentáló sejtek ICAM-1 molekuláihoz kapcsolódni. Az efalizumab igen hatékonyan csökkenti a psoriasisos bőrtüneteket (lásd 1. ábra): 12 hetes, heti 1×1 mg/tskg kezelés után a betegek 22–39%-ánál tapasztalták a tünetek kifejezett (legalább 75%-os) javulását. Az efalizumab nem befolyásolja az ízületi tüneteket arthritissal psoriaticában.

A psoriasis immunológiájában központi szerepet játszó TNF- α neutralizálásán alapul az etanercept (Enbrel) és az infliximab (Remicade) hatásmechanizmusa. Az etanercept a humán TNF-receptor két láncából és az emberi IgG Fc doménjéből géntechnológiai úton előállított fúziós protein, míg az infliximab monoklonális anti-TNF- α immunglobulin. Az etanercept adagolása hetente 2×25–50 mg szubkután injekcióban, míg az infliximabé 2, 4, majd 8 hetente történik 5 mg/kg infúzióban. Az anti-TNF szerek rendkívül hatékonyan csökkentik a pikkelysömörös tüneteket (lásd 1. ábra). Tizenkét hetes, heti 2×50 mg etanercept hatására a betegek csaknem felénél tapasztaltak legalább 75%-os



2. ábra. Generalizált guttált jellegű psoriasis: terápia előtti (A) és 12 hetes, heti 1 alkalommal 1 mg/tskg efalizumab-kezelés utáni (B) állapot

javulást. A 0., 2. és a 6. héten alkalmazott 5 mg/tskg infliximab-kezeléssel a 10. hétre a betegek 80–88%-a tapasztalta bőrtüneteinek legalább 75%-os mérséklődését. Az anti-TNF szerek rendkívül effektívek arthritis psoriaticában, illetve a pikkelysömör komplikált (pl. pustulosus) formáiban is.

A kezelés hatékonyságának ellenőrzése

Az antipsoriaticus kezelés hatékonyságának megítélésére a klinikai tünetek és az életminőség javulása nyújt alapot. Szisztémás kezeléseket esetén célszerű a 12. hétre bekövetkező PASI-értékcsökkenést meghatározni. Amennyiben ez nem éri el a kiindulási érték 50%-át, a terápiát többnyire nem érdemes folytatni, másik kezelési módot kell választani.

A biológiai terápiák mellékhatásai

A biológiai terápiák legfőbb kockázata az infekció, különösen a latens fertőzések aktiválódása, opportunistá fertőzések megjelenése. Biológiai terápiák alatt autoimmun jelenségek léphetnek fel, melyek reverzibilisek, szórványosan pedig demielinizáló jelenségeket (sclerosis multiplex rosszabbodása vagy megjelenése) észleltek, ezért ilyen esetekben a biológiai terápia nem ajánlott. TNF-gátlás alatt a súlyos pangásos szívelégtelenség rosszabbodását figyelték meg, ezért szívbetegek számára az anti-TNF kezelés ellenjavallt.

Megbeszélés

A psoriasis immunológiai hátterének pontosabb megismerése jelentősen átalakította a betegség okáról és kialakulásáról alkotott elképzeléseket. A korábban dominálón hámrendellenességnek tartott pikkelysömört ma komplex immunbetegségként képzeljük el. A patogenezis jobb megértése lehetőséget nyújtott kezelési stratégiánk racionalizálására, azaz a terápiát egyre inkább a betegség valódi képére szabhatjuk. A biotechnológia fejlődése, megteremtve a biológiai folyamatok célzott befolyásolásának lehetőségét, forradalmasította

a legtöbb immunbetegség, így a psoriasis terápiáját is. Új, specifikusan ható szerek kerültek/kerülnek a klinikus kezébe, melyek a korábnál hatékonyabban képesek a betegség tüneteinek mérséklésére, nem toxikus jellegű mellékhatások árán. Fontos feladatunk azonban a jövőben ezen új biológiai szerek valódi helyének megtalálása a pikkelysömör komplex kezelésében, a hosszú távú mellékhatások részletes feltérképezése, az alap- és klinikai kutatások részéről pedig újabb terápiás célpontok azonosítása. Remélhetőleg így a bőr immunológiai viselkedésének és a psoriasis immunpatogenezisének jobb megértéséből más gyulladásoos betegségben, pl. rheumatoid arthritisben szenvedők is profitálhatnak majd, csakúgy, mint ahogy a reumatológia fejlődése elősegítette a pikkelysömörös betegek gyógyítását.

Irodalomjegyzék

1. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, Toth D, Glazer S, Tawfik NH, Walicke P, Dummer W, Wang X, Garovoy MR, Pariser D: A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; **349**: 2004-20013.
2. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, Feldman SR, Caro I, Walicke PA, Compton PG, Gottlieb AB: Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; **52**: 425.
3. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L: A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 1304.
4. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE: Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; **366**: 1367.
5. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A: Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; **51**: 534.

TNF-ALFA-ELLENES KEZELÉS A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBE

Dr. Nagy Ferenc

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Osztály, Szeged

Tíz éve jelent meg (elsőként Crohn-betegségben) a TNF-alfa-ellenes monoklonális kiméra antitest (infliximab) a gyulladásoos bélbetegségek terápiájában. Az indukciós és a folyamatos kezelés alapvető változást hozott a

Crohn-betegség ellátásában. 2007 elején számoltak be a teljesen humán IgG1 anti-TNF-alfa (adalimumab) kezelés hatékonyságáról. Ugyanebben az évben közzéttek a humanizált, polietilén-glikolhoz kapcsolt anti-TNF Fab

monoklonális antitest fragmenttel (certolizumab) kezelt betegek eredményeit.

Fontos tudni, hogy az anti-TNF-alfa kezelésre adott terápiás válasz nem univerzális értékű. Az ACCENT vizsgálatban (infiximab), a CHARM (adalimumab) és PRECISE vizsgálatban (certolizumab) a short-term terápiás válasz arányát 58–64% között találták, vagyis nem észleltek hatást a kezelt betegek 36–42%-ában. A sikertelenség okait az inhomogén beteganyagban, a nem megfelelő időpontban alkalmazott kezelésben, a készítmények eltérő hatékonyságában látják. Az utólagos elemzések adatai azt mutatták, hogy az időben (a Crohn-betegség kezdetén) alkalmazott kezeléskor a terápiás válasz és a remissziós ráta magasabb, mint a betegség későbbi szakaszában. Hasonló oka lehet a gyermekekben észlelt jobb eredményeknek a felnőttekkel szemben. A REACH (infiximab) tanulmányban, melyben közepes és súlyos aktivitású Crohn-beteg gyermekeket kezeltek, a három kezelés után a terápiás válasz aránya a 10. héten 88%-volt.

A kezelési alternatívák közül a betegek szívesebben fogadják az otthon is alkalmazható (szubkután) injekciós formát, ez azonban nem veszélytelen az orvosi kontroll elvesztése miatt. A betegek állapotának változását nem könnyű lemérni, általános érvényű objektív módszer nem ismert. Az életminőség megítélésére használt mutatók (HRQOL, IBDQ) kedvező változását az infiximab és az adalimumab vonatkozásában több Crohn-tanulmány bizonyította: csökkent a fáradtság-érzés és a depresszió.

Fontos kérdés a kockázat-haszon mérlegelése a betegek és a kezelőorvosok megítélése alapján. Van tanulmány, melyben a betegek viszonylag nagy rizikó-vállalását találták a várható haszon reményében, más tanulmányban a betegek túlzott várakozását mutatták ki, miközben alábecsülték az infiximab mellékhatásait. A kezelőorvosok a terápiás siker reményében általában elfogadják a mellékhatásokat, és könnyebben vállalják a rizikót a multimorbid idős, mint az egyébként egészséges, fiatal betegek esetében.

A legfontosabb mellékhatások; a fokozott hajlam az infekciókra, a demielinizáció és a malignus kórképek megjelenése. A kérdés megítélését nehezíti, hogy ezek a kórképek a Crohn-betegségben alkalmazott hagyományos kezelési alternatívák mellett is megjelenhetnek. A CHARM és a GAIN (adalimumab) vizsgálatba bevont 1100 beteg adatai között, melyek 1299 betegév követési időszakot öleltek fel, mellékhatást a betegek 24,6%-ában találtak. A fontosabbak: lokális injekciós reakció (20,4%), opportunist fertőzés (2,1%), TBC (0,2%), malignus tumor (1,7% – 1 lymphoma). A mellékhatások gyakorisága érdemben nem különbözött az infiximab-kezelésben korábban megfigyeltékhez képest. A PRECISE 1 és az ezt követő PRECISE 2 (certolizumab pegol) klinikai vizsgálatokban a hatást potenciálisan csökkentő neutralizáló antitest megjelenését 6%-ban találták. A tanulmány végső értékelésekor az antitestpozitív és -negatív esetek között a terápiás válasz szempontjából

nem találtak különbséget. Az antitestpozitív betegekben viszont gyakoribb volt a virális eredetű gastroenteritis (3%) és az anaemia (5%).

Ebben az évben számoltak be az adalimumab-kezelés hatásáról fistulázó Crohn-betegségben. A CHARM tanulmányban részt vevő betegek folytathatták a kezelést kettős vak, placebo-kontrollált, klinikai III. fázisú, multicentrikus vizsgálatban a fistula terápiás válasza, illetve a gyógyulásának elbírálására, 56 héten át. A háromkarú vizsgálatban a placebo csoport mellett egy 40 mg hetente kezelt, és egy 40 mg kéthetente injekciózott betegcsoportot képeztek. Az eredményeket 6 és 12, illetve 18–24 hónapnál értékelték. Az értékelés két szempont szerint történt; fistulagyógyulás (100% záródás), illetve fistulajavulás (>50% záródás). A gyógyulás 6–12, illetve 18–24 hónapnál 50–50, illetve 56–60% volt. Javulást a 6–12 hónapoknál, valamint a 18–24 hónapnál 64–59, illetve 71–71%-ban találtak a CHARM tanulmány kezdetétől. A terápiás válasz tartós maradt a betegek kétharmadában, a gyógyult fistulás esetekben a fistula gyógyulása fenntartható volt az esetek háromnegyedében.

Az adalimumab a placebokezeltekkel szemben gyakrabban képes remisszióindukcióra azokban a felnőtt Crohn-betegekben, akik egyébként nem képesek tolerálni az infiximab-kezelést, vagy tüneteik vannak az infiximab-kezelés ellenére.

Ez évben már néhány adat ismertté vált a certolizumabmal kezelték (PRECISE 3 és PRECISE 4) tanulmányából, melyben fenntartó kezelés történt azok számára, akik a PRECISE 2 tanulmányt befejezték. A kettes tanulmány 26 hetes, kettős vak, fenntartó kezelés volt. Azon betegek részére, akiknek a kezelése sikeres volt a kettes tanulmány során (CDAI >100 pont csökkenés), a PRECISE 3, akinél pedig sikertelen maradt, a PRECISE 4 vizsgálat állt rendelkezésre. Előbbiben long-term fenntartó kezelés (400 mg sc. 4 hetente), utóbbiban elsőként reindukció (400 mg sc. 0., 2., 4. hét), majd fenntartó kezelés (400 mg sc. 4 hetente) volt a további terápia. Az aktivitás mérésére a HBI szolgált, melyet havonta határoztak meg. A PRECISE 3 vizsgálatban a remisszió aránya az 52. héten a kezelték/placebót kapó csoportok között 40,9/30 százalék volt, a 80. héten pedig 37,2/23,3 százalék. A PRECISE 4 tanulmányban az előző (PRECISE 2) vizsgálaton kezelték relapszusának reindukciója után a 4. héten 28,6%, a 24. héten 32,7%, az 52. héten 34,7% volt a remisszióráta. A placebokezeltek relapszusreindukciójának eredményei a 4. és a 24. héten 44%-os az 52. héten 36%-os remisszióráta mutattak. A szerzők az eredmények alapján alkalmasnak tartják a készítményt a Crohn-betegség fenntartó kezelésére.

Az infiximab-kezelés hatékonyságáról, költségkímélő hasznáról több közlemény számolt be. A készítmény alkalmazása csökkenti a kórházi észlelések számát, a műtéti beavatkozások szükségességét. Ebben a vonatkozásban a fenntartó kezelés hospitalizációs igénye 20,6% volt, szemben az eseti kezeléssel, melyben az igény

35,6%-nak adódott. Sebészi ellátásra a fenntartó kezelése esetén a betegek 24%-ában, az eseti kezeléssel gondozott betegek között pedig 40%-ban volt szükség. A szerzők kiemelik, hogy az infliximab fenntartó kezelése hatékony alternatíva a Crohn-betegség kezelésében.

Rövidítések

ACCENT: Crohn's disease Clinical study Evaluating infliximab in a New long term Treatment regimen; **REACH:** Randomized, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Anti-TNF Monoclonal Antibody REMICADE in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease; **CHARM:** Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance; **GAIN:** Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Nonresponders; **PRECISE:** Pegylated antibody fragment Evaluation in Crohn's disease Safety and Efficacy; **HRQOL:** Health-Related Quality Of Life, **IBDQ:** Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; **HBI:** Harvey-Bradshaw Index

Irodalom

- **Colombel JF, Rutgeerts P, Sandborn WJ és mtsai:** Adalimumab safety in Crohn's disease patients: open-label maintenance following the GAIN and CHARM trials. *Am J Gastroenterol* 2007; **102(suppl 2):** S496-497.
- **Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P és mtsai:** Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; **132:** 52-65.

- **Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR:** The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2003; **98:** 2232-2238.
- **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR és mtsai:** Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; **359:** 1541-1549.
- **Hyams J, Crandall W, Kugathasan S és mtsai:** Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; **132:** 863-873.
- **Loftus EV, Feagan BG, Colombel JF és mtsai:** Impact of adalimumab (Humira) on patient-reported outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007; **102(suppl 2):** S456.
- **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R és mtsai:** Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; **146:** 829-838.
- **Schreiber S, Panes J, Mason D, Lichtenstein G, Sandborn WJ:** Sustained efficacy and tolerability of certolizumab pegol over 18 months: data from PRECISE 2 and its extension studies (PRECISE 3 and 4). *Am J Gastroenterol* 2007; **102(suppl 2):** S471.
- **Schreiber S, Reinsich R, Colombel J és mtsai:** Early Crohn's disease shows high levels of remission to therapy with adalimumab: sub-analysis of CHARM. *Gastroenterology* 2007; **132:** A-147.
- **Thompson HC, Pesa JA, Zhao N, Han C, Rahman MI, Tang B, Dabbous O:** Maintenance therapy with infliximab reduces hospitalization and surgery in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007; **102(suppl 2):** S436.

GYEREKKORI CROHN-BETEGSÉG ÉS A BIOLÓGIAI KEZELÉS

Dr. Arató András

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekklinika, Budapest

A Crohn-betegség a gasztrointesztinális traktus krónikus, ismeretlen eredetű gyulladós megbetegedése, amely szemben a colitis ulcerosával, a gyomor-bél rendszer bármelyik szakaszán felléphet. Megjelenése általában szegmentális és a bélfal minden rétegére kiterjedhet (transzmurális). Leggyakoribb lokalizációja az alsó vékonybélszakasz és/vagy a vastagbél. A Crohn-betegség az esetek közel egyharmadában 10–19 éves kor között kezdődik. Csecsemő- és kisdedkorban igen ritkán fordul elő, de alsó korhatára nincs. Ma már a legtöbb országban a Crohn-betegség incidenciája meghaladja a colitis ulcerosát. A közelmúltban megjelent prospektív vizsgálatok is azt mutatták, hogy a gyermekkori Crohn-betegség incidenciája kétszeres volt a colitis ulcerosának.¹

Patomechanizmus

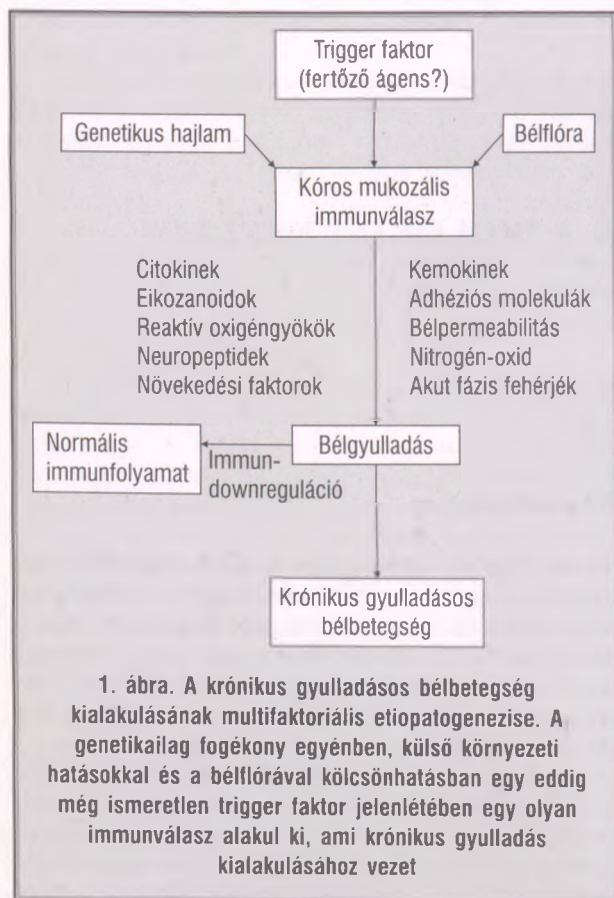
Annak ellenére, hogy a krónikus gyulladós bélbetegségek csoportjába tartozó Crohn-betegség etiológiája és patogenezise az évtizedek óta tartó széleskörű kutatások ellenére sem teljesen ismert, az mégis biztosnak mondható, hogy kiváltásában, a hajlamosító genetikai faktorokon kívül, a bél mukozális immunrendszere túlzott aktivációjának van központi szerepe.

Az eddigi kutatási eredmények alapján az tűnik a legvalószínűbbnek, hogy ebben az egyébként normális bélflórára adott inadekvátan erős immunreakcióé a főszerep. Erre utal az is, hogy a Crohn-betegségben gyakori CARD15 génmutáció következtében egy olyan

fehérjének változik meg a struktúrája, amely fontos szerepet játszik egyes baktériumkomponensek intracelluláris felismerésében. A gyulladásos bélbetegségek multifaktoriális etiopatogenezisét szemlélteti az 1. ábra.

A kórkép kialakulásában a természetes immunrendszer kóros működésének is lehet patogenetikai szerepe.² Egészségesekben a bélnyálkahártya csak igen alacsony koncentrációban expresszálja a toll-like receptor 2 (TLR2) és a TLR4 sejt felszíni receptorokat. Crohn-betegségben és colitis ulcerosában azonban expressziójuk jelentős mértékben növekszik mind a felszíni epiteliális sejtekben, mind a lamina propria mononukleáris sejteiben. Vizsgálatainkban mi is megerősítettük, hogy a TLR2 és TLR4 expressziója fokozott Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegek kóros eltérést mutató nyálkahártyájában. Egyidejűleg azonban azt is kimutattuk, hogy a gyulladást nem mutató területéről vett biopsziás mintákban a vizsgált TLR-ek expressziója megegyezett a kontrollokéval. Ez utóbbi megfigyelés inkább arra utal, hogy ezeknek a receptoroknak jelentőségük van az IBD patogenezisében, de szerepük nem elsődleges.³

A kórképre a T helper 1 típusú fokozott intesztinális immunválasz jellemző, ami permanensen fennálló gyulladásos folyamat kialakulásához vezet. A T helper 1 típusú immunválasz központi citokinje a tumornekrózis faktor-alfa (TNF-alfa), így nem meglepő, hogy ennek a



citokinnek nagy jelentősége van a Crohn-betegség patogenezisében, hiszen hatására az aktivált T-lymphocyták apoptosisa jelentős mértékben csökken, ami nagymértékben hozzájárul az immunaktiváció folyamatos fenntartásához ebben a kórképben. Crohn-betegségben a TNF-alfa expressziója jelentősen növekszik. A TNF-alfa központi patogenetikai szerepe alapján érthető, hogy a Crohn-betegség biológiai terápiájában elsősorban az anti-TNF-alfa alkalmazása merült fel. A TNF-alfa egy 26 kilodalton molekulású transzmembrán proteinből képződik, amelyből a TNF-alfa-konvertáz enzim képezi a 17 kilodaltonos biológiailag aktív citokint. A TNF-alfa szolúbilis és membránhoz kötött formában fordul elő.

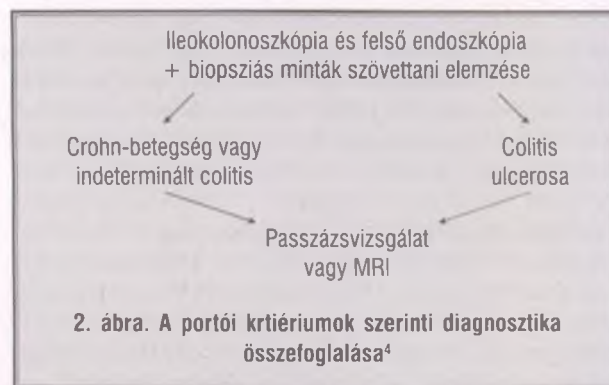
Tünetek és diagnosztika

A gyermekkori Crohn-betegség tünetei közé legtöbbször az alábbiak tartoznak:

- Hasi fájdalom, gyakran evést követően
- Növekedésbeli elmaradás
- Pubertás késése
- Véres széklet
- Fissurák, fistulák, perianális fekélyek,
- Bőrfüggelék az anus körül
- Étvágytalanság
- Rossz közérzet, fogyás, láz
- Iridocyclitis
- Erythema nodosum

Típusos Crohn-betegségre a legjellemzőbb a hasi fájdalom és a fogyás, amit rossz közérzet kísér, gyakori a láz. Előfordulhat, a legtöbbször az ileocecalis régióknak megfelelően tapintható hasi terime is, amit bélkonglomerátumok okoznak. Ilyen tünetegyüttes esetén többnyire a vékonybél, elsősorban a terminális ileum érintett. Gyermekkorban gyakrabban fordul elő, hogy a tünetek előterében kizárólag a malnutritio áll, amit az étvágytalanság és a rossz felszívódás okoz. Kiemelést érdemel, hogy sokszor csupán a növekedésbeli elmaradás és/vagy a pubertás tarda lehet a Crohn-betegség egyetlen manifesztációja, így ilyenkor erre a kórképre mindenképpen gondolni kell.

Az IBD diagnosztikájának alapelveit az ún. portói kritériumok alapján a 2. ábra foglalja össze.



Biológiai kezelés

Az infliximab kedvező terápiás hatását először felnőttekben igazolták. Ezek közül kiemelésre érdemes az ACCENT I és az ACCENT II vizsgálat, amelyekben igazolták az infliximab kedvező terápiás hatását mind a remisszió elérésében, mind annak fenntartásában.^{5,6} 2000 és 2006 között összesen 11 vizsgálatot végeztek gyermekkori Crohn-betegségben. Annak ellenére, hogy ezek egyike sem volt kontrollált vizsgálat, s nem is mindegyik volt prospektív, az esetek döntő többségében jelentős klinikai javulásról számoltak be, s többnyire a szteroidkezelés csökkenthető vagy elhagyható volt. Egyértelművé vált az is, hogy az infliximab farmakokinetikai profilja gyermekekben megegyezett a felnőttekben találtakkal.

Áttörést jelent a gyermekkori Crohn-betegség inflimiximabdal történő kezelésében az a nemrégiben befejezett randomizált, multicentrikus, nyílt vizsgálat (REACH study), amelyben 112, 6 és 17 éves kor közötti Crohn-betegségben szenvedő gyermekben igazolták ennek a terápiának a sikerét a remisszió elérésében.^{7,8} Korábban ezekben a gyermekekben immunmoduláns kezeléssel nem sikerült ezt elérni. Ennek a vizsgálatnak a során az is bizonyítást nyert, hogy a fenntartó kezelésben az infliximab 8 hetenkénti alkalmazása a legelőnyösebb. Mindezek után 2006-ban az FDA, majd 2007 márciusában az Európai Unió illetékes bizottsága is engedélyezte az infliximab használatát gyermekkori Crohn-betegségben. A biológiai terápiák közül egyedül az infliximab engedélyezett gyermekkorban.

A fentiekben vázolt tények és a vizsgálati eredmények alapján egyértelmű, hogy az infliximab egy igen jelentős új terápiás eljárást jelent a gyermekkori Crohn-betegség kezelésében is. Tekintettel arra, hogy a kórkép patogenetikai folyamatának egy specifikus pontján fejt ki gátló hatását, érthető, hogy alkalmazása előrelépést jelent a kezelésben. A specifikusabb hatásból az is következik, hogy alkalmazása során kevesebb mellékhatással kell számolnunk, mint a sokkal kevésbé a betegségre specifikusan ható szteroid- vagy immunmoduláns kezelés esetén. Mindez indokoltá teszi, hogy ebben az irányelvben részletesen foglalkozzunk az infliximab alkalmazásának módszertani kérdéseivel. Fontos célnak tekintjük, hogy hazánkban is a Crohn-betegségben szenvedő gyermekek részesülhessenek ennek a biológiai terápiának az előnyös hatásaiban.

Az infliximab indikációja

Az infliximab-terápia egyéb kezelésre rezisztens súlyos, aktív Crohn-betegségben feltétlenül javallt, vagyis olyankor, amikor a beteg nem megfelelően reagált a konvencionális kezelésre. A konvencionális gyógyszeres kezelésen az 5-amino-szalicilsav-készítményeket és az immunszuppressziós szereket (metilprednizolon vagy azathioprin) értjük. Terápiarezisztensnek tekintjük a beteget akkor, ha 3 hónapig tartó immunszuppressz-

ziós kezelés adekvát dózis alkalmazása mellett nem vezet elfogadható eredményhez. Természetesen akkor is indikált az infliximab-kezelés, amennyiben a fent felsorolt immunszuppressziós készítményekkel szemben intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn.

Az infliximab-kezelés elkezdése előtt mérlegelni kell azt, hogy nem szükséges-e sebészi beavatkozás (pl. tályog, passzázszavart okozó szűkület), különösen akkor, ha a kórkép az ileocecalis tájakra lokalizálódik.

Az infliximab másik indikációját jelenti a fistulaképződéssel járó aktív Crohn-betegség abban az esetben, ha az ebben szenvedő betegek nem reagáltak a megfelelő dózisu és időtartamú hagyományos kezelésre, beleértve az antibiotikumterápiát, a drenázst és az immunszuppressziós terápiát.

Az infliximab-kezelésnek harmadik csoportját azok a Crohn-beteg gyermekek jelentik, akiknek extraintesztinális manifesztációjuk (pl. arthritis, pyoderma gangraenosum) a konvencionális kezelés ellenére nem javul.

Alkalmazási kritériumok

Az infliximab dózisa 5 mg/kg intravénásan, ezt a dózist az indukciós kezelés során a 0., 2. és 6. héten kell alkalmazni. Az infúziós kezelés után négyórás kórházi megfigyelés után bocsátható a beteg otthonába. Amennyiben ez az indukciós kezelés eredményes, akkor a fenntartó terápiát 8 hetes időközökben kell folytatni ugyancsak 5 mg/kg dózisban. Ha az indukciós kezelés eredménytelen, akkor további infliximab-kezelés nem indokolt.

Az infliximab-kezelés mellett többnyire szükséges a korábban bevezetett immunszuppressziós kezelést folytatni.

A kezelést megelőző szűrővizsgálatok, kizárási kritériumok, ellenjavallatok

Az infliximab-terápiának bizonyos esetekben súlyos szövődményei is lehetnek, amelyeket a kezelés bevezetése előtt mindenképpen figyelembe kell venni. Már a kezelés előtt lehetőség van arra, hogy kiszűrjük azokat a betegeket, akikben az infliximab alkalmazása ellenjavallt, mert fokozott kockázatot jelent.

A kezelés legfontosabb ellenjavallatai az alábbiak:

- Tuberkulózis
- Súlyos egyéb fertőzések (szepszis, tályog és oportunist fertőzések)
- Súlyos passzázszavart okozó szűkület
- Malignitásra utaló tünet jelenléte
- Közepes vagy súlyos fokú szívelégtelenség (New York Heart Association [NYHA] III/IV osztály)

Az infliximab-kezelés során szükséges ellenőrzések

Crohn-betegség aktivitásának objektív megítélésére a PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) használata javasolt.⁹ Az infliximab-kezelés előtt (0. hét) és

az ismételt kezeléseknél (2., 6. és a további nyolchetes kezeléseket) javasoljuk a PCDAI kiszámítását, hiszen az aktivitási index változásából az infliximab-terápia sikeressége is pontosabban megítélhető. Fisztulával szövődött esetekben a váladékozó sipolyok számának feleződésekor beszélünk sikeres kezeléstről. Extraintesztinális manifesztáció esetében a sikeresség elbírálásában a klinikai jelek javulása, megszűnése a mérvadó.

A szokásos „rutin” laboratóriumi vizsgálatokon kívül (CRP vagy We, vérkép, ionok, összfehérje, albumin, kreatinin, CN, GOT, GPT, GGT, ALP, LDH, húgysav, amiláz, vaspanel, vizelet) javasolt a mellkasröntgen, Mantoux-próba, hasi UH és vírusszelológiai vizsgálatok (EBV, CMV, hepatitis B) elvégzése. Gondos anamnézis, laboratóriumi vizsgálatok és képalkotó módszerekkel ki kell zárunk a súlyos stenosis, tályog, tuberculosis, szívelégtelenség és malignitás lehetőségét.

Az ismételt kezeléseknél javasolt autoantitestek vizsgálata (anti-ANA, anti-dsDNS), bár jelenlétük nem tekinthető kontraindikációnak és a kezelés abbahagyása után titerük rendszerint csökken, ill. megszűnik. A közelmúltban vált ismertté, hogy az infliximab és immunszuppresszív szerek együttes adásakor hepatosplenikus T-sejtes lymphoma (HSTCL) alakulhat ki. Bár HSTCL-t kizárólag infliximabot kapó egyénben nem írtak le, additív hatása nem zárható ki. Szoros nyomon követés, 6 havonta célzott hasi ultrahangvizsgálat és a laboratóriumi paraméterek ellenőrzése szükséges ennek a nagyon ritka, de súlyos lefolyású kórképnek a kórismétéséhez.

Irodalom

1. **Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium:** Krónikus gyulladós bélbetegségek (IBD). Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. Gyermekgyógyászati Útmutató, Mediton Kiadó, Budapest 2006; 101-114.
2. **Arató A, Szabó B:** A természetes immunitás szerepe egyes gastrointesztinális kórképek kialakulásában. Gyermekorvos továbbképzés 2006; 5: 253-258.
3. **Szabó B, Veres G, Dezsőfi A, Rusai K, Vannay A, Mraz M, Majorova E, Arató A:** Increased expression of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol in press, elektronikus verzió online: doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03531.x
4. **IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN):** Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Recommendations for diagnosis - The Porto criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41: 1-7.
5. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR és mtsai:** Maintenance infliximab for Crohn disease: the ACCENT 1 randomized trial. Lancet 2002; 359: 1541-1549.
6. **Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR és mtsai:** Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn disease. Gastroenterology 2004; 126: 402-13
7. **Hyams J, Crandall W, Kugathasan S és mtsai:** Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. Gastroenterology 2007 132:863-873.
8. **Veres G, Baldassano R, Mamula P:** Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. Drugs 2007; 67: 1703-1723.
9. **Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS és mtsai:** Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991; 12: 439-447.

GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK TERMÉSZETES LEFOLYÁSÁNAK VÁLTOZÁSA

Dr. Miheller Pál

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A gyulladós bélbetegségek (inflammatory bowel disease – IBD) főbb képviselői a Crohn-betegség (Crohn's disease – CD) és a colitis ulcerosa (ulcerative colitis – UC). Mindkét betegséget igen régóta ismerjük, bár elnevezésük csak az utóbbi évtizedekben vált egyezményessé. Két olyan betegségről van szó, melyek élethosszig tartanak, folyamatos kezelést és gondozást igényelnek. Korábban és jelenleg is minden orvosi tevékenység azt célozta, hogy a betegek minél előbb gyógyuljanak, és a gyógyulásuk minél tartósabb legyen. Sem koráb-

ban, sem ma, a bizonyítékokon alapuló orvoslás és jó klinikai gyakorlat keretei között zajló gyógyító munka során nem volt megengedett, hogy egy ilyen idült, akár súlyos betegséget kezelés nélkül megfigyeljünk, és adatokat gyűjtsünk természetes lefolyásukról. Ezzel magyarázható az a tény, hogy e két IBD-fajta természetes lefolyásáról igen kevés adat áll rendelkezésre. Minden ismeret tehát, amit az IBD e két formájának természetes lefolyásáról kapunk torzít, az adatok értékelésekor figyelembe kell vennünk, hogy a körülményekhez és

az adott kor ismereteihez mérten legjobb gyógyszeres kezelés mellett figyeltük meg e folyamatokat.

A természetes lefolyás megfigyelését korábban egyetlen körülmény tette lehetővé – a klinikai gyógyszervizsgálatok placebo-karán lévő betegek hosszú távú kórajzáának tanulmányozása. Erre legjobb példa *Devrode és mtsai* megfigyelése, mely szerint UC-ben jelentős a kolorektális rák (CRC) előfordulása és rosszabbak a mortalitási adatok.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás korában végzett klinikai gyógyszervizsgálatok placebo-karán lévő betegeknél megfigyelhetnénk rövid ideig a természetes lefolyást, de manapság az egyes készítmények hatékonyságát és biztonságosságát sem hatás nélküli, hanem más hatóanyagú készítményhez hasonlítják. A jelen összefoglalónkban mégis megpróbálunk néhány olyan szempontot ismertetni, melyek az IBD természetes lefolyásával és annak változásával összefügghetnek.

1. A Crohn-betegség természetes lefolyása

A természetes lefolyás tanulmányozása azért fontos CD-ben, mert pontos adatok segítségével három lényeges kérdésre kaphatunk választ. Az indukciós kezelés szükségességével kapcsolatos kérdés, hogy vajon remélhetjük-e, hogy a nem súlyos CD-ben szenvedő beteg gyógyszeres kezelés nélkül remisszióba kerül? A fenntartó kezelés szükségességének kérdésköre talán még fontosabb, hiszen manapság a remissziómegtartásra hosszú távú gyógyszeres kezelést írunk elő: Vajon a remisszióban lévő CD-betegnél biztosan kell ahhoz gyógyszeres kezelés, hogy remisszióban is maradjon? A biológiai készítmények korai alkalmazásától valóban remélhetjük a természetes lefolyás megváltozását.

A kérdések megválaszolásához számos klinikai, epidemiológiai és genetikai adatot gyűjtöttek.

Klinikai adatok

A CD tünetei gyakran sokkal előbb kezdődnek, mint ahogyan a betegséget diagnosztizálnánk. A késlekedést okozhatja a beteg, vagy a tünetek helytelen értelmezésével maga az orvos is. A diagnózisig eltelt idő gyakran igen eltérő hosszúságú, ezért igen korlátozottan alkalmas a természetes lefolyás reprezentálására. A tünettől eltérő lehet gyermekekben, esetükben gyakoribb a hasfájás, gyakrabban kezdődik a betegség a penetráló vagy strikturázó formával. A biológiai kezelés úgynevezett leépítő séma szerinti alkalmazásának hívei éppen ezt, a korai agresszív betegségformát tartják a kezelési stratégia megválasztásakor a legfőbb szempontnak.

A betegség lokalizációja is változott az utóbbi időben. A betegség leggyakrabban még mindig a terminális ileumot érinti (mintegy 70%-ban), de az izolált vékonybélbetegség aránya az 1980-as évekhez képest mintegy 10%-kal csökkent, az izolált vastagbél-érintettség aránya pedig ugyanennyivel növekedett. Belgiumi vizsgálat alapján 10 év alatta az esetek csak mintegy

16%-ában változott a lokalizáció, ugyanakkor a betegség-típus a betegek 90%-ában változik idővel.

Epidemiológiai adatok

Pontos epidemiológiai adatok az Amerikai Egyesült Államokból (USA) és Nyugat-Európából származnak, hiszen a betegség a közelmúltig itt gyakoribb volt, mint a világ más részein. E felmérések szerint új CD-esetek egyre nagyobb számban fordulnak elő, ezzel az összesetszám is növekszik. Az adatok szerint enyhe női dominancia jellemző, a betegség diagnózisakor a betegek a 30-as éveik elején voltak. Néhány tanulmány a két életkori csúcstól észlelt (korai 20-as évek és 50-es évek), mások az átlagnak megfelelő egycsúcú görbét tudtak felrajzolni. A gyermekkori CD is egyre gyakoribb – a betegek 7,5%-a 5 évesnél fiatalabb.

A kezelés mellett a betegek mintegy 13%-ának egyetlen epizódra korlátozódott a betegsége, csaknem 10%-uknál igen nehezen lehetett remissziót elérni. A többi beteg esetében idült, visszatérő betegségforma volt a jellemző, melyet átlagosan 3 évente egy akut fellángolás kísért.

Nagy adatbázisok elemzésével kiszámították, hogy a betegek a betegségük lefolyása idejének 24%-át remisszióban, 27%-át enyhe szakban, 1%-át súlyos, gyógyszeres kezelésre reagáló, 4%-át súlyos, de gyógyszeres kezelésre nem reagáló szakaszban töltik. Az idő 1%-át sebészeti osztályon, majd 41%-át sebészetileg indukált remissziós szakban töltik.

Az USA-beli Olmsted megyéből származó adatok szerint adott évben a betegek mintegy 10%-a szorul kortikoszteroidra, a betegek mintegy 43%-a kap élete során legalább egy alkalommal szisztémás szteroidkezelést. Az ezredfordulón végzett felmérés szerint a betegek 57%-a átesik sebészi intervencióra, és az első műtétet több is követi. A műtéti igény növekedése mellett a betegség diagnózisakor az esetek 80%-a lüminális, gyulladásszerű típusú. A lefolyás során a konzervatív és sebészi kezelés ellenére egyre több lesz a szűkülettel vagy fistulával járó szövődményes forma.

Az epidemiológiai adatokból láthatjuk tehát, hogy a kezelés sok esetben gyenge hatású. Az első évben elért remisszió azonban kulcsfontosságú, mert ezekben az esetekben a betegség lefolyás alatt kevesebb akut fellángolással és kórházi felvétellel kell számolnunk.

Környezeti tényezők is változtathatják a CD természetes lefolyását. A növekvő incidenciát háttérben feltételezték az orális antikoncepciensek, a javuló higiéniai körülmények és a dohányzás szerepét egyaránt. Ez utóbbi a kezelésre mutatott válaszkészséget is rontja CD-ben.

Genetikai adatok

A klinikai osztályozások és a betegség tüneteket értékelő pontrendszerek mind az optimális kezelés megválasztását szolgálják. A molekulárbiológiai ismeret-

tek bővülésével felmerült az igény, hogy az egyes jellegzetes genetikai eltérés megléte vagy hiánya új szempontot szolgáltathat a természetes lefolyás, a kezelésre adott válaszkészség és így a prognózis megítélésében. Az egyes mutációanalízisek, polimorfizmusvizsgálatok eredményét biometriai módszerekkel megpróbálták a napi gyakorlat számára értékes adattá formálni.

Az első, és legszélesebb körben vizsgált génpolimorfizmus a CARD15/NOD2 rendszer mutációja volt. A mutáció gyakoribb a terminális ileum érintettsége és a szűkületek esetén. Az egyes kezelési modalitások hatékonyságával kapcsolatban végzett elemzések nem találtak összefüggést a mutációk és az adott kezelés hatékonysága között. Különösen érdekes lett volna pedig, ha valamely polimorfizmus jelenléte megjósolná az elvileg a természetes lefolyás megváltoztatását célzó biológiai kezelés hatékonyságát.

A CD-ben végzett családfa-analízisek és kohort-, majd génchip-vizsgálatok több új, gyakran előforduló mutációt igazoltak ebben a betegségcsoportban. A legtöbbnek ismeretlen a jelentősége. Más génmutációk (OCTN, DLG5) kóros fehérjetermékének valószínűleg a betegség kórtanában van szerepe. További vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy egy-egy polimorfizmussal eltérő klinikai lefolyású, így eltérő kezelési stratégiát megkívánó CD-típusokat hozhassunk összefüggésbe.

2. Colitis ulcerosa természetes lefolyása

A colitis ulcerosa természetes lefolyásáról valamivel többet tudunk. A gyulladásos bélbetegségek közül az UC arányait tekintve jóval gyakoribb volt a CD-nél, ezért a korai tanulmányok placebo-karjain lévő betegek kórrajzából sok következtetést tudunk levonni.

Colitis ulcerosában is érdemes a betegség természetes lefolyásáról rendelkezésre álló adatokat figyelembe venni az adott beteg kezelésének megtervezésekor. Az a sajátosság, hogy az UC csaknem kizárólag a vastagbél érinti, és a célszerv eltávolítása többnyire gyógyulást eredményez, speciális szempont a kezelésben.

A biológiai kezelések megjelenése is egyre nagyobb igényt támaszt a korai diagnózis, illetve a lefolyást előrejelző laboratóriumi epidemiológiai, genetikai és klinikai prognosztikai jelek feltárása irányában. Az agresszív betegségformák szűrésével választhatjuk ki a biológiai kezelést igénylő betegeket.

Klinikai adatok

Mivel az UC a vastagbél adott szakaszát támadja, és nem jellemző a mozaik-szerű elhelyezkedés, a betegség kiterjedtsége igen fontos prognosztikai tényező. A csak a végbélet érintő betegség esetén a CRC kialakulásának valószínűsége nem tér el az egészséges populációban mért kockázati aránytól. Az UC kiterjedtebb válása esetén ez a kockázat növekszik. Több szerzőcsoport

vizsgálta a kiterjedés progressziójának esélyét, az egyes vizsgálatokban ez 7, 27, illetve 37%-ban fordult elő, újabban egyre gyakrabban.

Nagy esetszámot feldolgozó korai skandináv tanulmány eredményei szerint a betegek 77%-a időült, időszakos visszaesésekkel jellemezhető úgynevezett krónikus, relabáló betegségformában szenved. A folyamatosan aktív betegségforma viszonylag ritka, a megfigyelés első 5 évében 1%, 25 év alatt pedig összesen 0,1%. Az esetek 23%-ában figyelték meg, hogy csak egyetlen fellángolása volt a betegnek, majd éveken át panaszmentes volt.

A placebo-kontrollos vizsgálatok beteganyaga nagyon heterogén a kiterjedést és a súlyosságot tekintve. A különböző vizsgálatok hamis kezelést kapó betegek adatait metaanalízis alá vonva tapasztalták, hogy a betegek 10%-a remissziót, 30%-a pedig klinikai javulást ér el aktív kezelés nélkül is. Azok a betegek, akik többször jártak orvosi viziten, jóval nagyobb placeboeffektust mutattak, mint a viziteken kevesebb szer megjelölt betegek.

A relapszusok kockázatát több tényező határozza meg. Adott évben aktív betegségben szenvedő betegnek a következő évben 70% esélye van egy újabb relapszusra, míg a remisszióban lévő betegek esélye a következő évi relapszusra mindössze 20%. Ugyanezen kutatás meglepő eredménye, hogy a szisztémás tünetekkel (láz, fogyás) kísért betegség típus esetén a betegség kevesebb szer válik kezelésre rezisztens formájúvá.

A betegség természetes lefolyásának fontos állomása a kezelésre mutatott válaszkészség elvesztése. A terápia refrakteritás kimondásakor nagyon kell figyelni az esetleges CMV-fertőzés kizárására. Hatvankét IBD-s (52 UC és 7 CD) szteroidrefrakter beteg esetében a CMV-fertőzöttség aránya 36%-nak bizonyult.

Colitis ulcerosa lefolyásának az egyik legfontosabb végpontja a CRC kialakulása. A kanadai Manitoba államban 2672 beteg 14 éves követése során az egészséges népességhez viszonyítva 1,9-szeres végbél- és 2,8-szoros vastagbélrák-kockázatot figyeltek meg. A CRC kialakulásának kockázata kiterjedt betegségben, hosszú kórlefordulás és primer szklerotizáló cholangitis (PSC) együttes fennállása esetén fokozottabb.

A hosszú betegség lefordulást megelőző betegek esetén a mortalitási adatok a nem IBD-s népcsoportétól nem térnek el, a diagnózist követő néhány évben viszont a halálozási arány 2,4-szeres.

Epidemiológiai adatok

Az epidemiológiai adatok egyértelműek abban a tekintetben, hogy UC gyakrabban fordul elő a nemdohányzók körében, a számított kockázati hányadosuk csaknem 2,5. Dohányos UC-betegeknél enyhébb betegség lefordulásról, kevesebb colectomiáról számoltak be. A diagnózis után leszokó betegeknél a betegség súlyosabb, több szteroidra és immunszuppresszánsra van szükségük.

Újabb klinikai adatok alapján a heveny vakbélgyulladás miatt korai appendectomián átesettek kevesebb eséllyel lesznek később UC-sok.

Újabb a betegség kiújulásának szezonális szórását is megfigyelték – a betegek gyakrabban fordulnak orvoshoz aktivitási tünetek miatt ősszel. Ennek lehetséges okaiként az ilyenkor gyakrabban kialakuló felső légúti fertőzéseket nevezik meg.

Genetikai adatok

Colitis ulcerosa esetében a genetikai vizsgálatok eredménye és klinikai relevanciája még szegényesebb, mint CD-ben. Kiterjed vizsgálatok folytak a NOD/CARD15 gén, OCTN, DLG, bizonyos toll-like receptorok egyes polimorfizmusainak előfordulási gyakorisága, valamint a multidrogo-rezisztencia gén variánsainak esetleges prognosztikai szerepével kapcsolatban. A naiv immunitás génjeinek változékonysága elméletileg is inkább a kórtani kérdésekre ad választ, a többi eltérés prognosztikai haszna is egyelőre kérdéses.

Összefoglalás

A CD és UC természetes lefolyása teljes egészében ismeretlen. Ennek oka, hogy a diagnosztizált betegeket régebben és most is aktívan és hosszan kezeljük. A természetes lefolyásról ismereteink elsősorban a korábbi, placebo-kontrollos vizsgálatok placebo-karján lévő betegek kórlefordulásából származnak.

A természetes lefolyást megjósoló tényezők felderítésére azonban egyre nagyobb az igény. Segítségükkel választhatjuk ki azokat a betegeket, akiket korai agresszív, ugyanakkor potenciálisan veszélyes kezeléssel, például valamely biológiai szerrel próbálunk kezelni.

Crohn-betegségben mindenképpen figyelmet érdemlő tényezők a korai kezdet, a diagnóziskor fisztulával vagy szűkülettel szövődött forma, a szteroidigény. Kedvező vagy hátrányos laboratóriumi vagy genetikai tényezőt egyelőre nem ismerünk.

Colitis ulcerosában a korai kezdet, a kiterjedtebb betegségforma, a PSC együttes fennállása kedvezőtlen kórlefordulási tényezők.

TÁPLÁLKOZÁS ÉS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK

Dr. Banai János

Állami Egészségügyi Központ Gasztoenterológiai Osztály, Budapest

A gyulladós bélbetegségek (IBD) etiológiájának, patogenezisének vizsgálata sok évtizede aktuális téma, mert a gyulladás megindulásának, majd krónikussá válásának okát a mai napig nem sikerült megtalálni.

Régóta ismert, hogy az IBD a fejlett ipari országokban gyakrabban fordul elő, valamint az incidencia napjainkban is egyre nő.

Kézenfekvőnek látszik tehát, hogy az életmód, ezen belül is a táplálkozás valamilyen szerepet játszik a betegség kialakulásában.

A másik igen fontos kérdés, hogy milyen szerepe van a táplálkozásnak a már kialakult betegség kezelésében.

Azt tudjuk, hogy a betegség genetikailag fogékony egyéneknél keletkezik, akik a szokásos és/vagy kóros antigénekre nem kontrollált gyulladással reagálnak. Befolyásolja a betegség megindulását és fennmaradását a veleszületett nyálkahártya-immunitás, valamint a bélflóra is. A kiváltó környezeti tényezők közül nem lehet kihagyni a táplálkozást, hiszen tömegesen viszünk be antigéneket, amelyek a nyálkahártyát, a bélflórát egyaránt befolyásolják.

Ma a táplálkozásunk jelentősen különbözik a korábban megszokott, természetesnek tekinthető étkezési szokásoktól. A növénytermesztés és állattenyésztés dön-

tően ipari méretekben történik, aminek következménye a nagy mennyiségű vegyszer (növényvédő szerek, mesterséges tápanyagok, takarmányok, antibiotikumok, stb.) használata. Emiatt természetes körülmények között termelt, ún. bionövényekhez alig jutunk hozzá. Az állati eredetű élelmiszerek óhatatlanul megváltoztak, mert a takarmányozás sem vegyszermentesen történik. Ehhez járul a nagyüzemi konzerv- és konyhai technológiák, gyorséttermi módszerek elterjedése, melyek megváltoztatják az elfogyasztott élelmiszereink megszokott és egészségesnek tekinthető összetételét, befolyásolják szervezetünket. Részben szokatlan antigének tömegével találkozunk, részben a túlfínomított, sterilizált élelmiszerek a kommenzális enterális flóra összetételét módosíthatják. Logikus tehát a feltételezés, hogy a táplálkozásnak legalább befolyásoló szerepe lehet a betegségben, ezért nem elhanyagolható sem aktív, sem remisszióban levő folyamatban.

Táplálkozás, táplálás aktív IBD-ben

A táplálkozásnak, ill. táplálásnak különösen Crohn-betegségben (CD), de colitis ulcerosában (CU) is jelentős szerepe van főleg azért, mert a gyógyulást a beteg tápláltsági állapota jelentősen befolyásolja. Nem javul

megfelelően semmilyen betegségben szenvedő egyén, ha saját szervezete nem képes regenerációra.

A malnutrició, súlyvesztés, alultápláltság mind CU-ban, mind CD-ben gyakran fordul elő. Ennek következménye lehet a csökkent izom-, légzési és immunműködés. A malnutriciónak IBD-ben több oka is lehet. Ilyenek a csökkent táplálékbevitel (étvágytalanság, hányinger, hányás, félelem a táplálkozás okozta hasmenéstől, fájdalomtól, egyéb panaszoktól), a megnőtt energiaigény (a gyulladás, láz esetén nagyobb az energiaszükséglet), a nagyobb tápanyagvesztés (hasmenés, hányás, intesztinális fehérjevesztés), a csökkent felszívódás (a felszívó felület csökken a gyulladás, esetleges korábbi műtét, kirekesztett bél miatt, a vékonybél bakteriális kontaminációja), a gyógyszerek mellékhatása (szteroid, gyógyszer-táplálék interakció).

Az IBD súlyos relapszusa esetén a beteg akár életveszélyes állapotba is kerülhet. A legtöbb esetben átmenetileg kórházi kezelésre van szükség. Az ilyen betegnek a megfelelő energiabevitelt mindenképpen biztosítani kell. Ez általában az ideális testsúlyra számított 30 kcal/kg. Emellett fokozott figyelmet kell fordítani a leggyakoribb hiányokra, amelyek pótlása feltétlenül szükséges. A táplálás az aktív betegség kezelésének kiemelt része. Az állapottól függő egyéni mérlegelést igényel a természetes vagy mesterséges táplálás választása, illetve a kettő kombinációja.

Crohn-betegség

„A bél nyugalomba helyezése” a CD kezelésében régi elv. Alapja, hogy a betegség etiológiájában az intraluminalis antigéneknek szerepe lehet, legyenek azok táplálék-, baktérium-, vírus- vagy bármilyen eredetűek. Természetesen az összes antigén nem eliminálható, de a szájon át bevitték igen. Emellett bármi kerül az emésztőrendszerbe, az stimulálja a gasztrointesztinális hormonokat, fokozza a szekréciót, motilitást, befolyásolja a nyálkahártya permeabilitását. A bél nyugalomba helyezésének pozitív hatását bizonyítják azok a posztoperatív eredmények, melyek a kirekesztett bél gyógyulását vagy jelentős javulását mutatják. Ugyanakkor szintén posztoperatív tapasztalatok mutatják, hogy ha a bél lumenébe nem kerül tápanyag, akkor az a mucosa atrofijához, a permeabilitás fokozódásához, bakteriális transzlokációhoz vezet.

Mindezek alapján súlyos relapszus esetén a bél nyugalomba helyezése mesterséges táplálással logikusnak tűnt. A kezdeti lelkesedés után bebizonyosodott, hogy a klinikai remisszió elérésében a teljes parenterális táplálás (TPN) hatása nem meggyőző, emellett számos mellékhatása lehet. Csak akkor indokolt, ha az enterális táplálékbevitel kontraindikált, vagy egyáltalán nincs felszívófelület.

Az enterális táplálásnál a mesterséges tápszer megválasztása kérdéses volt. Ma tudjuk, hogy az elemi, szemielementáris vagy a polimerikus tápszerekkel végzett mesterséges táplálás ugyanolyan hatásos, de a Cochrane

adatbázis szerint felnőttekben a szteroidkezelés eredményei jobbak, mint az enterális diétáé. Más a helyzet gyermekekénél, ahol a szteroidspórolásnak és a növekedéshez, fejlődéshez szükséges táplálék biztosításának kiemelt jelentősége van. Minden szerző szükségesnek tartja az enterális táplálást Crohn-beteg gyermekekben.

Colitis ulcerosa

Aktív colitis ulcerosában a „bél nyugalomba helyezése” nem vált be. Erre utal az is, hogy a „colon kiiktatása” ileostomával nem gyógyítja a betegséget. Hasonlóképpen az enterális táplálás CU-ban nem kellően eredményes a gyulladás csökkentésében, de alkalmazni kell az energiabevitel biztosítására, valamint a hiányzó elemek pótlására.

Általánosságban elfogadható, hogy az enterális táplálás IBD-ben egyik kezelési lehetőség, amit kiegészítésként számos esetben alkalmazni kell. Például, ha a szteroid kontraindikált, vagy a beteg szteroidrezisztens, ha természetes táplálékkal a megfelelő kalóriabevitel nem biztosítható, ha a beteg jelentősen alultáplált, vagy hiányállapot pótlása szükséges (indikált lehet parenterális pótlás is). Emellett szükséges lehet a mesterséges táplálás műtéti előkészítésként, a közvetlen posztoperatív időszakban a megfelelő tápanyagbevitel céljából, vagy a posztoperatív állapotban, ha felszívó felület nem elég, vagy emésztési zavar miatt speciális mesterséges tápszer szükséges.

A mesterséges tápszerek mellett nyilván nagy gondot kell fordítani aktív súlyos és kp. súlyos IBD-ben a természetes táplálkozásra is. A gyógyuláshoz mindig hozzájárul a beteg pszichés állapota is, ennek része a táplálkozás öröme. Alapelv, hogy egyszerre kevés ételt kapjon a beteg, ami legyen ízes, de nem izgató, könnyen emészthető. Fontos az egyéni ízlés és tolerancia figyelembevétele is. Aktív betegségben kevés emészthetetlen (gabona) rostot tartalmazzon. Szükség esetén legyen pépesített (passzírozott, turmixolt). Elengedhetetlen a beteg-orvos-dietetikus együttműködése.

Táplálkozás, táplálás IBD-remisszió állapotában

Az emésztőszervi betegségben szenvedők gyakran érzik, vagy legalább hiszik, hogy panaszuk valamilyen ételhez köthető, ezért sokszor igénylik, hogy kezelőorvosuk diétát rendeljen. Bár olyan étel nem ismert, amely mindenképpen káros vagy hasznos a betegség aktivitására nézve, az étkezési tanácsok elkerülhetetlenek, fontosak.

Számos javasolt diéta létezik: magas szénhidrát-tartalmú, alacsony szénhidrát-tartalmú, magas rosttartalmú, alacsony rosttartalmú, mások egyes élelmiszereket tiltanak. Ilyenek a finomított cukor, a tejtermék, a füstölt ételek, zsiradékban sült ételek, hús stb.

Nem jó a túl sok tiltás, mert az étkezés örömét veszi el a betegtől. A diétát mindig egyénre kell szabni,

amely függ a betegség fajtájától, lokalizációjától, valamint az egyéni érzékenységtől is. Nemcsak IBD-s betegek okozhat bizonyos étel panaszokat, mindenkinek lehet egyéni diétás idioszinkráziája. Ha egy étel ismételt kellemetlenséget, gasztrointesztinális tünetet vált ki, akkor azt el kell tiltani. Nincs viszont értelme, hogy általában mindenkinek megtiltsuk pl. a csípős étel, a tej, a paradicsom stb. fogyasztását csak azért, mert van olyan beteg, akinek ez panaszt okoz.

Crohn-betegség

A lumináris faktorok Crohn-betegségben szerepet játszanak. A környezeti tényezők közül mégis csak a dohányzás említhető, ami biztosan ártalmas a betegnek.

A megfelelő táplálkozás igen fontos, mert a Crohn-betegek kb. harmada remisszióban is alultáplált állapotban van. Ennek oka lehet a táplálkozás mellett az időszakos relapszus is, amit a remisszió idején nem sikerül a betegnek megfelelően kompenzálni. Általában jellemző, hogy a szokásos élelmiszerekkel a makrotápanyagok szükségletét sikerül kompenzálni, de mikronutriensek hiánya fennmarad. Felmérés szerint csökkent bevétel mutatható ki antioxidánsokból, mint béta-karotin, C-vitamin, E-vitamin, de csökkent cinkszint is mérhető. Mindezek alapján még a tartós remisszió állapotában is érdemes a tápláltsági állapot komplex ellenőrzése, melybe beleértendő a vitamin- és nyomelem-ellátottság megítélése is.

A gyakorlatban azt az elvet követjük, hogy ha a betegség komplett remisszióban van, nincs sehol szűkület vagy gyulladt bél, akkor a diétás megszorításoknak nincs értelme. Ilyenkor csak az általános tanácsok hasznosak, melyek nemcsak a Crohn-betegekre vonatkoznak, hanem mindenkire. Változatos, túlzásoktól mentes étrend, ami legyen vitaminban, növényi rostban (főleg zöldség, gyümölcs) gazdag, tartalmazzon fehérjét, de lehetőleg kevés állati zsírt.

Amennyiben a bél bármely részén gyulladás, szűkebb szakasz van, akkor tulajdonképpen bármilyen darabos étel, rost panaszt okozhat. Főleg a többször operált betegeknek kell arra figyelni, hogy rostot egyszerre keveset fogyasszanak, mert ez akár passzázszavarhoz vezethet.

Colitis ulcerosa

A diétás megszorításoknak nincs lényeges szerepük a CU kezelésében. Az ún. colitises étrend inkább csak az aktív betegségre vonatkozik, nyugalmi állapotban az egyéni érzékenységeket kell figyelembe venni. A betegek többsége azonban úgy érzi, hogy colitisük függ a táplálkozástól, ezért étrendjüket ennek megfelelően alakítják. A felmérések viszont azt bizonyítják, hogy a diétás megszorítások nem befolyásolják a betegség aktivitását, viszont fontos tápanyagok csökkent fogyasztásához vezetnek. A leggyakrabban a tejet, tejtermékeket, a gyümölcsöt és a zöldségféléket kerülik a colitises betegek. Érdekes viszont az a megfigyelés, hogy vannak

olyan betegek, akik úgy érzik, hogy ugyanezen ételek csökkentik a panaszukat. A kenyérfélék és krumpli az, amire több colitises beteg mondja, hogy használ, mint ahányan kedvezőtlen hatásúnak tartják.

A kezelőorvos általános tanácsokat adhat az egyéni érzékenységet messzemenően figyelembe véve. Javasolt a rosttartalom megfelelő megválasztása, hogy a rendszeres székürítés biztosítva legyen.

A rövid láncú zsírsavak a vastagbél sejteinek fő energiaforrásai, az anaerob baktériumok képesek termelni. Még enyhe relapszus esetén is csökken a mitokondriumok zsírsav-oxidációs képessége, ezért a zsírbevitel megszorítása hasznos lehet.

Felmerült, hogy az alacsony szulfáttartalmú étrend CU-ban jótékony hatású, mert a szulfid szint a nyálkahártyában magasabb. Magas szulfáttartalmú ételek a tojás, sajt, tej, tejszín, káposzta, karfiol, brokkoli, szárított gyümölcs, bor. A vörös húsokban is több szulfát van, mint a halban és a csirkében. A betegek egy része kétségtelenül szubjektív előnyét érzi az alacsony szulfáttartalmú diétának.

Általános tanácsok

Kalória: A megfelelő kalóriabevitel a diétás kezelés alapja. Ha a természetes táplálékkal ez nem sikerül, akkor kiegészítő mesterséges táplálásra van szükség. **Tejcukor:** A primer laktóztolerancia nem gyakoribb IBD-ben, mint az átlagpopulációban. A CU-t a laktóz nem váltja ki.

Rost: A colitises betegek, különösen rectosigmoidalis folyamat esetén elősegíthetik a széklet rendben tartását rostfogyasztással. A magas rosttartalmú étrend gyulladás és szűkület esetén káros.

Halolaj: A halolajban levő n3 zsírsav gyulladáscsökkentő hatású, mert gátolja a leukotrién B4 és a tromboxán A2 termelését. Colitisben lehet hasznos az alkalmazása.

Figyelni kell még a speciális tápanyagok, mint a vas kalcium, kálium pótlására.

Ajánlott irodalom

- **Bayless TM, Hanauer SB:** Advanced therapy of inflammatory bowel disease. ed. B.C. Decker Inc. London 2001; 161-165, 405-414, 547-551.
- **Bernstein CN, Rawsthorne P és mtsai:** A population-based case control study of potential risk factors for IBD. Am J Gastroenterol 2006; **101**: 993-1002.
- **Filippi J, Al-Jaouni R és mtsai:** Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. Inflamm Bowel Dis 2006; **12**: 185-191.
- **Jowett SL, Seal CJ és mtsai:** Dietary beliefs of people with ulcerative colitis and their effect on relapse and nutrient intake. Clin Nutr 2004; **23**: 161-170.
- **Lochs H, Allison SP és mtsai:** Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. Clin Nutr 2006; **25**: 180-186.

- **O'Sullivan M, O'Morain C:** Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; **20:** 561-573.
- **Razack R, Seidner DL:** Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; **23:** 400-405.
- **Wild GE, Drozdowski L és mtsai:** Nutritional modulation of the inflammatory response in inflammatory bowel disease – From the molecular to the integrative to the clinical. *World J Gastroenterol* 2007; **13:** 1-7.

A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK KEZELÉSÉNEK STRATÉGIÁJA: LEÉPÍTŐ VAGY FELÉPÍTŐ KEZELÉS?

Dr. Bene László

Fővárosi Önkormányzat Péterfy Sándor utcai Kórház, Belgyógyászat, Budapest

Az elmúlt kb. öt évben a gyulladásoos bélbetegség kezelése alapvetően megváltozott. A biológiai terápia megjelenésével nem csak egy új szerrel bővült a paletta, hanem elindult egy szemléletváltozás is. A biológiai kezelés során a gyulladásoos folyamatba célzott módon avatkozunk be, az azt meghatározó fő mediátor blokkolásával. Erre a lehetőséget a patomechanizmus kutatása során felszínre került ismeretek nyújtották, ugyanakkor viszont a kezelés során tapasztaltak jelentősen módosították a betegség kialakulásával kapcsolatos nézeteket. Az anti-TNF-alfa kezelés megkezdésekor még egyértelműnek tűnt, hogy Crohn-betegségben alkalmas módszer, ismereteink szerint ugyanis itt főszereplő a TNF-alfa mint fő proinflammatorikus citokin. Ennek megfelelően az ettől eltérő patomechanizmusú colitis ulcerosa a kezelés kontraindikációját jelentette. Később meglepően jó eredményeket tapasztaltak azokban az esetekben, ahol colitis ulcerosában adtak infliximabot, anti-TNF-alfát. Ez a tapasztalás irányította rá a figyelmet az apoptosissal, pontosabban az apoptosisszignál elmaradásának jelentőségére az IBD patomechanizmusában. Az apoptosiss zavara eredményezi, hogy nagyszámú gyulladásoos citokint termelő sejt marad a gyulladt szövetben, folyamatosan utánpótlást biztosítva.

Az egyelőre rendelkezésre álló adatok biztatóak, a szer relatíve biztonságos, és egyértelműen hatékony. Szélesebb körű elterjedését egyrészt a magas terápiás költség miatti korlátozott hozzáférés akadályozza, másrészt viszont az a jelenleg zajló vita, mely a kezelés megkezdésének idejével kapcsolatos. A két álláspont markánsan különbözik: a „step up” fokozatosan felépítő, a „top down” a csúcsról leépítő kezelési mód.

Ez a kérdés más betegségek esetén is felmerül, például az antibiotikumok esetében: a napi gyakorlatban, ahol a kezelés túlnyomórészt empirikus, rendszerint az enyhébb, bizonytalanabb szerrel kezdünk, majd szükség esetén nyúlunk csak a jóval drágább, de hatékonyabb szerhez. Ennek a gyakorlatnak a kialakításában nem jelentéktelen a gazdasági megfontolások szerepe. Kétségtelen, hogy az hatékonyság mellett fontos a biztonságosság is, a mellékhatások felméréséhez viszont hosszabb időre van szükség.

Konvencionális terápia

A gyulladásoos bélbetegség konvencionális terápiaja jelenleg a szekvenciális, fokozatosan bővülő „step up” módszer, amelynél a súlyosságtól, kiterjedéstől, komplikációktól függően választjuk meg a kezelést, kezdve az 5-ASA-készítményekkel, majd a szteroid, immun-suppresszív terápia a következő lépcső és csak ezek eredménytelensége esetén vetődik fel a biológiai terápia szükségessége. A legutóbbi ECCO konszenzus alapján kiadott terápiás ajánlás is ennek megfelelő, mind Crohn-betegségben, mind colitis ulcerosában. A probléma, hogy a jelenlegi, szekvenciális terápia a betegség lefolyását úgy látszik érdemben nem változtatta meg, a sebészeti beavatkozások szükségessége nem csökkent. Ráadásul a szteroidkezelés során az idő előrehaladásával egyre gyakrabban fordul elő rezisztencia, vagy válik a beteg dependensé. Ezekben a betegekben a sebészeti beavatkozás kumulatív rizikója 1 éves periódusban Crohn-betegekben 36%, colitis ulcerosában 28%. Crohn-betegségben 15 év alatt sebészeti beavatkozás 38–96%-ban fordul elő különböző beteganyagokban, függően a betegpopuláció összetételétől. Nincsenek prospektív tanulmányok, adatok a hagyományos kezelés hosszú távú toxicitását illetően. A fenntartó kezelést illetően a mai álláspont szerint az 5-ASA csak colitis ulcerosában hatékony, biztosan nem effektív a szteroidterápia, de eredményes az azathioprin és 6-merkaptopurin, illetve Crohn-betegségben a methothrexat. Ugyanakkor a legrégibben alkalmazott biológiai terápia, az infliximab effektívnek bizonyult mind a remisszió indukálásában, mind a hosszú távú fenntartó kezelésben, csökkentette a hospitalizációt, mely a Crohn-betegség költségigényének kb. 60%-át jelenti, és a sebészeti beavatkozásokat.

A biológiai terápia előnyei és határai

A kezelés lényege a remisszió indukálása és mind hosszabb fenntartása, a beteg életminőségének szignifikáns javulása. A klinikai gyakorlat számára ennek méré-

se colitis ulcerosában látszik egyszerűbbnek: a véres széklet és hasmenés javulása gyorsan detektálható, de fontos hangsúlyozni a nyálkahártya-gyógyulást (mucosal healing) jelentőségét a valódi remisszió megítélését illetően. Bonyolultabb a helyzet Crohn-betegségben: itt alapvetően az aktivitási indexre támaszkodhatunk, amivel kapcsolatban számos jogos kritika fogalmazható meg annak szubjektivitása miatt.

Számos vizsgálat igazolta az infliximab hatékonyságát a nyálkahártya gyógyulását illetően, ami egyik oka lehet a sebészeti beavatkozások és a hospitalizáció csökkenésének. Az infliximab megjelenése a Crohn-betegség kezelésében alapvetően megváltoztatta a betegek életkilátásait, kezelési alternatívát képes kínálni a terápiarezisztens esetekben is. Hasonlóan effektívnak bizonyultak az egyéb anti-TNF-alfa szerek is, úgymint az adalimumab és a certolizumab. Jól dokumentált, multicentrikus vizsgálatok igazolták az anti-TNF-alfa kezelés hatékonyságát placebóval szemben, mind a remisszió indukálásában, mind annak fenntartásában.

Miért „top down” kezelés?

A legfőbb érv a „top down” kezelés mellett, hogy olyan kezelési alternatívát jelent a biológiai terápia, mely a hagyományos kezeléssel hatékonyabb, vagyis praktikusnak látszik a szer mielőbbi bevetése. Másrészt jól ismertek a rheumatoid arthritis kezelésével kapcsolatos adatok, az infliximab először ebben a betegcsoportban került kipróbálásra. Már az infliximab-éra előtt, 1997-ben ismert volt, hogy az intenzív kombinált terápia – sulfasalazin, methothrexat, nagy adagú prednisonon – mielőbbi bevetése jelentősen csökkenti az ízületi deformitások progresszióját. Ugyanez az elméleti megfontolás alapján a korai szakban elkezdett infliximab-terápia gyors javulást eredményezett, egyúttal szignifikánsan csökkent az ízületi státusz progressziója. Kicsit hasonló a helyzet a Crohn-betegek műtéti kockázatát illetően, vagyis az idő előrehaladásával egyre nő annak a kockázata, hogy műtéti beavatkozásra kerül sor, húszéves időtartamban ennek valószínűsége 80% körüli. *Hommes és mtsai* 129 betegnél végeztek összehasonlító vizsgálatot „step up” és „top down” kezeléssel, és szignifikánsan jobb eredményeket kaptak mind a remisszió indukálását, mind annak fenntartását illetően. Ráadásul, és ez különösen figyelemre méltó, ugyancsak jelentős volt a különbség 73% vs. 30% a nyálkahártya gyógyulását illetően.

Jelenleg is zajlik a SONIC vizsgálat, hasonló probléma felvetéssel.

Miért nem „top down” kezelés?

Mindenekelőtt a kezelés mellékhatásai ma még nem mérhetők fel pontosan. Az esetszámok, az eltelt idő még nem adott módot elegendő számú adat feldolgozására. Kétségtelen, hogy az eddigiek alapján a készítmény

biztonságosnak látszik, a neoplasiák előfordulása nem nőtt az infliximab csoportban. Bizonyos opportunisták infekciói – tuberculosis, histoplasmosis, pneumocystis carinii – összefüggésbe hozhatók az infliximab-kezeléssel. A megítélést nehezíti, hogy rendszerint nem önmagában alkalmazzuk a biológiai kezelést, hanem immunosuppresszív szerrel (azathioprin) együtt, az pedig más vizsgálatokból tudható, hogy az azathioprin növeli a lymphoma és bizonyos infekciók előfordulásának rizikóját. Végül, de nem utolsósorban figyelembe veendő szempont, hogy az IBD-s betegeknél mindössze kb. 50%-nál van szükség szteroidkezelésre.

Nehéz megjósolni a kezdeti időszakban, hogy vajon az agresszívebb formával állunk-e szemben vagy egyszerűbb, könnyebben kontrollálható típussal. Ennek előjelzésére egyelőre nincs megfelelő eszközünk, de láthatók az erre irányuló törekvések.

Összefoglalás

Világosnak látszik, hogy a gyulladással járó bélbetegségek bizonyos csoportjában a mind korábbi szakban elkezdett, úgynevezett „top down” terápia hatékonyabb, mint a szokványos „step up” terápia. Amíg azonban nem állnak rendelkezésünkre megfelelő módszerek ezen betegek kiválasztására, a korai biológiai kezelés komoly mérlegelést igényel, figyelembe véve a mellékhatásokat, a várható előnyöket.

Felhasznált irodalom

- **Travis SPI és mtsai:** European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; **55:** i16-i35.
- **Faubion WA és mtsai:** The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; **121:** 255-260.
- **Wolters FL és mtsai:** Systematic review: has disease outcome in Crohn's disease changed during the last four decades? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20:** 483-496.
- **Rutgeerts P és mtsai:** Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; **126:** 402-413.
- **D'Haens G és mtsai:** Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; **116:** 1029-1034.
- **Hanauer SB és mtsai:** Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; **359:** 1541-1549.
- **Boers M és mtsai:** Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methothrexat and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; **350:** 309-318.
- **Hommes és mtsai:** Management of recent onset Crohn's disease: a controlled randomized trial comparing step-up and top down therapy. *Gastroenterology* 2005; **128:** A577.
- **Kandiel A és mtsai:** Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; **54:** 1121-1125.

RÁKSZŰRÉS ÉS DAGANATMEGELŐZÉS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN

Dr. Herszényi László

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) közé tartozó Crohn-betegség (CD) és colitis ulcerosa (CU) multifaktoriális, de pontosan nem ismert etiológiájú kórképek.¹ A CD és az UC esetén egyaránt fokozott a kolorektális carcinoma (CRC) és a rákmegelőző dysplasia kialakulásának kockázata. Az IBD-s betegek követése és kezelése során alapvető a CRC kockázatának mérlegelése, a CRC megelőzése, ill. annak korai felismerése.²

A CRC előfordulása IBD-ben

Az IBD-hez társuló vastagbél-daganatok az összes CRC-esetek 1–2%-át képezik. A kialakuló daganatok az IBD-vel kapcsolatos halálozás 15%-áért felelősek.³ Az IBD diagnózis felállítását követően 8–10 év eltelté után a CRC kockázata évente 0,5–1%-kal nő. Metaanalízis alapján CU esetében a CRC kockázata a diagnózis megszületése után 10 év múlva 2%, 20 év elteltével 8%, míg 30 év után 18%.⁴

A vékonybél adenocarcinómája igen ritka, a CRC-hez képest jelentősége elhanyagolható. A vastagbélre lokalizálódó CD esetében (Crohn-colitis) azonban a CRC kockázata megegyezik a CU kockázatával, ezért a CU-ra vonatkozó irányelvek Crohn-colitisre is egyaránt vonatkoznak.⁵

A CRC kialakulásának kockázati tényezői IBD-ben

Számos tényező egyértelműen növeli a CRC kockázatát IBD-ben (1. táblázat). A CRC kockázata összefüggésbe hozható a hosszú ideje fennálló betegséggel, a betegség kiterjedésével, valamint a gyulladás aktivitásával.^{6,7} A családban előforduló CRC szintén kockázati tényező: első fokú rokonban igazolt CRC CU esetében 2,5-szörös, CD-ben pedig 3,7-szeres kockázatot jelent.⁸ Az IBD-vel egyidejűleg fennálló primer szklerotizáló cho-

1. táblázat. A kolorektális carcinoma kialakulásának legfontosabb kockázati tényezői gyulladásos bélbetegségben

- Hosszú ideje fennálló betegség
- Gyulladás kiterjedtsége
- Betegség aktivitása
- Családban előforduló kolorektális carcinoma
- Primer szklerotizáló cholangitis

langitis (PSC) tovább növeli a CRC kockázatát. Ebben az alcsoportban a CRC vagy a dysplasia kumulatív kockázata 10 év után 9%, 20 év után 31%, 25 év után pedig eléri az 50%-ot.^{9,10}

A colitis-asszociált carcinogenesis lehetséges molekuláris háttere

Az IBD-hez társuló CRC molekuláris háttere eltér a sporadikus CRC-ben jól ismert adenoma-dysplasia-CRC szekvenciától. IBD-ben a daganat rendszerint ún. „flat” dysplasiás szövetből vagy dysplasia-asszociált léziókból (DALM) alakul ki.^{11,12} IBD-ben a carcinogenesis a dysplasia-mentes szövet – nem meghatározott dysplasia – alacsony fokú dysplasia (low grade dysplasia) – súlyos fokú dysplasia (high grade dysplasia) progressziót követve végül invazív daganathoz vezet.¹³

Az APC gén elvesztése kevésbé gyakori colitis-asszociált daganatokban, és a jelenség később következik be, mint a sporadikus CRC-esetekben. Ezzel szemben a colitis-asszociált daganatokban a p53 gén funkciózavar a carcinogenesis korai szakaszára jellemző, míg ez az eltérés a sporadikus CRC kialakulásának végső lépcsőjét képezi.

A fenti eltérések mellett számos egyéb markerről is feltételezik, hogy szerepet játszhat a malignus transzformációban.¹⁴ A lehetséges markereket a 2. táblázat

2. táblázat. A malignus transzformáció és progresszió lehetséges markerei gyulladásos bélbetegségben

Kromoszóma-instabilitás

- Aneuploiditás
- Kromozómafunkciók elvesztése
- APC
- p53
- K-ras

Mikroszatellita-instabilitás

- TGFBR2
- hMLH1
- DPC4

Hipermetiláció

Egyéb markerek

- Ki67 proliferációs marker
- Mucin-asszociált sialyl (STn) antigén
- Proteolitikus enzimek

foglalja össze. Jelenleg még nem alakult konszenzus a téren, hogy a fenti markereket miként lehetne rutin-szerűen alkalmazni a klinikai gyakorlatban.

Endoszkópos ellenőrzés

Az ellenőrzés fő célkitűzése a dysplasia felismerése. Kolonoszkópiával igazolt DALM esetében, az elvégzett colectomia során, függetlenül a dysplasia fokától az esetek 43%-ában daganat igazolható. Amennyiben ún. „flat” laesióból súlyos fokú dysplasia (high-grade dysplasia) igazolható, colectomia során az esetek 42–67%-ában mutatható ki CRC. Ezért az igazolt és megerősített DALM vagy a súlyos fokú dysplasia (high-grade dysplasia) a colectomia indikációját képezik.¹⁵

Az ellenőrző kolonoszkópos vizsgálatokat lehetőség szerint klinikai remisszióban kell végezni. Minden IBD-beteg esetében a betegség kezdetétől számított nyolcadik-tizedik évben el kell végezni egy szűrő jellegű kolonoszkópos vizsgálatot, amelynek során fel kell mérni a betegség kiterjedését. Pancolitis esetében a betegség kezdete után 8–10 évvel, bal oldali colitis esetében 15–20 évvel kell kezdeni a rendszeres kolonoszkópos ellenőrzést-követést. A kolonoszkópia során 10 cm-ként 2–4 szövettani mintát kell venni.¹⁶ A PSC-betegek esetében a nagyobb kockázat miatt évente kell végezni a kolonoszkópiát.^{17,18} A Cochrane-elemzés értelmében a rendszeres kolonoszkópos követés egyértelműen növeli a korai stádiumban felismert CRC esélyét. Közvetett bizonyítékok alapján az endoszkópos követés csökkentheti az IBD-asszociált CRC mortalitását. Szintén közvetett bizonyítékok arra utalnak, hogy az endoszkópos követés költséghatékony.¹⁹

Az endoszkópos követés és a sorozat („mapping”) biopsziás mintavétel ellenére is kialakulhat a CRC.²⁰ Az újabb endoszkópos és molekuláris genetikai technikák javíthatják a szűrés és követés hatékonyságát. A kromoendoszkópia segítheti a daganatos és daganatmentes területek elkülönítését, javíthatja a szövettani mintavételek pontosságát, növelheti a felismert korai CRC-esetek arányát.^{21,22} A genominstabilitás dysplasia vagy daganat esetében még a dysplasiamentes szövetben is igazolható. Ezért a genominstabilitás vizsgálata hozzásegíthet a dysplasia és CRC szempontjából nagy-kockázatú betegek kiválasztásában.²³ A DNS-microarray technológiával történő génexpressziós vizsgálatok is értékesen kiegészíthetik az IBD molekuláris diagnosztikáját.^{24,25}

Kemoprevenció

Az aminoszalicilátok (5-ASA) egyértelműen csökkentik a CRC/dysplasia előfordulását IBD-ben, ezért a legbiztonságosabb és leginkább alkalmazható kemopreventív szereknek tekinthetők a CRC megelőzésében.^{26–28}

Az ursodeoxycholsav (UDCA) csökkenti a dysplasia és a CRC kockázatát egyidejűleg fennálló PSC és CU esetében.^{29,30}

Az 5-ASA és az UDCA alkalmazása kiegészítheti az IBD-betegek rendszeres klinikai és endoszkópos ellenőrzését és hozzásegíthet a CRC kockázatának és előfordulásának csökkentéséhez.

Irodalom

1. **Lakatos I, Lakatos PL:** Változások a gyulladásos bélbetegségek epidemiológiájában. *Orv Hetil* 2007; **148:** 223-228.
2. **Hersényi L, Miheller P, Tulassay Z:** Carcinogenesis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2007; **25:** 267-269.
3. **Vagefi PA, Longo WE:** Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Colorectal Cancer* 2005; **4:** 313-319.
4. **Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF:** The true risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2001; **48:** 526-535.
5. **Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP:** Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; **53(Suppl. 5):** V1-V16.
6. **Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, Williams CB, Price AB, Talbot IC, Forbes A:** Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; **126:** 451-459.
7. **Lakatos I, Mester G, Erdélyi Z, Dávid G, Pandur T, Balogh M, Fischer S, Vargha P, Lakatos PL:** Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; **12:** 205-211.
8. **Asklung J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, Ekblom A:** Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; **120:** 1356-1362.
9. **Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO:** Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; **56:** 48-54.
10. **Velayos FS, Loftus EV, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Sandborn WJ:** Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 2006; **130:** 1941-1949.
11. **Itzkowitz S:** Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; **36(Suppl. 1):** S70-S74.
12. **Harpaz N:** Adenoma-like dysplastic polyps in inflammatory bowel disease. *Pathology Case Reviews* 2004; **9:** 135-141.
13. **Thomas T, Nair P, Dronfield MW, Mayberry JF:** Management of low and high-grade dysplasia in inflammatory bowel disease: the gastroenterologists perspective and current practice in the United Kingdom. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17:** 1317-1324.
14. **Schulmann K, Mori Y, Croog V, Yin J, Oлару A, Sterian A, Sato F, Wang S, Xu Y, Deacu E, Berki AT, Hamilton JP, Kan T, Abraham JM, Schmiegel W, Harpaz N, Meltzer SJ:** Molecular phenotype of inflammatory bowel disease-associated neoplasms with microsatellite instability. *Gastroenterology* 2005; **129:** 74-85.

15. **Itzkowitz SH, Present DH:** Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; **11**: 314-321.
16. **Ahmadi AA, Polyak S:** Endoscopy/surveillance in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 2007; **87**: 743-762.
17. **Rubin DT, Kavitt RT:** Surveillance for cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; **35**: 581-604.
18. **Karvellas CJ, Fedorak RN, Hanson J, Wong CK:** Increased risk of colorectal cancer in ulcerative colitis patients diagnosed after 40 years of age. *Can J Gastroenterology* 2007; **21**: 443-446.
19. **Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM:** Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **2**: CD000279.
20. **Geboes K:** Review article: what are the important endoscopic lesions for detection of dysplasia in inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **24(Suppl. 3)**: 50-55.
21. **Thorlacius H, Toth E:** Role of chromoendoscopy in colon cancer surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13**: 911-917.
22. **Matsumoto T, Iwo Y, Igarashi M, Watanabe K, Otsuka K, Watanabe T:** Endoscopic and chromoendoscopic atlas featuring dysplastic lesions in surveillance colonoscopy for patients with long-standing ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **oct. 31** (epub ahead of prints).
23. **Chen R, Rabinovitch PS, Crispin DA, Emond MJ, Koprowicz KM, Bronner MP, Brentnall TA:** DNA fingerprinting abnormalities can distinguish ulcerative colitis patients with dysplasia and cancer from those who are dysplasia/cancer-free. *Am J Pathol* 2003; **162**: 665-672.
24. **Selaru FM, Xu Y, Yin J, Zou T, Liu TC, Mori Y, Abraham JM, Sato F, Wang S, Twigg C, Olaru A, Shustova V, Leytin A, Hytiroglou P, Shibata D, Harpaz N, Meltzer SJ:** Artificial neural networks distinguish among subtypes of neoplastic colorectal lesions. *Gastroenterology* 2002; **122**: 606-613.
25. **Galamb O, Sipos F, Dinya E, Spisak S, Tulassay Z, Molnár B:** mRNA expression, functional profiling and multivariate classification of colon biopsy specimen by cDNA overall glass microarray. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 6998-7006.
26. **Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM:** Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 1345-1353.
27. **Sandborn WJ:** Treatment of ulcerative colitis with oral mesalamine: advance in drug formulation, efficacy expectations and dose response, compliance, and chemoprevention. *Rev Gastroenterol Disord* 2006; **6**: 97-105.
28. **Herszényi L, Farinati F, Miheller P, Tulassay Z:** Chemoprevention of colorectal cancer: feasibility in the every day practice? *Eur J Cancer Prev* 2008 (in press).
29. **Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, Brentnall TA:** Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; **134**: 89-95.
30. **Pardi DS, Loftus EV, Kremers WR, Keach J, Lindor KD:** Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; **124**: 889-893.

A GYÓGYSZERRENDELÉS ELLENTMONDÁSAI – 2007/2008.

Dr. Dobos Éva

Szegedi Tudományegyetem, Egészségbiztosítási Igazgatóság, Egészségbiztosítási Dokumentációs Osztály, Szeged

2007 sok változást hozott a magyar egészségügy és szereplői életében, nem került el a gyógyszerrendelés témakörét sem. Sok jogszabály szólt már eddig is a gyógyszerellátás folyamatának szabályozásáról, azonban a kezelőorvosok számára ezek „alvó” jogszabályok voltak – mivel nem fordult elő, vagy nagyon ritkán, elszigetelten, az általuk leírtak be nem tartásával kapcsolatos szankció, igazából nem ismerték vagy nem vettek rólok tudomást.

A gyógyszerkassza állandó túlköltésének problematikája már 2005 végétől foglalkoztatta a jogalkotót¹, s sarkallta arra, hogy egy, a gyógyszerellátás teljes folyamatát átölelő törvénnyel és annak megvalósítási rendeleteivel próbálja elérni annak mederben tartását.

„A biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászati segédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól” szóló kerettörvény (továbbiakban a Törvény) 2006. december 18-án jelent

¹Egészségügyi Miniszter (2005.december) előterjesztése a Kormány részére a minőségi és hatékony gyógyszerrendelés ösztönzéséről (www.eüm.hu)

meg. Két hónapon belül követték a már meglévő rendeletek módosításai vagy teljesen új rendeletek. Ezeknek a rendeleteknek számos olyan pontja van, mely a kezelőorvos tevékenységét direkt vagy indirekt módon befolyásolja, vagy segít abban, hogy egyes eseményeket, változásokat betegének megmagyarázzon, ezért ismertük fontos a mindennapi gyakorlat során is.

A legfontosabb változások voltak:

- Az emelt, indikációhoz kötött támogatási kategóriák száma szaporodott (Eü50, Eü70, Eü90), és a rendelkezés módosult, pontos szabályok megfogalmazásával (32/2004. ESZCSM rendelet; www.oep.hu). Szinte havonta változik a lista, melyről – ma már jogszabályban kötelezett módon – az OEP, honlapján, folyamatosan tájékoztatja a felhasználókat. A jelen cikk megjelenéséig e rendelet legutolsó módosítása (54/2007. EüM rendelet) 2008. január elsejétől, illetve egyes esetekben február elsejétől módosítja az indikációs kör melletti rendelkezés szabályozását.

- Gyógyszerrendelést – mind járóbeteg-, mind fekvőbeteg-ellátás esetén – minősített számítógépes programmal segített módon kell végezni, 2008. június 30. után. A programok minősítését az Egészségbiztosítási Felügyelet végzi, az 53/2007 (XII.7.) EüM rendelet szerint.

- A vényírás során szükséges dokumentáció bővült.

- A közgyógyellátás rendszere átalakult.

- A betegeket több szituációban is nyilatkoztatni kell, melyet a dokumentációban kell megőrizni az OEP-ellenőrzés esetére:

- a kezelőorvoson kívül más orvos a betegségével összefüggésben 30 napon belül milyen – TB-támogatott – gyógyszert milyen mennyiségben rendelt (*Egészségbiztosítási törvény 1997. évi LXXXIII. Törvény, továbbiakban EB Törvény, 29.§.*);

- fenti nyilatkozattal együtt a beteg igazolja, hogy megkapta a gyógyszeres kezelés alternatíváival és költségeivel kapcsolatos tájékoztatást (*Gyógyszergazdaságossági Törvény 44.§.*);

- ha az orvos a helyettesíthetőséget a recepten letiltja, azt a beteggel meg kell beszélnie – ennek megtörténte is csak akkor igazolható, ha a beteg a dokumentációban aláírja;

- ha az orvos a beteg kérésére tér el a programjántól, azt is pontosan dokumentálnia kell, és a beteggel a dokumentációban aláíratatja.

- Konkrétabbá és többértévé vált a nem szabályos gyógyszerrendelés szankcionálása:

- „Amennyiben ellenőrzés során megállapítást nyer, hogy az orvos jogosulatlanul, illetve jogszabálysértően rendel gyógyszert”, az az érintett társadalombiztosítási (továbbiakban TB) támogatás megtérítését vonja maga után (17/2007 Kr.7.§.) 2007. március 15-től, ez a büntetési lehetőség ma is hatályban van!!! Az ellenőrzés szempontjait szintén a Kormányrendelet részletezi.

- A „költséghatékony gyógyszerrendelés” monitorozására használt mutató (BSúly) adott szint feletti értéke esetén az érintett szolgáltatótól visszavonják az OEP-finanszírozásának egy részét (17/2007. Kr6.§.). Ennek a

pontnak az életbeléptetését elhalasztották 2008. április hónaptól kiváltott receptekre, mivel nagyon sok negatív észrevétel jelent meg a rendelettel kapcsolatban, megalapozott gyógyszergazdasági, orvosszakmai, etikai és módszertani hibákra hivatkozva. 2007. december eleje óta folyik az egyeztetés a jogszabály több ponton történő módosításáról, miközben e cikk megjelenésekor is még az eredeti rendelet rossz szempontrendszerével készült listákat küldi ki az OEP az orvosok számára.

- A 44/2004 ESZCSM rendelet módosításával enyhítettek azon szakterületek (elsősorban onkológia és gyermekgyógyászat) nehézségein, ahol az ún. „off-label” gyógyszerrendelési gyakorlat szinte már a szakmai irányelvekben megfogalmazott ajánlásoknak felel meg anélkül, hogy az adott szerekre az adott indikációban a törzskönyvezés megtörtént volna.

A változások nagyon rövid időn belül, és egyes területeken a korábbi gyakorlattól igen eltérő módon kerültek kialakításra, így szinte elkerülhetetlen volt olyan hibák megjelenése, melyek egyes területeken megkérdőjelezzik a rendszer validitását és elfogadhatóságát. Ezek nélkül a Törvény célkitűzései a „minőségi és költséghatékony gyógyszerrendelésről” nem valósulhatnak meg.

Problémák és ellentmondások

1. Hibák az emelt, indikációhoz kötött támogatási kategóriák szabályozásában

- A 32/2004-s ESZCSM rendeletben több – többnyire diagnózis-meghatározási – hiba és pontatlanság található, melyekre „jó” példákat látunk a gasztroenterológia területén. Megjegyzendő, hogy ezeket a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Kollégium többször jelezte a jogalkotónak, változás azonban még a 2007. XII. 14-én megjelent, 54/2007. EüM rendeletben sem történt (!), az ígéretek ellenére.

- Az indikációs körök szabályozása nem veszi figyelembe az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokolljaként 2006-ban megjelent protokollok tartalmát.

2. Költséghatékony vagy költségminimalizálás?

- A gyógyszerrendelés-monitorozási jogszabályokban és azok kommunikációja során megfogalmazott alapelvekkel nincs összhangban a megvalósítás. A Törvény bevezetőjében „hatékonyságot megvalósító állami szabályozás”, illetve „társadalombiztosítási és egyéni kiadások gazdaságilag is hatékony felhasználása” a kitűzött cél. A törvény megvalósítását leíró 17/2007. Kormányrendelet egyrészről „a minőségi és hatékony gyógyszerrendelés”-t kívánja ösztönözni, de amikor ennek konkrét meghatározására tér rá, a „megtakarító gyógyszerrendelési gyakorlat”-ot preferálja. A gyógyszeres terápia megválasztásának alapjaként az OEP számára legalacsonyabb költségű szer kiválasztásának jogszabályi elvárása költségminimalizációs és nem költség-hatékonysági technika.

- A szakcionálást elhalasztották a 2007. március 31-ét követően kiváltott receptekre vonatkozóan. Miközben a gyógyszergyárak árcsökkentési ajánlatai sokszor havonta eredményezik az árak változását, adott recept felírásakor az orvos más információkkal rendelkezhet, mint a recept kiváltásakor érvényben lévő szabályok.

- Az utóbbi hónapokban a fentiekén túl számos orvosszakmai és gyógyszergazdasági szervezet és szakember gyűjtötte össze azokat a problémákat, melyek elsősorban ezzel a témakörrel foglalkoznak.

3. „Költséghatékony” gyógyszerrendelést támogató számítógépes program jellemzői

- A Törvény szabályozása szerint a minősített számítógépes program „*az E. Alap, illetve a beteg számára legalacsonyabb anyagi terhet jelentő gyógyszerre és segédeszközre ajánlatot tesz*”. Ezzel szemben az Egészségbiztosítási Felügyelet, amely a programot minősíti, azt akkor fogadja el, ha megfelel a meghatározott technikai jellemzőknek, valamint elősegíti az orvos beteg-tájékoztatási kötelezettségének teljesítését, amikor a beteg számára legalacsonyabb költségterhet jelentő alternatív terápia kiválasztását végzi. *Ennek a programnak jelenleg tehát egyetlen feladata van – és ez alapján is alakították ki a figyelőrendszerét –, hogy tájékoztassa az orvost arról, mely készítmény lenne a legolcsóbb a betegnek, és nem arról, hogy mikor teljesíti optimálisan a 17/2007 Kr.-ben leírtak szerinti elvárást a minimális TB-támogatás felhasználására.* Számos esetben a program által ajánlott alternatíva a magasabb TB-támogatás igénybevételét jelenti.

- A programminősítés rendelete meghatározza, hogy 2008. június 30. után kizárólag ilyen módon minősített programmal lehet gyógyszert rendelni. Ugyan a 17/2007 Kr. TB-támogatás, -felhasználás minimalizálási elvárásainak teljesítésében nem segít a program, mégis jó lenne, ha a szankcionálásban jelenleg figyelembe venni szándékozott időszak (ami most a 2008. március 31-ét követően kiváltott receptekre vonatkozik) egybeesne azzal, amikor ehhez már biztosan minősített programot használnak a kezelőorvosok.

4. Gyógyszerrendelés monitorozásának technikája egyértelmű és feltételezett problémái

- A Gyógyszergazdaságossági Törvény (46.§./2) szerint „*a minőségi és hatékony gyógyszerrendelés értékelése az ATC-kódokon belül rendelt gyógyszerek ...figyelembevételével történik.*” Ugyanakkor a 17/2007 Kr. szerint „*Az OEP terápiás gyógyszercsoportonként vizsgálja az orvos minőségi és hatékony gyógyszerrendelési muatóját*”, tehát – hibásan – nem a Törvényben meghatározott ATC-kódra, hanem ATC-alcsoportra (kódrendszer 4. szintjén) vonatkozóan végzi a monitorozást. Pl. a gasztroenterológia területén a A02BC hatástani ATC-alcsoporton belül választásra kényszerül az orvos olyan hatóanyagok között, melyek bizonyos diagnózisok esetén kimutatható, hatékonyságbeli különbségét már a 90-es évek közepén is multicentrikus tanulmányok vizsgálták és döntötték el². A probléma hatásának csökkentésére a rendelet módosítási javaslatában egyes csoportokat összevontak, ezzel tágítva az átlaghoz való közelítés lehetőségét.

- A Törvény előkészítő fázisában az összehasonlítás homogenitásának fontosságát hangsúlyozták³, azonban a gyógyszerrendelés monitorozásának jelenlegi formájában nem érvényesítették, több szinten sem. A jelenlegi módosítási javaslatban elkülönítik a háziorvos és nem háziorvos gyógyszerrendelőket, elkülönítik az emelt, kiemelt indikációban felírt készítmények értékelését, azonban még mindig nem különülnek el a jogviszonyok (pl. pro familia felírt recepteket, magánrendelés receptjeit nem választják le), mint ahogyan a gyermekkorú betegek számára írt receptek sem. Nem választják ezért a szakterületeket és a progresszivitási szinteket sem.

5. Szakmai protokollok jelen formájukban nem támogatják megfelelően a terápiás döntéseket

- 2006-tól több lépcsőben közel 200 szakmai protokoll jelent meg az Egészségügyi Minisztérium jogszínterével. A szakmák megkapták a megfelelő instrukciókat, hogyan kell elkészíteni egy ilyen protokollt (23/2006. EüM rendelet, 2006. május), azonban arra

²Schepp W, Classen M: Pantoprazol and ranitidine in the treatment of acute duodenal ulcer. A multicentre study. Scand J Gastroenterol 1995.

³Egészségügyi Miniszter (2005. december) előterjesztése a Kormány részére a minőségi és hatékony gyógyszerrendelés ösztönzéséről (www.eum.hu) / 4.4. Az orvosok értékelése

Az egyes orvosok értékelése, az indikátorok kiszámítása érdekeltségi kategóriánként történik. A kategóriák kialakítására azért van szükség, hogy a gyógyszerfelírást végző orvosok egy homogén csoport tagjaként legyenek értékelve. Nem szerencsés ugyanis egy urológus és egy házi gyermekorvos gyógyszerrendelési szokását összehasonlítani az általuk rendelt gyógyszerek alapján származtatott indikátorokkal. A két orvos vélhetően nem ugyanabból a gyógyszerkörből dolgozik, nem ugyanaz a lehetőségük arra sem, hogy a beteg pénztárcája számára a legkedvezőbb készítményt választhassák. Az érdekeltségi kategóriák képzése az alábbiak szerint történik. Első lépésben különválnak a háziorvosok és a szakellátásban dolgozó orvosok értékelése. A háziorvosoknál különül el a felnőtt, vegyes praxisú és a gyermekorvosok csoportja, a szakorvosoknál a progresszivitási szint, az ellátási forma és a szakmacsoport szerint történik a csoportképzés. A gyógyszerrendelést végző orvosok besorolásra kerülnek a definiált érdekeltségi kategóriákba. Egy orvos annyiszor lesz értékelve, ahány kategóriába esik, illetve ahány szolgáltatótól vényírási jogosultságot kapott. További csoportképző dimenzió a gyógyszerrendelés jogcíme, mivel az egyes jogcímenek rendelhető gyógyszerkör meglehetősen eltér egymástól, illetve más támogatási vonzata van.

vonatkozóan nem kaptak egyértelmű tájékoztatást, hogy a protokollokban leírtaknak milyen szempontból lehet jelentősége a jövőben. Sok közülük nem is alkalmas arra, hogy az EB Törvényben leírtak szerint biztosítsa a megfelelő információt a szolgáltatók számára ahhoz, hogy a beteg konkrétan milyen, a „vizsgálati és terápiás eljárási rend szerinti szolgáltatásokra jogosult”.

• 2006 decemberében megjelent a finanszírozási eljárásrendek elkészítésére vonatkozó 47/2006. EüM rendelet. „Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár... főigazgatója a tárgyévvel megelőző évben megjelent... szakmai protokollok közül kiválasztja, hogy az adott évben mely protokollokhoz szükséges finanszírozási eljárásrend megalkotása...” (3.§./1). Tehát, ami a protokollokban megfogalmazásra került, az fogja a finanszírozási eljárásrendek szakmai alapját képezni. Az OEP honlapján megjelent tervek szerint a gasztroenterológia szakterületéről a májtumorok esetére készül az első finanszírozási protokoll.

• A gyógyszerrendelés monitorozásakor adott orvos által felhasznált TB-támogatást az országos átlaghoz viszonyítják. Az országos átlag – ha a fentiekben bemutatott metodikai hibák megszűnnek –, az országosan jellemző terápiás szokásokat fogja tükrözni, optimálisan az adott témában megjelent szakmai protokollokban leírtak szerint. Ha ezek nem nyújtanak kellő segítséget, akkor a kezelőorvosok szankciótól való félelmükben egyre nagyobb mértékben csökkentik a felírt TB-támogatás mértékét, ez csökkenti az országos átlagot, végül egy, a betegellátás minőségét végzetesen rontó spirálba lépünk be.

A fenti összefoglaló tartalmát szinte havonta lehetne valamely ponton módosítani, ezért alapvető fontosságú, hogy a kezelőorvosok az OEP (www.oep.hu) és az EüM honlapját (www.eum.hu) folyamatosan kövessék a gyógyszerrendelési szabályok, háttéranyagok, mint pl. a gyógyszerterzs változását, illetve készülöben lévő jogszabályokat (EüM honlapján a jogalkotás menüpont alatt). Az OGYI honlapja (www.ogyi.hu) segít az alkalmazási előíratok elérésében.

A MALABSZORPCIÓ KÓRÉLETTANA

Dr. Beró Tamás

Baranya Megyei Kórház, Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Pécs

A külvilággal szervezetünk a legnagyobb felszínnel (300 m²) a bélnyálkahártyán keresztül kerül kapcsolatba.

Az intesztinális mucosa fizikális barrierként működik, mechanikai és funkcionális védelmet biztosít a lenyelt antigénekkal, baktériumokkal, vírusokkal szemben.

Azonban ez a barrier még normál egyedekben is inkomplett, mert különböző méretű molekulák képesek átjutni még az ép nyálkahártyán is passzív mechanizmusokkal, pinocytosissal, interakciót eredményezve a mukozális immunrendszerrel, mely down regulálja a gyulladásos folyamatokat. Ennek eredménye az orális tolerancia kialakulása.²

A gasztrointesztinális epithel szemipermeabilis barrierként képez, melynek három fő feladata van:

1. Biztosítja az oldatok, elektrolitok és tápanyagok felszívódását.

2. Gátolja a nagyobb, potenciálisan toxikus anyagok, antigének, molekulák és organizmusok szervezetünkbe való bejutását, permeációját.

3. Gátolja immunfunkciójával, szekretoros IgA szekréciójával a vírusok, a baktériumok és egyéb antigén anyagok szervezetünkbe való bejutását.¹

A vékonybélből történő felszívódás mechanizmusai:

- Passzív diffúzió

- Facilitált diffúzió (csatorna-mediált, carrier-mediált)
- Aktív transzport
- Exchange diffúzió
- Pinocytosis (endocytosis, exocytosis)
- Persorptio (partikuláris abszorpció)

Permeabilitás

A permeabilitás olyan membrántulajdonság, amely facilitálja az oldatok vagy az oldatokban lévő szubsztanciák diffúzióját a membránon keresztül specifikus „carrier” mechanizmusok igénybevétele nélkül.

A humán intesztinális nyálkahártyán keresztüli permeabilitásnak három ismert mechanizmusa lehet.

1. Nagy kapacitású transzcelluláris út főleg a lipiddékony anyagoknak, mint pl. PEG 200-500.

2. Nagy kapacitású transzcelluláris út a kis molekulájú hidrophil cukrok, mint L-ramnóz és mannitol részére. Molekulasúly kisebb mint 180.

3. Lassú kapacitású intercelluláris út a nagyobb hidrophil szubsztanciák, mint 51Cr-EDTA, laktulóz, triszacharidok, alimentáris és bakteriális antigének részére.¹

A molekulák passzív abszorpcióját elsődlegesen – az intesztinális epitheliális sejtek apikális részén található – az epithelsejteket összekapcsoló „tight junctions” sza-

bályozza. A mikrovillusok csúcán és a bazális részén is különböző méretű pórusok, csatornák találhatók. A „tight junctions” száma és denzitása megszabja és regulálja a molekulák diffúzióját. A „tight junctions” állapota nem statikus. A pórusok vagy csatornák kinyílhatnak vagy bezáródhatnak és ettől függően eresztenek át kisebb vagy nagyobb molekulákat a szemipermeábilis membránon keresztül.^{9,10}

Felszívódást befolyásoló tényezők

1. A felszívó felszín nagysága
2. A felszívódás lokalizációja
3. A felszívódás mennyiségi szelekciója
4. A felszívódás minőségi szelekciója
5. A gyomor ürülése
6. Az anatómiai viszonyok, műtét utáni állapotok
7. A molekula nagysága
8. Ozmotikus viszonyok
9. Az intesztinális tranzitidő
10. Az epe kiválasztás és epesavak funkciója
11. A pancreas funkciója
12. Keringési viszonyok
13. A gasztrointesztinális hormonok
14. Lymphaticus elfolyás
15. Bakteriális és/vagy parazitás fertőzés
16. Gyógyszerek

Ad.1. A vékonybél felszívó felszínét a redők, a bolyhok, a villusok és mikrovillusok kb. 300 m² felületre növelik. Azok a betegségek, bypass-műtétek, reszekciók, melyek e felületet csökkentik, a felszívódást is csökkentik. A crypta epithelsejtjei felelősek a szekrécióért. Az abszorpcióra specializálódott epiteliális sejtek (enterocyták) a crypták aljáról felfelé vándorolva kerülnek a bolyhok csúcára. Az enterocyták apikális felszínén található a mikrovillusok. A kefeszegély rétegben lokalizálódó enzimek szabályozzák a táplálék-összetevők és a víz felvételét, regulált szekrécióval, immunfunkcióval jelentős védelmi barrier feladatot látnak el. Az apikális plazmamembrán összetevői: hidrolázok, amilrid-szenzitív Na⁺-csatorna, Na⁺-dependens transzporterek, Cl⁻-csatorna, H⁺-ATP-áz, proteinhez kötődő glikozil-foszfatidilinozitol utak, glikolipidek. A laterális plazmamembrán feladata a sejtek közötti adhézió, kapcsolat és kommunikáció biztosítása. Mind ezt sejtadhéziós molekulákkal, junkcionális komplexek (zonula occludens, zonula adherens, desmosomák, tight junctionok) révén érik el. A bazális laterális membrán feladata a jelátvitel fogadása és transzmissziója, iongradiensek képzése, konstitutív szekréció. E feladatban a következő komponensek vesznek részt: (Cl⁻/HCO₃ cserélő) anioncsatorna, Na⁺-, K⁺-ATP-áz, növekedési-faktor-receptorok, hormon- és neurotranszmitter-receptorok, receptorokhoz kapcsolódó transzdukciós rendszerek. A bazális membrán összetevői: laminin, IV. típusú kollagén, proteoglikánok. Feladata a sejt és a szubsztrátumok kontaktusa, melyet bazálmembrán-receptorok által biztosít.⁷

Ad.2. Különböző szubsztrátok a vékonybél más-más szakaszán szívódnak fel.

A duodenum és legfelső jejunális szakaszon szívódnak fel a kétértékű kationok, mint pl. a Ca²⁺, a Mg²⁺, a Fe²⁺, és már itt megkezdődik a szénhidrátok felszívódása, mely a jejunum felső szakaszát is igénybe veszi. A jejunum és az ileum felső szakaszán szívódnak fel a fehérjék, a peptidok, a jejunum és ileumból abszorbeálódnak a lipidek. A terminális ileumból szívódnak fel az aniontípusú vegyületek, az epesavak és a B₁₂-vitamin. A víz a vékonybél teljes szakaszából és a colonból is felszívódik.^{2,8}

Ad.3. Csökkenő tendenciával szívódnak fel a béltraktusból a következő szubsztrátok: víz, elektrolitok, szénhidrátok, fehérjék, zsírok, B₁₂-vitamin.

Ad.4. Azonos típusú szubsztrátok (pl. szénhidrátok) felszívódásában is vannak különbségek. Csökkenő sebességgel szívódnak fel az alábbi szubsztrátok: galaktóz, glukóz, fruktóz, ribóz, arabinóz. A D-izomerek gyorsabban szívódnak fel, mint az L-formátumúak.

Ad.5. A gyomor ürülésének funkcionális, organikus betegségek által történő megváltozása, valamint a gyomor műtétei csökkenthetik a tápanyagok felszívódását (pl. diabeteses gastroparesis, pylorus-stenosis).⁶

Ad.6. Gyomor-bél műtétek utáni malabsorptio:

1. Gyomorműtétek utáni állapot: Billroth I., II. reszekció, Dumping-szindróma, vagotomia, pylorusplastika, vak-kacs szindróma, gastrectomia.

2. Vékonybél-reszekció után: strangulatio, bélhalás, M. Crohn, lymphoma, tumor.

3. Jejunoileális bypass.

Ad.7. Minél kisebb egy molekula, annál gyorsabb a felszívódása. Ez alól kivétel a B₁₂-vitamin felszívódása. Ebben az esetben egy amúgy is nagy molekula (a cianokobalamin) kapcsolódik egy másik nagy molekulával (intrinsikus faktor) és csak ebben a formában képes felszívódni. Az élelmiszerekkel bevitt táplálékhoz kötött B₁₂-vitamin a gyomorsósav hatására felszabadul, melyhez a nyálba termelődő R-binderek hozzákötődnek. Ezt a kötődést bontják a pancreas emésztő enzimjei, és az így már szabad cianokobalaminhoz jól tud kötődni a gyomor parietális sejtjei által szekretált intrinsikus faktor. Ez a komplexum a terminális ileum speciális receptoraihoz kötődik Ca-ion jelenlétében és aktív transzporttal felszívódik.⁴

Ad.8. Hiperozmoláris közegből a felszívódás gyorsabb.

Ad.9. Minél rövidebb az intesztinális tranzitidő, annál kevesebb szubsztrátum szívódik fel a béltraktusból (pl. hasmenés).

Ad.10. Az emberi szervezetben naponta 12–36 g epe szekretálódik. Számításának képlete: napi epeszekréció = eperaktár (≅3 g) × enterohepatikus ciklus szám (4–12/nap). Naponta kb. 400–600 mg epesav szintetizálódik. A széklettel történő napi veszteség is ennyi. A vizelettel ürített mennyiség 0,5 mg/nap. A szervezet epesavpoolja kb. 2–5 g. Ez a pool a napi étkezések miatt kb. 4–12-szer cirkulálódik, így ez napi 12–36 g szekréciós rátát eredményez. Egy étkezés alatt kb. háromszor fordul meg az enetrohepatikus keringésben az epesavpool.

Az epesavak domináns felszívódási helye a terminális ileum, ahol aktív transzportmechanizmussal abszorbeálódnak. Az epesavak félélettartama 2–3 nap.

Az epesavszintézist a napi epesavvesztéséget figyelembe véve dominánsan az enterohepatikus keringésben részt vevő epesavak mértéke negatív feedback mechanizmussal szabályozza. További reguláló szerepe van a HMG-CoA-reduktáz és a 7- α -hidroxiláz enzimek aktivitásának, melyet főleg az urodezoxicholsav feedback befolyásol. Az életkorral párhuzamosan csökken az epesavszintézis, azonban a koleszterinszintézis mértéke nő.^{3,11}

Az epesavak funkciói:

1. A zsírokat, koleszterint és zsírolékony vitaminokat micelláris fázisba víve vízdoldékonyvá teszik, elősegítve azok felszívódását. Aktiválnak egyes enzimeket és stabilizálják azok aktivitását, pl. pankreatikus lipáz, foszfolipáz A2, pankreatikus koleszterol-észteráz.

2. Befolyásolják a koleszterinmetabolizmust. Csökkentik a koleszterinfelzaporodást:

- a) fokozzák a lebontását epesavakká,
- b) oldatban tartják a koleszterint az epében,
- c) szabályozzák a koleszterinszintézist a májban és a béltraktusban,
- d) regulálják az epébe történő koleszterinkiválasztást.

3. Szabályozzák az epeáramlást ozmotikus vízszekréció révén.

4. Szabályozzák az epesav-szekréciót:

- a) monohidroxi-epesavak cholestasist eredményeznek,
- b) dihidroxi- és trihidroxi-epesavak cholericus hatásúak.

5. Emulzifikálják a zsírolékony vitaminokat.

6. A colonba kerülve a nyálkahártyát vízszekrécióra ingerlik, stimulálják az intesztinális motilitást.

7. Az enterohepatikus keringés befolyásolása révén hatással vannak egyes gyógyszerek epével történő kiválasztására, recirkulációjára, pl. NSAID-szerek, digoxin.

8. Befolyásolják az epébe kiválasztódó immunglobulinok mennyiségét.

Ad.11. A pancreas exokrin és endokrin funkciója az intraluminális digestio elengedhetetlen feltétele. A hasnyálmirigy bikarbonát szekréciója biztosítja az elválasztott enzimek részére az optimális pH-viszonyokat. Az R-binderek emésztése révén részt vesz a B₁₂-vitamin felszívódásában.

Klinikailag manifeszt exokrin pancreaselégtelenség a betegség késői fázisában jelenik meg, amikor kb. 90%-a elpusztult az exokrin parenchimának. Az elégtelen zsírlélembontás a legsúlyosabb tünet, ez steatorrhoeát okoz. Okai:

- nem elegendő lipázszintézis és szekréció,
- bikarbonát-szekréció csökken, ami miatt gyors és teljes a lipázinaktiváció a savas duodenumban,

- bikarbonát-szekréció csökken, csökken a duodenális pH, a konjugált epesavak kicsapódnak, ennek következtében csökken a zsírok emésztése és felszívódása.

- Enyhe és közepes exokrin pancreaselégtelenség esetén a felszívódás normális, de áttolódik a vékonybél egy disztálisabb régiójába, ahol a bélfalból disztális intesztinális gátló mediátorok szabadulnak fel, ami motoros és secretoros zavarok kialakulásához vezet. Az exokrin pancreaselégtelenség klinikai megjelenése: steatorrhoea, súlyvesztés, bakteriális túlnövekedés, zsírban oldódó vitaminok (A, D, E, K) hiánya.

Ad.12. Károsodhat az intesztinális traktus artériás vérellátása, ez súlyos formában ischaemiás bélnyálkahártyát eredményez, következményes funkciókárosodással. A vénás elfolyási zavar (portális hipertensio, vena portae thrombosis) nyálkahártyapangást okoz, ezzel a tápanyagok transzportja károsodik.

Ad.13. A gasztrointesztinális hormonok komplex módon befolyásolják a gyomor-bél traktus funkcióit. Szerepet játszanak a nyáleválasztásban, a gyomorsav-szekrécióban, a gasztrointesztinális enzimek elválasztásában, secretoros folyamatok regulálásában, a gasztrointesztinális traktus motilitásának szabályozásában.⁵

Ad.14. A nyirokutak betegségei (intesztinális lymphangiectasia, daganatos elzáródás, gyulladásos betegségek miatti obstructio stb.) súlyos zsírfelszívódási zavart eredményeznek, következményes kalóriadeficitet okoznak.

Ad.15. A bakteriális és/vagy parazitás fertőzés krónikus gyulladást okoz a bélnyálkahártyában, károsítja a felszívódási, secretoros és immunológiai védekezés mechanizmusait. Számos baktérium saját anyagcseréjéhez felhasználja a tápanyaggal bevitt szubsztrátokat, így csökkenti a felszívódás intraluminális kínálatát.

Ad.16. Gyógyszerek által okozott malabsorptio (1. táblázat).

1. táblázat. Gyógyszerek által okozott malabsorptio

Gyógyszer	Felszívódásában károsított szubsztrát
Antacidák	foszfor, Fe ⁺⁺
Anticonvulsánsok	folsav, Ca ⁺⁺
Biguanidok	glukóz, aminosavak, B-12-vitamin
Cholestiramin	warfarin, thyroideahormonok, szivglikozidok, zsírok, A-, D-, E-, K-vitamin
Colchicin	xilóz, B-12-vitamin, koleszterol
Alkohol	xilóz, folsav, B-vitaminok
Metothrexate	xilóz, folsav
Neomycin	zsírsavak, xilóz, B-12-vitamin
p-aminosalicylsav (PAS)	koleszterol, folsav, B-12-vitamin
Sulphasalazin	folsav
Tetracyclinek	Fe ⁺⁺ , Ca ⁺⁺ , Mg ⁺⁺

Irodalom

1. **Beró T:** Intesztinális barrier és permeabilitás. In: Asztalos I, Metzger P, Papp J (szerk.): Gastro update. 2007; 541-546.
2. **Banai J:** A vékonybél betegségei. In: Tulassay Zs (szerk.): A belgyógyászat alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2007; 884-887.
3. **Carey MC:** Biliary lipids and gallstone formation. In: Csomós G, and Thaler H (szerk.): Clinical Hepatology. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1983; 52-69.
4. **Donaldson RM:** Intrinsic factor and the transport of cobalamin. In: Johnson LR (szerk.): Physiology of the gastrointestinal tract. Rawen Press 1987; 959-973.
5. **Walsh JH:** Gastrointestinal hormones. In: Johnson LR (szerk.): Physiology of the gastrointestinal tract. Rawen Press 1987; 181-254.
6. **Silen W:** Gastric mucosal defense and repair. In: Johnson LR (szerk.): Physiology of the gastrointestinal tract. Rawen Press, 1987; 1055-1070.
7. **Madara JL, Trier JS:** Functional morphology of the mucosa of the small intestine. In: Johnson LR (szerk.): Physiology of the gastrointestinal tract. Rawen Press, 1987; 1209-1250.
8. **Powell DW:** Intestinal water and electrolyte transport. In: Johnson LR (szerk.): Physiology of the gastrointestinal tract. Rawen Press, 1987; 1267-1306.
9. **Alpers DH:** Digestion and absorption of carbohydrates and proteins. In: Johnson LR (szerk.): Physiology of the gastrointestinal tract. Rawen Press, 1987; 1469-1488.
10. **Hopfer UH:** Membrane transport mechanisms for hexoses and amino acids in the small intestine. In: Johnson LR (szerk.): Physiology of the gastrointestinal tract. Rawen Press, 1987; 1499-1526.
11. **Erlinger S:** Physiology of bile secretion and enterohepatic circulation. In: Johnson LR (szerk.): Physiology of the gastrointestinal tract. Rawen Press, 1987; 1557-1580.

A VÉKONYBÉL ENDOSZKÓPOS VIZSGÁLATA

Dr. Papp János

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az emésztőszervi endoszkópia igazi fejlődése a szál-optika (azaz a hajlékony endoszkópia), majd a videoen-doszkópia (digitális technikai képátvitel, dokumentáció stb.) technikai feltételeinek megteremtésével terjedt el világszerte és vált a gasztroenterológiai diagnosztika meghatározó eljárásává. Mindezek mellett is különös, hogy a vékonybél-endoszkópia a többi szerv vizsgálata mellett mostoha gyermek maradt, annak ellenére, hogy többféle „klasszikus” módszert is kifejlesztettek („push enteroszkópia”, „szondás enteroszkópia”, intraoperatív endoszkópia). Ennek oka egyrészt az, hogy a korábban alkalmazott módszereknek a hatótávolsága korlátozott volt (60–80 cm), másrészt a vékonybél betegségei a gasztroenterológiának csupán vékonyka szeletét alkotják.

Az igazi áttörést a kapszulás endoszkópia bevezetése jelentette, amely nem csupán azért váltott ki általános figyelmet (még a bulvár sajtó szintjén is), mert lehetővé tette az egész vékonybél megtekintését, hanem mert forradalmian új volt, és gyökeresen eltérő elveken alapult. A módszert azóta továbbfejlesztik és igyekeznek alkalmazni tenni a nyelőcső, a vastagbél és a jövőben talán a gyomor vizsgálatára is.

A vizsgálatot – mint neve is jelzi – egy kapszula teszi lehetővé. Ez a műszer egy kis lenyelhető henger, amely magában rejt a felvételek készítésére szolgáló optikai rendszert, elektronikus „képrögzítő kamerát”, az ada-

tok telemetrikus közlésére szolgáló adót és az elektromos tápegységet. A műszer által közvetített képeket egy hasfalra rögzített vevő rendszer fogadja, és elemzésük később történik. Míg az eredeti műszer bizonyos frekvenciával álló képeket közvetített, az újabb (más cég által gyártott) kapszulák képét már a felvétel idején, „real time” is lehet értékelni. A vizsgálat ugyan drága és hosszadalmas, a kapszulás endoszkópia mégis igen nagy segítséget jelent a vékonybél-diagnosztikában, elsősorban az ismeretlen eredetű vékonybélvérzések lokalizációjában és okainak felderítésében. Egyelőre operatív alkalmazása nem lehetséges, bár intenzív kutatások folynak ennek megoldására is. A kapszulaalkalmazás potenciális veszélye a vékonybél szűkületekben történő elakadása – elsősorban Crohn-kór okozta sztenózis miatt. Ha erre gyanú van, akkor a valódi kapszula alkalmazása előtt egy méretében azonos, de idővel széteső és feloldódó „patency” kapszula passzázsának megfigyelésével lehet döntést hozni az elakadásra képes valódi kapszula alkalmazásáról. Ha a „patency” átjut a tápcsatornán, akkor minden bizonnyal a valódi kapszula is képes erre.

Újabb technika a kettős ballonos enteroszkópia, amelynek elve, hogy az enteroszkópon egy ráhúzzható hüvely, úgynevezett „overtube” mozog és mindkettő végén a helyzet rögzítésére szolgáló, a bélfalhoz tapadó ballon. A két mozgó egység (hol az egyiket rögzítve, hol a má-

sikat) hernyószerűen araszol tovább a vékonybélben, azt mintegy felfűzve magára. Ezzel a technikával (amely természetesen bonyolult, időigényes és ugyancsak a beteg anesztéziáját igényli) az egész vékonybél megtekinthető. Különösen fontos előnye a kapszulás endoszkópiával szemben, hogy (korlátozott mértékben) operatív endoszkópos beavatkozások (biopszia, polypectomia, de különösen a vérzéscillapítás) is elvégezhetőek.

A kettős ballonos endoszkópia mellett megjelent a szimpla ballonos enteroszkópia is, amely kissé hasonló, kissé különböző endoszkópos technikát alkalmaz – még mindig a tanulási fázisban járunk.

Bár a kapszulás endoszkópia alkalmazásával rohamosan gyűlnek a tapasztalatok (világszerte már több mint félmillió vizsgálat történt), az értékelés még mindig nehéz. Számos olyan kis hyperaemiás folt, apróbb erosio vagy fekély fedezhető fel, amelynek valódi klinikai jelentősége kétséges. Biztosra vezető azonban, hogy a nem szteroid gyulladásgátlók (az ismert gyomor- és vastagbélnyálkahártya-károsító hatás mellett) a vékonybélmucosán is léziókat okozhatnak.

Az enteroszkópia feltétlen indikációja az a tápcsatornai vérzés, amely a negatív eredményű felső pánendoszkópia és alsó kolonoszkópia alapján minden bizonnyal a közti területről származik. Relatív javallata minden olyan betegség, amely más módszerekkel (a vékonybél radiológiai vizsgálata, vagy csupán a felső jejunum vizsgálata és onnan biopsziás mintavétel) is többé-kevésbé

vizsgálható, de potenciális diagnosztikus vagy terápiás előnyt jelenthet az endoszkópia.

Enteroszkópia során a legfontosabb tevékenység kétségtelenül a leggyakoribb vékonybélbetegség, a glutén-enteropathiát kísérő szöveti elváltozások bizonyítására szolgáló vékonybél-biopszia. A coeliakia endoszkópos felismerése is lehetséges – közelítő valószínűséggel. Az enteroszkópia során felismerhető leggyakoribb vérzésforrás az angiodysplasia, ez endoszkóposan kezelhető is (ha nem a kapszulával látjuk). További kóros leleteket jelenthetnek benignus vagy malignus neoplasiák (esetleg polyposis szindrómák részeként). Meckel-diverticulum, Crohn-betegség okozta fekélyek, szűkületek. Polypusok enteroszkóppal eltávolíthatók. A hagyományos enteroszkópia szövődménye ritka, a kapszulás endoszkópia (megfelelő előfeltételek betartása esetén) biztonságos. A kettős ballonos endoszkópia komplikációinak gyakorisága még nem mérhető jól fel – a jelenlegi adatok szerint az is biztonságos.

Irodalom

- **Lakatos PL, Fuszek P, Horváth HC, Zubek L, Papp J:** A kettős ballonos endoszkópia szerepe a vékonybél betegségeinek diagnózisában és kezelésében: kezdeti tapasztalataink az első 25 vizsgálat során. *Orvosi Hetilap* 2006; **147(40):** 1939-1944.
- **Yamamoto H, Kita H:** Double-balloon endoscopy. Theory and practice. Springer Verl. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, 2006.

A VÉKONYBÉL RITKA BETEGSÉGEI

Dr. Garamszegi Mária

Baranya Megyei Kórház, Belgyógyászat-Gasztroenterológiai-Kardiológiai Osztály, Pécs

A vékonybél a gasztrointesztinális rendszer legnehezebben vizsgálható szerve. Üreges szervről lévén szó, az endoszkópos vizsgálat a legprecízebb módszer, „rejtett” helyzeténél fogva azonban csak speciális endoszkópok – kapszulás endoszkóp, push enteroszkóp vagy kettős-ballonos enteroszkóp – számára elérhető. A vékonybél vizsgálatára kifejlesztett új endoszkópos módszerek nehezen hozzáférhetőek, használatuk és az értékelés speciális szakértelmet igényel, a nem kapszulás megoldások pedig a beteg számára is jelentős megterhelést jelentenek. Az egyéb képalkotó módszerek, mint a hasi ultrahangvizsgálat, hagyományos szelektív enterográfia, hasi CT, CT-enteroclysis finom morfológiai eltérések vizsgálatát nem teszik lehetővé. A morfológiai diagnosztika területén ígéretes módszerek látszik az MR-enteroclysis,⁵ főleg a vékonybél obstruktív elváltozásainak diagnosztikájában, de még kevés a tapasztalat és erősen korlátozott a hozzáférhetőség.

Nem sokkal könnyebb a helyzet a szövettani diagnózis tekintetében sem, hiszen a duodenum és a terminális ileum kivételével a mintavétel ismét csak kapszula alkalmazásával vagy intraoperatív módon lehetséges. Az előbbi csak a vékonybél kiterjedt diffúz megbetegedései esetén lehet megfelelő diagnosztikus értékű, elfogadhatóan szenzitív. A molekuláris biológiai módszerek, mint a PCR, specifikus diagnózist adnak (pl. Whipple-kór), a funkcionális vizsgálatok azonban természetüknél fogva elsősorban a betegségek szervi lokalizálásában, nem pedig a dignitás és a pontos topográfia vonatkozásában nyújtanak segítséget. A fentiekből nyilvánvaló, hogy a vékonybél megbetegedéseinek diagnózisa gyakran jelentősen késik, ami legtöbbször meghatározza a kimenetelt is. Valódi előfordulásuk minden bizonnyal jóval meghaladja a felismert esetekét. Különösen így van ez az egyébként is ritkának minősülő kórképek esetében, ahol legtöbbször még a betegségre vonatkozó klinikai gyanú sem vetődik fel.

A gyakori „ritka” vékonybél-megbetegedésre legjobb példa a vékonybél-nyálkahártya nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) által okozott léziói, amelyekről sokkal ritkábban esik szó, mint a gyomor hasonló elváltozásairól, kóroki szerepükre is ritkán derül fény (pl. ismeretlen eredetű vashiányos anaemiák), holott a kapszulás endoszkópia elterjedése óta tudjuk, hogy a vékonybélleziók nem kevésbé gyakoriak, mint a gyomor hasonló elváltozásai (60–70%), ugyanakkor a védekezés lehetősége csekély.⁹

Önkényes kiemeléseket alkalmazva, részletesebben foglalkozom a vékonybél primer daganataival, az eosinophil gastroenteritisszel és a Whipple-kórral.

Primer vékonybél-daganatok

A primer vékonybél-daganatok előfordulása kifejezetten ritka, annak ellenére, hogy a gasztrointesztinális traktus hosszának 75%-a, felszínének 90%-a a vékonybélhez tartozik. Mégis a gasztrointesztinális tumoroknak csak 3–6%-át, a rosszindulatú tumorok 1–2%-át, az összes rosszindulatú daganat 0,1–0,3%-át teszik ki a vékonybél rosszindulatú daganatai. Az incidencia populációk között változó: 9,6–13/1000000 lakos. A jóindulatú daganatok még ritkábbak.¹⁴

Az alacsony incidenciát az alábbi tényezők magyarázhatják:

1. Nincsenek jelen a bakteriális metabolizmus karcinogén termékei.
2. A vékonybélben az alkalikus pH nem teszi lehetővé bizonyos karcinogének aktiválódását.
3. Fejlett nyirokapparátussal és nagy mennyiségű protektív IgA-val rendelkezik.
4. Gyorsabb a tranzitidő és rövidebb a karcinogékkal történő expozíció.
5. Benzpirén-hidroxiláz nagy koncentrációban van jelen a vékonybélben.
6. A vékonybél nagy folyadéktartalmában felhígulnak a karcinogének, másrészt kevesebb irritáció éri a nyálkahártyát.
7. A vékonybél mucosa magas sejt-turnoverrel rendelkezik.

A jó- és rosszindulatú indulatú daganatok kiindulhatnak a vékonybél valamennyi szöveti komponenséből. A benignusak lehetnek adenomák, benignus GIST tumorok, haemangiómák, lymphangiómák, fibromák, neurofibromák, Schwann-sejt-tumorok és lipomák. A rosszindulatú tumorok különböző formáinak előfordulási aránya esetszerűként változó, leggyakoribbnak az adenocarcinomákat tartják, amelyek fő előfordulási helye a duodenum (periampulláris tumorok) és a jejunum, amelyet feltehetően a carcinoid tumorok, majd a primer lymphomák és a gasztrointesztinális stromatumorok (GIST) követnek. A carcinoidot és a GIST tumorokat semimalignus tumorként tartják számon lassúbb növekedésük és esetenként alacsonyabb metasztázist képző hajlamuk alapján.²³

A primer intesztinális lymphomák non-Hodgkin-lymphomák, a nyugati populációban korábbi közlések sze-

rint 60–80%-ban B-sejtes lymphomák (IBCL), nagyrészt a disztális vékonybélben, dominálónan az ileo-coecalis régióban előforduló diffúz nagysejtes B-sejt-lymphomák (DLBCL). Egyéb típusok: extranodális marginális zóna B-sejtes (felölt „western” típusú és immunoproliferatív vékonybélbetegség – IPSID) lymphoma, a köpenysejtes és a Burkitt-lymphoma ritkábban fordulnak elő. Az intesztinális T-sejtes lymphomák (ITCL): enteropathiával társult (EATCL) és perifériás T-sejtes (nem-EATCL) lymphomák gyakran multifokálisak, és leggyakrabban a jejunumban és a proximális ileumban foglalnak helyet, igen rossz prognózisúak. Német prospektív klinikai vizsgálatban arányuk jóval meghaladja az IBCL arányát.^{2,4} A GIST tumorok az utóbbi években az érdeklődés homlokterébe kerültek a velük kapcsolatban jelentősen kibővült hisztopatológiai ismeretek és diagnosztika, illetve az ezzel kapcsolatban megváltozott kezelhetőségük alapján.^{10,15,17}

A daganatokra hajlamosító tényezők három csoportját különítik el:

1. Hereditaer állapotok (FAP, Gardner-szindróma, Peutz-Jeghers-szindróma, HNPCC, Von Recklinghausen-betegség).

2. Immunhiányos állapotok (HIV-infekció, gyógyszeres immunszuppresszió, veleszületett immunodeficiencia szindrómák).

3. A mukozális barrier károsodásával járó állapotok (Crohn-betegség, coeliakia,¹⁶ *H. pylori* infekció).

A vékonybél-daganatok korai stádiumban tünetszegények, az esetek felében csak az akut has miatt végzett műtét vezet diagnózishoz.¹¹ A gyakran későn jelentkező tünetek egy része a tumorok által okozott passzázsavarra, más része a nyálkahártya-kifekélyeződés okozta vérvesztésre vezethető vissza, illetve ritkán a tumormetabolitok okozta tünetek miatt indul el a kivizsgálás. A vékonybél-daganatok diagnosztikájában a bevezetőben részletezett endoszkópos és egyéb képalkotó eljárások, tumorproduktumok vérben és vizeletben történő vizsgálata, valamint speciális immunhisztokémiai módszerek lehetnek segítségünkre.

Az adenocarcinómák, carcinoid és GIST esetében a leghatékosabb kezelési lehetőség a tumor és a regionális nyirokcsomók sebészi eltávolítása, inoperabilitás esetén a lokalizációtól függő palliáció. Carcinoid májmetasztázisai májreszekciót, esetleg májtranszplantációt tehetnek indokolttá, tünetileg pedig jó hatású a tumormetabolitokkal antagonistá octreotid. A korábban közismerten terápiaerezisztensnek számító stromatumorok kezelését jelentősen megváltoztatta a szelektív tirozinázgátló imatinib, amely előrehaladott GIST-ben is eredményes szernek bizonyult,¹⁸ bár a GIST tumorok 15%-a kezeléssel szemben primer rezisztenciát mutat, a betegek egy részében pedig a kezelés alatt alakul ki másodlagos rezisztencia. Másodvonalbeli kezelésre sunitinib alkalmazása javasolt.

Primer vékonybél-lymphomák esetében a diagnosztikus nehézségek éppúgy, mint a kezdeti komplikációk magas aránya gyakran az intesztinális lymphoma primer reszekciójához vezet. Az IBCL-betegek igen jól

reagálnak kemoterápiára (CHOP), ami elsővonalbeli kezelés is lehet megfelelő szövettani diagnózis esetén. Ezzel szemben a az ITCL-betegeket a kezdeti súlyos komplikációk magas aránya, a késői felismerés, az inkomplett kemoterápiás válasz és a gyorsan bekövetkező relapszusok jellemzik.⁴

Az *eosinophil gastroenteritis* ritka előfordulása ellenére az egyik legfontosabb primer eosinophil gasztrointesztinális kórkép. Általában a vékonybél betegségei között tárgyalják, bár a megnevezés félrevezető, mivel a gasztrointesztinális traktus minden szintjét érintheti a nyelőcsőtől a rectumig, igen ritkán a biliáris traktust is, illetve lehet pancreatitis előidézője. A klinikai megjelenés heterogenitását az eosinophil infiltráció mélysége és a gasztrointesztinális rendszeren belüli lokalizációja határozza meg. Az esetek 25–75%-ában atopia, illetve allergiák szerepelnek a kórelőzményben. Perifériás eosinophília az esetek 80%-ában fordul elő. Ismerete fontos, mivel kezelhető, és számos más, sokkal gyakoribb gasztrointesztinális kórképet utánoz, ami igen megtevesztő lehet. A magyar nyelvű közlemények száma is csekély,^{1,13,20} és megjelenésük óta újabb ismereteink is vannak a patogenezist illetően.⁷

Leggyakoribb tünetei a hasi fájdalom, a hasmenés, hányinger, hányás, dysphagia, gyomorkimeneti obstrukció valamint súlyvesztés a malabsorptio következtében. Ha bélelzáródást okoz, a betegek gyakran sebészi ellátásra szorulnak.^{20,22}

Intesztinális eosinophil infiltráció másodlagosan is megjelenhet, így például gyulladós bélbetegségekben (IBD), autoimmun betegségekben (pl. scleroderma, dermatomyositis, polymyositis, Churg–Strauss-szindróma, polyarteritis nodosa), gyógyszerek hatására (azathioprin, gemfibrozil, enalapril, carbamazepin, co-trimazol), parazitás fertőzésekben, hypereosinophilia szindrómában, szervátültetés után.

Mivel a patogenezis és az etiológia nem tisztázott, ezért nincsenek megfelelő diagnosztikai standardok sem. *Talley és mtsai* három fő diagnosztikus kritériumot állapítottak meg:

1. a gasztrointesztinális tünetek,
2. a gyomor-bél traktus egy vagy több területéről származó biopsziás mintában észlelhető eosinophil infiltráció vagy jellemző radiológiai tünetek eosinophiliával,
3. parazitózis és egyéb extraintesztinális betegség kizárása.²¹

Klein 1970-ben közölt klasszifikációja alapján a bélfal infiltrációja szerint a betegség három fő szubtípusa különíthető el.

1. Predominánsan mukozális típus (25–100%). Az infiltráció lehet foltos vagy diffúz.

2. Predominánsan muszkuláris típus (13–70%), ahol a gyomorkimeneti és intesztinális obstrukció tünetei vannak jelen.

3. Praedominánsan subserosalis típus (12–40%), amelyet eosinophilekben gazdag ascites megjelenése jellemez.⁸

A patogenezisre vonatkozó legújabb kutatások bizonyos allergének (pl. nyírfapollen), az eosinophil granulocyták, Th-2 típusú citokinek (IL-3, IL-5, IL13) és az eotaxin, egy eosinophil szelektív kemokin meghatározó szerepét támogatják az eosinophil gyulladás mediálájában.

A kezelést illetően kontrollált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre, esetismertetések és ezek szériái, speciális diéták, szteroidkezelés, hízósejt-inhibitorok (sodium-cromoglycate), antihisztaminok (ketotifen) és leukotrién-antagonisták (montelukast) előnyös hatásáról számolnak be. Vizsgálatok folynak biztató eredménnyel anti-interleukin-5 (mepolizumab) és monoklonális eotaxin-ellenes antitest alkalmazásával. Ahol az allergia kizárható, a legtöbb szakértő 1–2 mg/kg prednisolon adását javasolja 8 héten át, majd a fokozatos leépítést további 6–8 héten keresztül. Relapszusok lehetségesek, amelyek ismételt szteroidkezelés bevezetését tehetik szükségessé.⁷

Whipple-kór

A Whipple-kór, amelynek kórokozója a *Tropheryma whipplei* elnevezésű Gram-pozitív 1–2,5 × 0,25 µm nagyságú, pálca formájú baktérium, ugyan szisztémás, számos szerv érintettségével társuló idült lefolyású ritka betegség, a tankönyvek általában a vékonybél betegségei között tárgyalják. Ennek oka részben az első betegségleírás (intesztinális lipodystrophia), részben a leggyakoribb manifesztációként jelentkező vékonybél-érintettség. A baktérium elnevezése is a gyakran társuló felszívódási zavarra utal (görögül trophus = élelem, eryma = akadály). Éppen 100 év telt el azóta, hogy az amerikai patológus, *George Hoy Whipple* részletes klinikai és patológiai ismertetést közölt egy ismeretlen eredetű, hosszas lefolyású, lázzal, köhögéssel, jelentős fogyással járó, halálhoz vezető kórképről.²⁴

A bakteriális fertőzés kóroki szerepe 1961-től ismert, a kórokozót 1991–92-ben, teljes génszerkezetét 2003-ban azonosították. A Whipple-baktérium izolálása 1997-ben, tenyésztése 2000-ben valósult meg. Ekkor véglegesítették a kórokozó jelenlegi nevét. Hazánkban előben diagnosztizált megbetegedést először *Beró és mtsai* közölték.³ A nemzetközi irodalomban 1000 körüli esetet dokumentáltak. További magyar esetközlések is születtek, amelyek az aktuális ismereteket is összefoglalták,¹⁹ utoljára 2007-ben olvashattunk összefoglaló referátumot a kórképről az Orvosi Hetilapban.¹²

A bakteriális fertőzés valószínűleg gyakori, a betegség azonban csak hajlamosító immunológiai tényezők mellett alakul ki. A Whipple-kór macrophagbetegségként értelmezhető, jellegzetes a szöveti macrophaginfiltráció, a citoplazmájukban perzisztáló és replikálódó baktériumok alapján elsődlegesen tűnik a mononukleáris-phagocytá rendszer kisklott működése.

A klinikai kép sokszínű. Jellegzetes tüneti triász a fogyás, krónikus hasmenés és ízületi fájdalom, amelyhez elhúzódó, intermittáló láz és lymphadenopathia társulhat. A változatos klinikai kép súlyossága a többszervi

érintettség függvénye. A gyomor-bél rendszer mellett leggyakrabban a mozgásszervek érintettek (arthritis, myalgia), de gyakori az idegrendszer, a szív-ér rendszer, a tüdő, a bőr és nyirokszervek megbetegedése is.

A fertőzés gyanúja esetén elsőként választandó vizsgálat a felső pánendoszkópia, amelynek során a disztális duodenum-mucosa jellegzetes képét láthatjuk, speciális diffúz, sárgásfehér plaque-okat a gyakran erythemás, sérülékeny, helyenként erodált nyálkahártyán. A Whipple-kór igazolásának klasszikus módja a biopsziás minták PAS-festése, specifikus eszköze pedig a kórokozó PCR-rel történő igazolása.

Kezelés (hatásos antibiotikum) nélkül a betegség halálos kimenetelű. A megfelelő antibiotikum kiválasztása és a terápia időtartama napjainkban is empirikus ajánlásokon alapul. Az aktuális ajánlások bevezető 2 hetes parenterális penicillin G + streptomycin, alternatívaként 3. generációs cefalosporin vagy carbapenem-kezelés után tartós (akár 1–2 éves) per os trimethoprim-sulphamethoxazol (napi 2x 160 mg/800 mg) terápiát javasolnak. A megfelelő, javasolt hosszúságú antibiotikus kezelés ellenére a relapszusok gyakorisága 2–33%. Legrosszabb prognózisúak a központi idegrendszert is érintő kórformák.

Összefoglalóan megállapítható, hogy bár a vékonybél betegségeinek kórismézése általában – a szerv „rejtett” helyzeténél fogva – bonyolult, a diagnosztika gyors fejlődése egyre gyakrabban teszi lehetővé a mégoly ritka betegségek felismerését is, mint amilyenek például a vékonybél primer daganatai, az eosinophil gastroenteritis vagy a Whipple-kór. Az új vizsgálómódszerek elősegítik az etiológia és a patogenezis feltárását is. A fentebb összefoglalt ritka kórképek egy része csak részben tekinthető a vékonybél betegségeknek, sokkal inkább a gyomor-bél traktust érő ismert vagy obskúrus külső behatásra bekövetkező fokozott vagy elégtelen immunválaszról van szó, amely gyakran a vékonybélben manifesztálódik. Az itt részletezett ritka kórképek ismerete azért fontos, mert nagyobb részt kezelhetők, még azok is, amelyek kezelése eddig teljesen megoldatlan volt (pl. GIST). A legtöbbször hosszú körlefordulás a nem specifikus tünetek mellett is lehetőséget nyújt a diagnózis felállítására, ha gondolunk rájuk. A megfelelő kezeléssel pedig elkerülhetők a súlyos szövődmények és a fatális kimenetel.

Irodalom

1. **Balogh I, Máté L:** A gyomor eosinophil infiltrátuma. *Orv Hetil* 1977; **118:** 2521-2525.
2. **Beró T:** Gasztrointesztinális lymphomák. *Gastro Update* 2006 (szerk: Asztalos I, Metzger P, Papp J): 141-147.
3. **Beró T, Mózsik Gy, Németh Á, Varró J:** Élőben diagnosztizált lipodystrophia intesztinális (Whipple-kór). *Orv Hetil* 1874; **115:** 1527-1529.
4. **Daum S, Ullrich R, Heise W, Dederke B, Foss HD, Stein H, Eckhard T, Zeitz M, Riecken EO:** Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: A Multicenter Prospective Clinical Study From the German Study Group on intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; **21(14):** 2740-2746.

5. **Gourtsoyiannis NC, Papanikolaou N:** Magnetic resonance enteroclysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005; **26(4):** 237-2346.
6. **Hogan SP, Rothenberg ME, Forbes E:** Chemokines in eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; **4:** 74-82.
7. **Khan S:** Eosinophilic gastroenteritis. *Best Practice & Research Gastroenterology* 2005; **19(2):** 177-198.
8. **Klein NC, Hargrove LR, Sleisenger MH:** Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine* 1970; **49:** 299-319.
9. **Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzales J, Bjarnason I:** A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005; **128:** 1172-1178.
10. **Miettinen M, Lasota J:** Gastrointestinal stromal tumors. Review on morphology, molecular pathology, prognosis and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; **130:** 1466-1478.
11. **Mohos E, Kovács T, Brittig F, Valkó A, Nagy A:** A malignus (semimalignus) vékonybél-daganatokról két esetünk kapcsán. *Magy Seb* 2001; **54:** 219-222.
12. **Müzes Gy, Székely H, Tulassay Zs:** A Whipple-kór aktuális kérdései. *Orv Hetil* 2007; **26:** 1225-1230.
13. **Nagy P, Taller A, Illás L:** Az eosinophil gastroenteritisről. *Orv Hetil* 1994; **135:** 699-701.
14. **Neugut AL, Jacobson JS, Suh S:** The epidemiology of cancer of the small bowel. *Cancer Epidemiol Biomark Prevent* 1998; **7:** 243-251.
15. **Orosz Zs, Dezső B, Sápi Z, Tiszlavicz L, Tornóczy T:** Gasztrointesztinális mesenchymalis daganatok újraosztályozása. *Magy Onkol* 2006; **50:** 287-292.
16. **Palatka K, Udvardy M, Altorjay I:** A vékonybél-lymphoma és a coeliakia, valamint a Crohn betegség kapcsolata. *Eur J Gastroent Hepatol (magy. kiad.)* 2004; **8(4):** 121-124.
17. **Rubin BP:** Gastrointestinal stromal tumors: an update. *Histopathology* 2006; **48:** 83-96.
18. **Sciot R, Debiec-Rychter M:** GIST under imatinib therapy. *Semin Diagn Pathol* 2006; **23(2):** 84-90.
19. **Somogyi Á, Szabó T, Pál K, Madáchy L, Kisházi P, Kiss E, Arató G:** Whipple-kór sikeres kezelése. *LAM* 2004; **14(10):** 676-682.
20. **Somogyi Z, Halmi Zs:** Eozinofil gastroenteritis perforációval. *Magy Seb* 1997; **50:** 235-237.
21. **Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR:** Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscular layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990; **31:** 54-58.
22. **Yun MY, Cho Y U, Park, IS, Choi SK, Kim, S Y, shin SH, Kim KR:** Eosinophilic gastroenteritis presenting as small bowel obstruction: A case report and review. of the literature. *World J Gastroenterol* 2007; **13(11):** 1758-1760.
23. **Worthington TR, Williamson R:** Small bowel tumours. *Surg* 1999; **44:** 276-280.
24. **Whipple GH:** A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and lymphatic tissues. *Bull John's Hosp* 1907; **18:** 382-391.

A SAVELVÁLASZTÁS GÁTLÁSÁNAK KLINIKAI SZEREPE A GASTROOESOPHAGEALIS REFLUXBETEGSÉG KEZELÉSÉBEN

Dr. Lonovics János

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

A savval kapcsolatos betegségek – gastrooesophagealis refluxbetegség, peptikus fekélyek, fekély-szerű dyspepsia – kezelésében a modern sósavszekréció-gátlók megjelenése döntő áttörést hozott. Az effektív szekréciógátló szerek felfedezése a parietális sejtműködés tanulmányozásának és pontos megismerésének köszönhető.

A parietális sejtek stimulációjában centrális fontosságú hisztamin szerepének felismerése vezetett a H₂-receptor antagonisták (H₂RA) – cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin – felfedezéséhez, amelyek a gyomorsósav szekréció gátlásának első hatékony szereivé váltak. Különösen hatásosnak bizonyultak az éjszakai savszekréció gátlásában, ezért a peptikus fekélybetegség kezelésében ideális szernek bizonyultak. A H₂RA-k természetesen kezdték alkalmazni a gastrooesophagealis refluxbetegség (nemzetközileg elterjedt rövidítése GERD) kezelésében is. Kontrollált klinikai vizsgálatok sora igazolta, hogy a reflux-oesophagitis enyhébb formáiban hatékonyan bizonyultak a klinikai tünetek csökkentésében és az oesophagitis gyógyításában. Hamarosan kiderült azonban, hogy a súlyosabb oesophagitisstádiumokban a dózisok jelentős emelésével sem lehetett alkalmazásukkal a gyógyuláshoz szükséges 24 órás pH-kontrollt biztosítani. Tovább rontotta a H₂RA-k hatékonyságát az ún. tachyphylaxia jelensége, amely a tartós adagolás során törvénytörően kialakult.

A GERD gyógyszeres kezelésében a protonpumpa-inhibitorok (PPI) – omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol – elterjedése hozta meg az igazán hatékony kezelést annak ellenére, hogy alkalmazásuk tulajdonképpen nem jelent oki terápiát. A PPI-k ugyanis nem befolyásolják a refluxbetegség manifesztálódásában szerepet játszó motilitási abnormitásokat, csupán a tünetképzésben és a morfológiai eltérések kialakulásában szerepet játszó sósavszekréció gátlása révén fejtik ki terápiás hatásukat.

A savval kapcsolatos betegségek kezelésében a sósavszekréció gátlásának időtartama meghatározó tényező. Míg a peptikus fekélyek és a fekély-szerű dyspepsia kezelésében nem szükséges a 24 órás pH-kontroll biztosítása, addig a GERD kezelésében ez az esetek döntő többségében elemi követelmény. A 24 órás pH-kontroll a *Helicobacter pylori* (HP) pozitív fekélybetegség kezeléséhez szükséges HP-eradikációs terápia során is szükséges a savérzékeny antibiotikumok védelme miatt. Ugyancsak szükséges a tartós szekréciógátló hatás a Zollinger-Ellison-fekélyek kezelésében és az NSAID-fekélyek prevenciójában és terápiajában is.

Mindezen elvárásoknak a PPI-k felelnek meg, ezért nem véletlen az a paradigmaváltás, amely az utóbbi 10 évben zajlott le, és amelynek eredményeként a GERD kezelésében a PPI-k gyakorlatilag kiszorították a H₂RA-kat. A szakmai paradigmaváltást nagymértékben elősegítette a PPI-k társadalombiztosítási támogatottságának bevezetése, amelynek révén hazánkban is lehetővé vált ezen szerek széleskörű alkalmazása.

A szekréciógátlók és ezen belül a PPI-k klinikai jelentőségének megértésében és ezen szerek tudatos terápiás alkalmazásához feltétlenül szükséges a refluxbetegség patogenezisének megértése és a GERD különböző klasszifikációinak ismerete. A GERD első modern klasszifikációja a refluxbetegséget három jól elkülöníthető csoportra osztotta, amely szerint az epidemiológiai felmérések alapján az ún. endoszkóposan negatív csoport (nem erozív refluxbetegség vagy angol rövidítéssel NERD) bizonyult a legnagyobbak (60%), az erozív refluxbetegség (ERD) 35%-os és a szövődményes ERD (ulcus, strictura, Barrett-oesophagus, adenocarcinoma) 5%-os arányával szemben. A felosztást a felesleges Barrett-szűrő programok generálása miatt hamarosan módosítani kellett. Az új klasszifikáció szerint a refluxbetegség NERD, ERD és Barrett-oesophagus alcsoportra osztható. Míg az ERD és a Barrett-oesophagus alcsoport patogenetikai szempontból meglehetősen homogén, addig ebben a vonatkozásban a NERD rendkívül heterogén alcsoportnak bizonyul. Az ERD és Barrett-oesophagus alcsoportban a döntő etiopatogenetikai faktor a patológiás savas reflux, a NERD alcsoportban viszont csak az esetek mintegy felében mutatható ki savas reflux. A NERD-esetek másik felében nem savas reflux, volumenreflux vagy motoros történéis váltja ki a klinikai tüneteket, különösen az egyidejűleg kialakult hiperszenzitív oesophagus esetén. A savas refluxos csoportban is csak az esetek egy részében figyelhető meg patológiás savas reflux, a többi esetben a fiziológiás savas refluxepizódok vagy egyszerűen a savas irányba mozduló pH-változás váltja ki a tüneteket. A tünetek manifesztálódásában ebben a csoportban is fontos szerepet játszik a szenzoafferens pályák hiperszenzitizációja. Könnyű belátni, hogy a klinikai tünetek és a sósav közötti korreláció csak az első csoportba tartozó betegekben mutatható ki, míg a nem savas refluxos betegek csoportjában a korreláció negatív. Értelemszerűen csak a savas refluxesetekben számíthatunk a PPI-k hatásosságára, a nem savas refluxos csoportban a PPI-k praktikusán hatástalanok lesznek.

A patogenetikai eszmeftuttatásból következik, hogy a PPI-k a savas refluxos patogenezisű GERD-betegek diagnosztikájában és terápiájában használhatók fel eredményesen.

Az ún. PPI-diagnosztikus tesztekkel ugyanis a savas etiopatogenezisű refluxos betegségcsoportokat identifikálhatjuk. A PPI-diagnosztikus teszt lényege, hogy megfelelő adagban és időtartamig alkalmazott PPI-adás során bekövetkező tünetmentesség igazolja a savas reflux és a klinikai tünetek közötti oksági összefüggést. Gyomorégés esetén 1–2 hétig adott standard dózisú PPI során bekövetkező tünetmentesség igazolja a savas reflux oki szerepét. Az atipikus tünetek esetén a savas reflux etiológiai szerepének igazolására emelt dózisú PPI-adagolás (2-szer standard dózis) szükséges. A PPI-k alkalmazásának időtartama reflux okozta mellkasi fájdalom gyanújának igazolására 2–8 hét, míg a reflux okozta respiratorikus tünetek (asthmás légzésvizsgálat, krónikus köhögés stb.) gyanújának igazolására minimum 3 hónapos adagolás szükséges.

A PPI-k GERD-ben történő terápiája során bizonyos alapelveket feltétlenül szükséges betartani és a különböző GERD-formákban eltérő kezelési stratégiákat szükséges alkalmazni. Az egyik legfontosabb alapelv a hatékony iniciális terápia alkalmazása a 24 órás pH-kontroll igényével. Az iniciális terápiát hatékony fenntartó kezelésnek kell követnie az ún. step-down stratégia elveinek betartásával. A mai irodalmi adatok alapján ezeket az alapelveket a legköltséghatékonyabb módon csak PPI-kezeléssel lehet megvalósítani. A mindennapi gyakorlatban NERD esetén a tüneti kezelést standard dózisú PPI adásával ajánlott elkezdni (bizonyos esetekben a standard dózis fele is elegendőnek bizonyulhat a gyomorégés megszüntetéséhez). Hatásosság esetén 2–4 hét múlva kitérítjük azt a minimális PPI-adagot, amellyel a tünetmentesség fenntartható. Az esetek egy részében rátérhetünk az ún. szükség szerinti (on demand) adagolásra is. On demand kezelésre PPI és H2RA egyaránt használható. Tekintettel arra, hogy sok esetben minuciózus pH-változások, fiziológiás refluxepizódok vagy hiperszenzitív nyelőcső felelős a tünetekért, paradox módon szükséges lehet a PPI-dózis emelésére is, vagy triciklikus antidepresszánsok egyidejű alkalmazására is. Az ERD Los Angeles A és B (LA-AB) stádiumaiban standard dózisban 4–8 hétig kivitelezett PPI-kezelés eredményes lehet, a fenntartó kezelés általában 1/2 PPI-dózissal végezhető. LA-CD stádiumokban emelt dózisú (2-szer standard dózis) PPI-kezelés szükséges 4–8 hétig, az erozív oesophagitis gyógyulását követően standard dózisú PPI fenntartó kezelés elégséges lehet. Természetesen ezek iránymutató adagok, a kezelés individuális esetekben ettől eltérő lehet.

Az atipikus (supraoesophagealis vagy extraoesophageális) tünetek kezelésében mellkasi fájdalom és respiratorikus tünetek esetén 2-szer standard dózisú diagnosztikus/terápiás PPI-teszttel kezdődik az iniciális kezelés 2–8 hétig, illetve 3 hónapig. Sikeres válasz

esetén a fenntartó kezelés PPI-adagolásával végzendő, általában redukált dózis elegendő. Hiperszenzitív nyelőcső esetén triciklikus antidepresszánsok adása, respiratorikus tünetek esetén prokinetikumokkal történő kombináció kísérhető meg. Respiratorikus tünetek esetén az antireflux műtét reális terápiás alternatívát jelent.

Fontos hangsúlyozni, hogy a PPI-k csak az aktivált protonpompákat képesek gátolni, ezért a maximális hatás biztosításához étkezés előtti bevitelük szükségességét fontos aláhúzni. Tekintettel arra, hogy a PPI-k teljes hatáskifejtéséhez általában néhány napra van szükség, felmerült az azonnal ható szekréciógátlók alkalmazásának igénye a refluxbetegség kezelésében. Ennek egyszerű módja, hogy a PPI-kezeléssel egyidejűleg néhány napig H2RA-t adunk a betegeknek. A másik módja olyan új gyógyszer-család alkalmazása, amely kompetitív módon gátolja a protonpumpa működéséhez szükséges K⁺-csatornákat. Az ún. imidazopyridin-származékok a klinikai vizsgálatok szerint képesek azonnal gátolni a sósavszekréciót. Az új gyógyszer-családot protonpumpa-antagonistáknak (angol rövidítés APA) hívják, emberi kipróbálásuk folyamatban van. Ugyancsak ígéretesek azok az állatkísérletes vizsgálati eredmények, amelyekben a K⁺-csatorna expresszióját kódoló géneket gátolják, ezeket a szereket fantázianévvel egyelőre KCNQ1-gátló szerekeknek hívják.

Ajánlott irodalom

- **Fass R, Hixson LJ, Ciccolo ML és mtsai:** Contemporary medical therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician* 1997; **55**: 205-212.
- **Lind T, Havelund T, Lundell L és mtsai:** On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis – a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; **13**: 907-914.
- **Dent J, Brun J, Fendrick AM és mtsai:** An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval workshop report. *Gut* 1999; **44** (Suppl 2): S1-S16.
- **Lundell LR, Dent J, Bennett JR és mtsai:** Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; **45**: 172-180.
- **Richter JE:** Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: an overview. *Am J Gastroent* 2000; **95**(No. 8, Suppl): S1-S3.
- **Vault KR:** Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: S8: S39-S44.
- **Quigley E:** Non-erosive reflux disease: part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; **13**(Suppl 1): S13-S18.
- **Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS és mtsai:** Non-erosive reflux disease (NERD) – Is it really a mild form of gastroesophageal reflux disease (GERD)? *Gastroenterology* 2001; **120**: 2163.
- **Holtman G:** Reflux disease: the disorder of the third millennium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; **13**(Suppl 1): S5-S11.

- **Fass R, Ofman JJ:** Gastroesophageal reflux disease- Should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 1901-1909.
- **Lonovics J, Simon L, Wittmann T:** A GORB patogenezisének modern szemlélete, erozív és nem erozív formák (ERD és NERD). *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2002; **7**: 110-112.
- **Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS és mtsai:** Non-erosive reflux disease (NERD) – Acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17**: 537-545.
- **Shin JM, Sachs G:** Gastric H,K-ATPase as drug target. *Dig Dis Sci* 2006; **51**: 823-833.
- **Richter JL:** Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds.): *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006; 905-936.

A GERD ÚJ OSZTÁLYOZÁSA

Dr. Herszényi László

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A korábbi meghatározása szerint a gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) a nyelőcső komplex motilitási zavara, amelynek következtében a savas vagy lúgos gyomortartalom (refluxátum) a nyelőcsőbe, légutakba, szájüregbe kerülve nyelőcső-eredetű (oesophagealis) és extraoesophagealis klinikai tüneteket, az esetek egy részében pedig makroszkóposan is észlelhető nyálkahártya-elváltozásokat okozhat. A GERD korábbi osztályozása során megkülönböztettünk non-erozív (NERD) és erozív refluxbetegséget (ERD), külön csoportot képezett a szövődményes ERD (fekély, strictura, Barrett-nyelőcső, nyelőcső-adenocarcinoma). A régi osztályozás morfológiai alapú, endoszkópia-orientált szemléletet tükrözött.

Az elmúlt években a GERD diagnózisát és kezelését illetően számos nemzetközi és hazai útmutató született, de az újabb ismeretek birtokában egy egységesen elfogadható új meghatározás vált szükségessé.

A montreali definíció és klasszifikáció megalkotása

Tizennyolc országból összehívott, 44 nemzetközi szaktekinetlyből álló tudományos munkacsoport a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine) szabályainak megfelelően, konszenzusos alapon hozta meg a legfontosabb megállapításokat (a szakértők csak akkor fogadtak el egy-egy új megállapítást, ha a szavazás során a döntések 90%-ot meghaladó egyetértéssel születtek).

A GERD új meghatározása és osztályozása

Az új (Montreal) meghatározás értelmében a GERD a gyomortartalom visszaáramlásából adódó állapot, amely a betegnek kellemetlenséget okozó tünetek és szövődmények összessége. A GERD új osztályozása

(Montreal-klasszifikáció) alapvetően beteg- és tünetorientált beosztás, kevésbé támaszkodik az endoszkópos eltérésekre. Az új klasszifikáció értelmében két nagy tünetcsoportot:

a) oesophagealis szindrómát és

b) extraoesophagealis szindrómát különböztetünk meg (1. ábra).

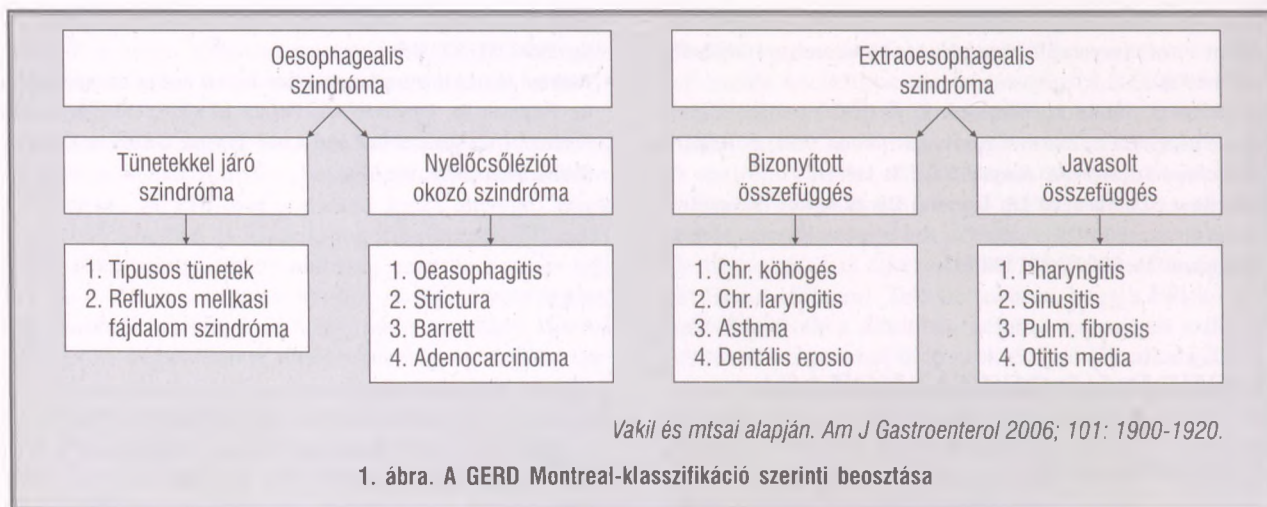
Az oesophagealis szindrómán belül tünetekkel járó szindróma és nyelőcsősérüléssel járó szindrómákról beszélhetünk, míg az új klasszifikáció értelmében az extraoesophagealis szindróma bizonyított (egyértelmű) és javasolt (lehetséges) összefüggések alcsoportjait tartalmazza.

1. Oesophagealis tünetegyüttes

1A. Tünetekkel járó szindróma

1A.1. Típusos refluxos tünetegyüttes

A típusos refluxos tünetek (epigasztriális égőérzés, savas regurgitáció, szegycsont mögötti égőérzés) annyira jellegzetesek, hogy a tünetek megfelelő értékelése alapján, egyéb kivizsgálás nélkül is rendszerint felállítható a GERD helyes diagnózisa. A Montreal-konszenzuscsoport fontos megállapítása azonban, hogy a ritkán jelentkező és a betegnek gondot nem okozó tünetek (pl. a ritkán jelentkező gyomorégés) önmagában még nem jelent GERD-et. GERD-ről csak akkor beszélünk, ha a tünetek rendszeresen jelentkeznek és a betegnek a mindennapi életben gondot, kellemetlenséget okoznak. A típusos tüneteket illetően további érdemi megállapítás, miszerint az epigasztriális fájdalom is a GERD fontos tünete lehet, ilyenkor természetesen a fekélybetegségtől vagy a gyomorráktól való elkülönítés elengedhetetlen. Az új osztályozás értelmében a típusos refluxos tünetek



esetén, egyéb vizsgálatok elvégzése nélkül is felállítható a GERD helyes diagnózisa.

1A.2. Mellkasi fájdalom tünetegyüttes

A Montreal-klasszifikáció kiemelten foglalkozik a mellkasi fájdalom kérdésével. A nyelőcső-eredetű mellkasi fájdalom (nem kardiális eredetű mellkasi fájdalom) esetében a fájdalmat részben a savas reflux által előidézett nyelőcső-kontrakció okozza, a betegek egy részében azonban oesophagocardialis reflex következtében valódi coronaria-spasmus, angina is felléphet („linked angina”). A GERD-hez társuló mellkasi fájdalom a nem szíveredetű mellkasi panaszok leggyakoribb oka. Nemzetközi felmérések szerint GERD-ben a mellkasi fájdalom prevalenciája 15–40%. A konszenzuscsoport megállapította, hogy a GERD az ischaemiás szívbetegekhez igen hasonló mellkasi fájdalmat képes előidézni, az elkülönítő diagnózis gyakran nehézségbe ütközik. A gyakorlat számára fontos, hogy a GERD-asszociált mellkasi fájdalom gyakran önmagában, típusos tünetek (gyomorégés, savas regurgitáció) nélkül is jelentkezhet.

1B. Nyelőcsőnyálkahártya-sérülést okozó tünetegyüttes

Az oesophagealis szindróma másik nagy alcsoportja azokat az organikus eltéréseket foglalja össze, amelyeknél az endoszkópos kép (és szövettani vizsgálat) alapján ítélik meg a léziók súlyosságát (oesophagitis, strictura, Barrett-nyelőcső, nyelőcső-adenocarcinoma). A Montreal-konszenzus az oesophagitis osztályozását illetően nem hozott újdonságot, továbbra is az ún. Los Angeles-i osztályozás a legelterjedtebben alkalmazott beosztás. A Barrett-nyelőcsővel kapcsolatban azonban egyértelmű állásfoglalás született: a gyakorlatban szövettani vizsgálat nélkül, csupán az endoszkópia során észlelt makroszkópos kép alapján ne használjuk a Barrett-nyelőcső fogalmát. Amennyiben az endoszkópos

kép Barrett-nyelőcsőre gyanús, az ESEM rövidítés alkalmazása javasolt (ESEM: Endoscopically Suspected Esophageal Metaplasia). A Barrett-nyelőcső diagnózisa tehát szövettani megerősítés nélkül nem elfogadható. Ha a makroszkópos kép alapján ESEM gyanítható, a szövettan során három lehetőség állhat fenn:

1. nem igazolható metaplasia, ilyen esetben a Barrett-nyelőcső gyanúja nem erősíthető meg;

2. gastricus metaplasia igazolható, ilyenkor GM+ (gastricus metaplasia pozitív) Barrett-nyelőcsőről beszélünk;

3. specializált intesztinális metaplasia igazolható, ekkor SIM+ (specializált intesztinális metaplasia pozitív) Barrett-nyelőcső diagnózisa állapítható meg. Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a hosszú szegmens (>3 cm) Barrett-nyelőcső képezi a nyelőcső-adenocarcinoma legfontosabb kockázati tényezőjét. Az adenocarcinoma kockázata a refluxos tünetek időtartamával és intenzitásával fokozódik.

2. Extraoesophagealis tünetegyüttes

Az extraoesophagealis szindrómán belül bizonyított (egyértelmű) és javasolt (lehetséges) összefüggések alcsoportjait különböztetjük meg.

2A. Bizonyított összefüggések

A bizonyítékokon alapuló orvoslás szabályainak megfelelően áttekintett irodalmi adatok alapján ebbe a csoportba az idült köhögés, az idült laryngitis, az asthma bronchiale és a dentális erosiók tartoznak. Ezek az eltérések szoros összefüggést mutatnak a GERD-del. A konszenzus kihangsúlyozza, hogy a fenti eltérések eredete összetett, a GERD súlyosbító tényezőként szerepelhet. Ritka azonban, hogy a GERD képezze az egyedüli kóreltani okot. A gyakorlat számára fontos, hogy típusos gyomorégés és savas regurgitáció hiányá-

1. táblázat. A gastroesophagealis refluxbetegség (GERD) Montreal-osztályozásának gyakorlati előnyei

- A GERD új gyakorlati megközelítése
- Egyértelművé teszi a GERD diagnózisának szükséges feltételeit
- Egységesíti a Barrett-nyelőcső diagnózisát
- Beteg- és tünetorientált szemléletet nyújt
- Extraesophagealis kórképek egyértelmű csoportosítása
- A gyakorló orvos számára egyszerűsíti a GERD diagnózisát

ban az időt köhögés, az időt laryngitis vagy az asthma háttérben rendszerint nem a GERD áll.

2B. Javasolt összefüggések

Számos egyéb kórkép esetében (pl. sinusitis, pulmonális fibrosis, pharyngitis, recidiváló otitis media, obstructív alvási dyspnoe) szintén felmerül a GERD kórélettani szerepe, de az összefüggés nem egyértelmű, kevésbé bizonyított.

A GERD új osztályozásának gyakorlati előnyei

A GERD új meghatározásának és osztályozásának lehetséges előnyeit az 1. táblázat foglalja össze. Az új osztályozás és terminológia olyan egységes megközelítést jelent, amely megkönnyíti a nemzetközi tudományos együttműködést és a klinikai eredmények egységes értelmezését. Az új osztályozás egyértelművé teszi a GERD diagnózisának szükséges és nélkülözhetetlen feltételeit, elősegíti a Barrett-nyelőcső egységes klinikai megítélését. A Montreal-osztályozás a korábbi morfológiai és endoszkópialapú szemlélet helyett beteg- és tünetorientált szemléletet nyújt, amely a gyakorló orvos számára is megkönnyíti és egyszerűsíti a tájékozódást. Az új megközelítés hangsúlyozza, hogy típusos refluxos tünetek megléte esetén endoszkópia nélkül is kimondható a GERD helyes diagnózisa. Ez a felfogás növeli az ún. protonpumpa-gátló (PPI) teszt jelentőségét, aminek értelmében a bevezetett PPI-kezelésre adott megfelelő válasz megerősíti a GERD feltételezett diagnózisát. Végül az új osztályozás a gyakorlat számára egyértelművé teszi a GERD és az extraesophagealis kórképek összefüggéseit.

Irodalom

- **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P és mtsai:** The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; **101:** 1900-1920.
- **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R:** The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper. *Z. Gastroenterol* 2007; **45:** 1125-1140.
- **Flook N:** GERD: a fresh look at a common problem in primary care. *J Fam Pract* 2007; **56(10 Suppl A):** 31-34.
- **Koop H, Schepp W, Mueller-Lissner S és mtsai:** Consensus conference of the DGVS on gastro-esophageal reflux. *Z Gastroenterol* 2005; **43:** 163-193.
- **Fock K, Talley N, Hunt R és mtsai:** Report of Asia-Pacific consensus on the management of gastro-esophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; **19:** 357-367.
- **Armstrong D, Marshall JK, Chiba N és mtsai:** 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.
- **Wilklund I, Carlsson J, Vakil N:** Gastro-esophageal reflux symptoms and well-being in a random sample of the general population of a Swedish community. *Am J Gastroenterol* 2006; **101:** 18-28.
- **Sharma P, McQuaid K, Dent J és mtsai:** A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago workshop. *Gastroenterology* 2004; **127:** 310-330.
- **Armstrong D:** Review article: Towards consistency in the endoscopic diagnosis of Barrett's esophagus and columnar metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20(suppl 5):** 40-47.
- **Shaheen NJ, Dulai GS, Ascher B és mtsai:** Effect of a new diagnosis of Barrett's esophagus on insurance status. *Am J Gastroenterol* 2005; **100:** 577-580.
- **Fass R, Quan SF, O'Connor GT és mtsai:** Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest* 2005; **127:** 1658-1666.
- **Dent J:** Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5:** 4-16.
- **Bardhan KD, Berghöfer P:** Look-but also listen! ReQuest: an essay on a new validated scale to assess the outcome of GERD treatment. *Digestion* 2007; **75 Suppl. 1:** 87-100.
- **Bardhan KD, Stanghellini V, Armstrong D, Berghöfer P, Gatz G, Mönnikes H:** Evaluation of GERD symptoms during therapy. Development of the new GERD questionnaire ReQuest. *Digestion* 2007; **75(Suppl 1):** 32-40.

BARRETT-NYELŐCSŐ: MEGELŐZÉS, KÓRISME, ELLENŐRZÉS, KEZELÉS

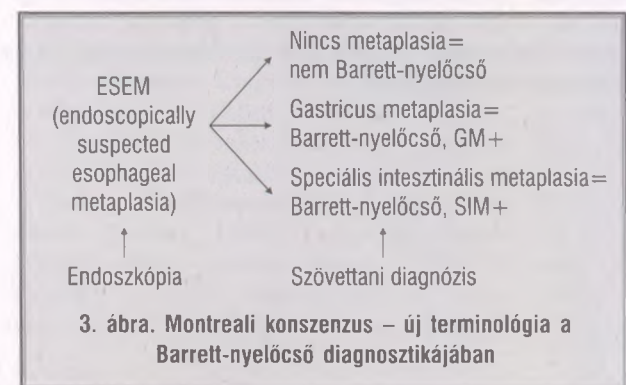
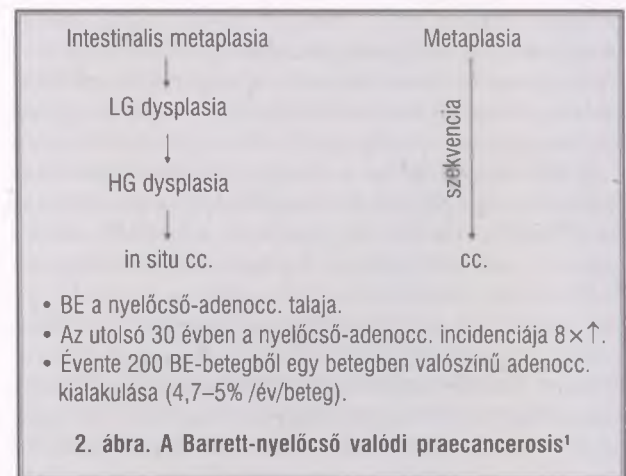
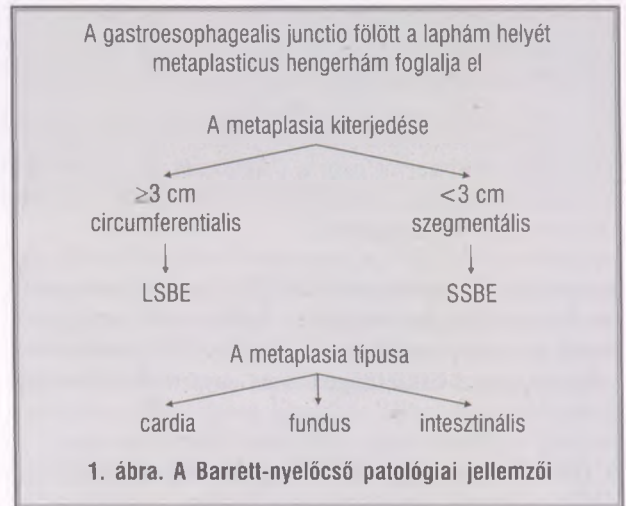
Dr. Wittmann Tibor

Szegedi Tudományegyetem, 1. Belgyógyászati Klinika, Szeged

Az oesophagogastricus junctio vonala fölött a laphám helyét elfoglaló hengerhám-metaplasia – a kórkép lényege. A kórkép klinikai jelentőségét az a tény adja, hogy az utóbbi 20–25 évben a nyelőcsőben a laphámrák incidenciája csökken, ugyanakkor az adenocarcinomáé 5–8-szoros emelkedést mutat. Az adenocarcinoma talaja pedig egyértelműen a nyelőcsőben kialakuló, a laphám helyét elfoglaló specializált intesztinális típusú hengerhám-metaplasia. Az endoszkópos statisztikák szerint a GERD-betegekben ez a metaplasia 3–7,5%-os gyakorisággal észlelhető. Ha figyelembe vesszük a GERD epidemiológiai adatait – a lakosság 20–30%-ában fordul elő, akkor bizonyos, hogy a lakosság legalább 1%-át érintő kórképről van szó. A kórkép további sajátága, hogy ellentétben a típusos refluxbetegséggel, a Barrett-nyelőcső (metaplasia) esetében a refluxbetegségre jellemző tünetek sokkal szegényesebbek vagy mérsékeltébbek. Ily módon érthető, hogy a klinikailag diagnosztizált esetek a populáció 1%-a helyett, csak 0,08%-át teszik ki.

Eredeti leírása szerint a metaplasia abban az esetben számított kórosnak, ha a hengerhám legalább 3 cm-el a cardia fölé terjedt. A mai definíciók szerint a metaplasia ezen klasszikus formáját hosszú szegmens Barrett-metaplasia terminológiával illetjük. Ma éppen a metaplasia patogenetikai szerepe miatt a rövid szakaszra (<3 cm) kiterjedő metaplasiát is megkülönböztetjük, s rövid szegmens Barrett-metaplasiának nevezünk. Ez a szegmens lehet körkörös elhelyezkedésű, lehet néhány mm-es és fókális, a junctio vonalával érintkezve vagy a junctiótól függetlenül, a laphám területén szigetszerű elhelyezkedésű.

A metaplasiát alkotó hengerhám típusa alapján sokáig a cardia, a fundus és a speciális intesztinális metaplasia (SIM) típusok kerültek elkülönítésre (1. ábra). Az egyetlen potenciális, de életet veszélyeztető szövődmény, a metaplasia területén megjelenő dysplasia és adenocarcinoma szempontjából az intesztinális metaplasia jelenti a legfőbb veszélyt (2. ábra).¹ Ma az ismeretanyag bővülésével tudjuk, hogy a cardia és fundus típusú metaplasiák területén is megfigyelhetők a SIM sejtcsoportjai, s ezek ugyanazt a veszélyforrást hozhatnak, amit egy nagyobb kiterjedésű metaplasiás terület. A terminológiai kérdéseket a gastroesophagealis refluxbetegség (GERD) montreali konszenzuskonferenciája (2005) próbálja rendezni (3. ábra). Felhívja a figyelmet, hogy a nyelőcső endoszkópos vizsgálata során észlelt metaplasia szövettani igazolása nélkül nem állítható fel a Barrett-metaplasia diagnózisa. A szövet-



1. táblázat. A Barrett-nyelőcső epidemiológiája²

BE kockázata fokozott mértékű

- Fehér fenotípus, férfi, több mint 10 éve fennálló panasz a gyomorégés (>3x/hét).
- Amennyiben GERD-panaszok 35 éves kor alatt elkezdődtek.
- Több mint 10 éve fennálló refluxtünetek esetén GERD 15%-a szövődhet BE-vel.
- GERD mellett: obesitas / dohányzás / hiatus hernia, LES↓.
- H.P. negativitás
- 40–60 éves életkor (↓ az utolsó értékelések szerint)

tani típusok alapján megkülönbözteti a gastricus és a speciális intesztinális típusú metaplasziát.²

A kórkép patogenetikai alapja a gastrooesophagealis refluxbetegség. A GERD újabb (2002) klasszifikációja szerint a kórkép a GERD egyik önálló alcsoportjának számít.³ A metaplasia kialakulása, továbbá a veszélyt jelentő dysplasia-carcinoma szekvencia szempontjából a savas mellett a nyelőcsőben intenzíven megjelenő duodenális-biliáris refluxátum látszik alapvető fontosságúnak. Az ma már bizonyított, hogy az oesophagitis súlyosságában, a Barrett-metaplasia szövődményeinek (dysplasia) kialakulásában a duodenális-biliáris reflux fontos szerepet játszik.⁴

A Barrett-nyelőcső kialakulásában fokozott kockázatot jelentő tényezők (1. táblázat) a refluxexpozíció mértéke, időtartama, a férfi nem, a túlsúly, a dohányzás, a hiatus hernia jelenléte.⁵

A diagnózis az endoszkópia során észlelt metaplasziából random módon vett minták szövettani elemzésén, a metaplasia igazolásán alapszik. A hisztopatológiai vizsgálat kötelezően kiterjed a metaplasia típusára, az esetleges dysplasia jelenlétére, mértékének (enyhe – súlyos) megállapítására, a malignitás, ha gyanúja van, kérdésének eldöntésére (2. táblázat).

A kórkép diagnózisában és egyúttal a dysplasia felismerésében egyetlen hatékony eszköz az endoszkópia és a szakma szabályának megfelelően végzett többszöri szövettani mintavétel. Az endoszkópia során a terület alapos áttekintése, fokális színi és felszíni eltérések

2. táblázat. A Barrett-nyelőcső diagnózisának eszközei

A hisztopatológiai vizsgálat és vélemény

Elvárás: egységes elvek alapján

Dysplasia esetén végzendő vizsgálatok



Immunhisztokémiai vizsgálatok: pKi67, Mib1, p53, p21, bcl, egyéb

Flow citometria: aneuploiditás (↑)

Szükség esetén reendoszkópia + biopszia!

3. táblázat. A Barrett-nyelőcső endoszkópos terápiája

Cél	A kis kiterjedésű vagy szigetszerű metaplasia, dysplasia eltávolítása
Eszközök	<ul style="list-style-type: none">• Endoszkópos mucosectomia → recidíva: 15–20%• Photodynamias terápia (PDT) BE-remisszió (51–93%): 1/frakcionált dózis/ + argonlézer-terápia• Lokális hőterápia: elektrokoaguláció, hőszonda, argonplazma-koaguláció (APC), Nci: YAG lézer. Barrett-remisszió: 38–98%
Feltételek	Biztonságos diagnózis, lokalizáció, staging, szövődmények ellátása.
javaslat	Postablációs PPI-terápia. Endoszkópos surveillance!

észrevétele, értékelése, az onnan történő biopszia vétele jelentősen növeli a dysplasiás területek felismerésének esélyét. Az endoszkópia során a Barrett-metaplasia és ezen belül a dysplasiagyánús területek hatékonyabb felismerését segíti a vizsgálat során a hámvitális festése, a kromoendoszkópia eljárása. Az utóbbi időben, jelentős előrehaladás történt dysplasia endoszkópia során történő felismerése irányában.

Az újabb endoszkópos technikák, mint a nagy felbontású endoszkópia, a nagyító endoszkópia, az ennek során alkalmazott ecetsavas háminstilláció a Barrett-hám felszíni rajzolatát, annak szabályos vagy szabálytalan jellegét képesek kinagyítani, megjeleníteni, s ezáltal tovább javítani a dysplasiára gyanús terület felismerését a Guelrud-, ill. Endo-féle klasszifikáció alapján.^{6,7}

A dysplasia, a súlyos dysplasia, a korai carcinoma felismerését ma további két új endoszkópos technika jelentősen tovább növeli: a Narrow Band Imaging (NBI) endoszkópia szenzitivitása a súlyos dysplasia felismerésében 90%, s az Autofluorescence Imaging (AFI) technika kombinálásával még további szenzitivitásnö-

4. táblázat. A Barrett-nyelőcső endoszkópos nyomonkövetése

Az endoszkópia gyakorisági követelményei:

- ha dysplasia nincs: 2–3 évente
- enyhe dysplasia esetén: amennyiben oesophagitiszel társul 3 havi intenzív szekréciógátló kezelés, majd újabb endoszkópia és biopszia. Továbbra is enyhe dysplasia? évente endoszkópia
- súlyos dysplasia esetén: ismételt vizsgálat, citológiai véleményezés (big partiple biopszia, amennyiben lehetséges). Ha súlyos dysplasia megerősítést nyert: a nyelőcső-reszekció (ha nincs komoly műtéti kontraindikáció) vagy endoszkópos ablatio indokolt.

vekedés várható. Ezek az új technikák nemrég jelentek meg, de gyakorlati értékük miatt gyorsan terjednek.

A kezelés célja a Barrett-metaplasia remissziójának elérése és a dysplasia megelőzése. Igazolt tény, hogy savas és a duodenobiliáris reflux csökkentése csökkenti az adenocarcinoma kialakulásának a rizikóját. A carcinoma kemopreveníciójának esélyére utal az a felismerés, hogy a ciklooxigenáz (COX) aktivitás, a prosztaglandin (Pg)-rendszer a carcinogenesis lényeges faktora Barrett-oesophagusban.^{8,9} A kezelés eszköztára a gyógyszeres refluxellenes kezelés és a sebészi (laparoszópos) anti-reflux műtét. A konzervatív kezelés lényege az emelt dózisu protonpumpa-inhibitor (PPI)-terápia, melynek eredményeképpen jelentősen csökken vagy megszűnik a savas, ill. csökkenhet az ún. kevert jellegű vagy volumenreflux mennyisége. Az erőteljes PPI-kezeléstől a mai eredmények szerint nem várható a metaplasias terület lényeges remissziója. A savas reflux elleni kezelés egyes adatok szerint csökkentheti a dysplasia rizikóját, de ennek ma biztosabb, egyértelműbb lehetősége a PPI és COX-gátló szerek együttes, tartós adása. Emelt dózisu PPI + szelektív, ill. nem szelektív COX-gátlók (utóbbi esetben az aszpirin) együttes alkalmazásával ma nagy beteganyagot felölelő nemzetközi tanulmányok kezdődtek el. Az első rövid távú eredmények szerint a Barrett-carcinoma incidenciája 40–55%-kal csökkenthetőnek látszik. A végleges és biztonságos adatok csak néhány év múlva várhatók. Az antireflux műtét a dysplasiaprevenció hatékony eszközének látszik, s hatékonysága az epés reflux kizárását célzó biliáris diverziós műtéti megoldással még növelhető. Ez utóbbi tény is megerősíteni látszik a sav és a duodenobiliáris nedv regurgitációjának patogenetikai szerepét.¹⁰

A kis kiterjedésű vagy szigetszerű metaplasia, a fokális és csak a mucosát érintő dysplasia eltávolításának új lehetőségét jelentik meg az endoszkópos ablatiós technikák (3. táblázat).¹¹ Ezek mindegyikének előfeltétele a megfelelően felállított diagnózis, a dysplasia esetén pedig a mélyégi kiterjedést, a lokális nyirokcsomók állapotát pontosan tisztázó endoszonográfia végzése, valamint a megfelelő felkészültség a szövődmények (el-sősorban vérzés) ellátására.

Az ablatív kezelést is követnie kell a tartós PPI-kezelésnek és az endoszkópos surveillance-nak. Az endoszkópos surveillance része a konzervatív kezelésnek, és nem mellőzhető az antireflux műtét után sem Barrett-oesophagus esetében.

Az endoszkópos surveillance célja: a malignus transzformáció kiszűrése a korai stádiumban. A szakmai érvek egyértelműen a gondozás, az endoszkópos surveillance mellett szólnak. Az ellenérvek a költség és a hatékonyság kérdését feszegetik. Mindemellett az endoszkópos surveillance a Barrett-nyelőcső hosszú távú kezelésének elengedhetetlen része. Az endoszkópia végzésének gyakorisága attól a ténytől függ, hogy a metaplasticus területeken igazolható-e dysplasia jelenléte, és ha igen, akkor annak enyhe vagy súlyos formája fordul elő (4. táblázat).¹²

Összefoglalás

A Barrett-nyelőcső valódi praecancerosis. Felismerésének, kezelésének, gondozásának a lehetőségei az utóbbi néhány évben jelentősen javultak, s ezeket a kérdéseket ma szakmai ajánlások szabályozzák. Több országban indultak átfogó tanulmányok, így Magyarországon a dél-alföldi Barrett epidemiológiai vizsgálatok – a körkép epidemiológiai tényezőinek, az incidencia pontosabb adatainak és a kemoprevenció várható hatékonyságának a jobb megismerése céljából.

Irodalom

1. Anderson LA, Murray LJ, Murphy SJ, Fitzpatrick DA, Johnston BT, Watson RGP, McCarron P, Gavin AT: Mortality in Barrett's oesophagus: results from a population based study. *Gut* 2003; **52**: 1081-1084.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group: The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006; **101**: 1900-1920.
3. Fass R, Olfman JJ: Gastroesophageal reflux disease – should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 1901-1909.
4. Rosztóczy A, Izbéki F, Németh I, Róka R, Tiszlavicz L, Lonovics J, Wittmann T: Prolonged nocturnal acidic and biliary reflux play a role in the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 2006; **55**(Suppl V): A264.
5. Katz PO: Management of the patient with Barrett's esophagus: a continuing dilemma for the clinician. *Rev Gastroenterol Disord.* 2004; **4**: 49-59.
6. Guelrud M, Ehrlich EE: Endoscopic classification of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2004; **59**: 58-65.
7. Endo T, Awakawa T, Takahashi H, Arimura Y, Itoh F, Yamashita K, Sasaki S, Yamamoto H, Tang X, Imai K: Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; **55**: 641-647.
8. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE: Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 990-996.
9. Rosztóczy A, Izbéki F, Németh I, Róka R, Tiszlavicz L, Lonovics J, Wittmann T: The role of acidic and biliary reflux in the expression of cyclooxygenase -2 (COX-2) in Barrett metaplasia. *Gut* 2006; **55**(Suppl V): A264.
10. Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Smok G, Henriquez A, Parada F: Regression of intestinal metaplasia to cardiac or fundic mucosa in patients with Barrett's esophagus submitted to vagotomy, partial gastrectomy and duodenal diversion. A prospective study of 78 patients with more than 5 years of follow up. *Surgery* 2006; **139**: 46-53.
11. Ell C: Endoscopic therapy of Barrett esophagus--a supplement to drug and surgical options? *Z Gastroenterol* 1999; **37**: 21-25.
12. Wittmann T, Banai J, Bálint A, Forgács A, Horváth ÖP, Kiss J, Papp J, Tulassay Zs: A GORB belgyógyászati kezelésének határterületei, a sebészi kezelés kérdései. *Eur J Gastroent Hepatol* 2000; **4**: 57-58.

A PROTONPUMPA-GÁTLÓ KEZELÉS EREDMÉNYTELENSÉGÉNEK OKAI GERD-BEN

Dr. Juhász Márk

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A gastrooesophagealis refluxbetegség (gastrooesophageal reflux disease, GERD) a gasztroenterológusok és háziorvosok által ellátott egyik leggyakoribb kórkép, melynek gyógyszeres és sebészi kezelése drámaian fejlődött az elmúlt 15 évben. A protonpumpa-inhibitorok (PPI) bevezetése forradalmasította a GERD terápiás megközelítését. Az elmúlt években azonban nyilvánvalóvá vált, hogy a PPI-vel kezelt GERD-betegek kb. 30%-a (25–40%) csak részlegesen vagy egyáltalán nem reagál a standard dóziszú PPI-kezelésre.¹ A GERD típusos vagy atípusos (extraoesophagealis) manifesztációi miatt alkalmazott PPI-k terápiás kudarca vált a gasztroenterológiai szakrendelések GERD-del kapcsolatos legfőbb dilemmájává.² A háziorvosok, a sebészek és más szakorvosok is egyre gyakrabban írják fel PPI-t GERD-nek tulajdonított panaszokra, növelve ezzel a sikertelen PPI-kezelések gyakoriságát.

Jelenleg az irodalomban nem található adekvát definíció a sikertelen PPI-terápia leírására. A refrakter GERD elnevezés kevésbé specifikus és nem ugyanarra a klinikai szituációra utal.³ Erozív oesophagitisben (ERD) akkor beszélünk sikertelen PPI-kezelésről, ha a PPI-kúra után kontroll endoszkópia során továbbra is erosiókat látunk. Egy másik definíció szerint eredménytelen a PPI-terápia, ha a betegek 3 hónapon keresztül hetente legalább kétszer éreznek gyomorégést.⁴ Tekintet nélkül bármelyik definícióra, a PPI-kezelés sikerességét végül a betegek döntenek el. Ez a vélemény nyilvánvalóan individuális, függ a betegek PPI-kezeléssel szemben támasztott elvárásaitól, melyeket nagyban befolyásol a nem, életkor, szocioetnikai háttér, képzettség, lakóhely és egyéb fontos demográfiai tényezők. A PPI-terápia kudarcának újabb javasolt definíciója a következő: nem sikerült elérni a nyálkahártya teljes gyógyulását és/vagy kielégítő tüneti választ egy teljes (NERD-ben 4 hétig, ERD-ben 8 hétig tartó), napi egyszeri standard dóziszú PPI-kúrával.² Ezzel a definícióval felölelhetők azok a betegek, akik a PPI-terápia mellett is zavaró panaszokról számolnak be, függetlenül azok gyakoriságától és súlyosságától. Hangsúlyozni kell, hogy a PPI-re nem reagáló, klasszikus gyomorégéses panaszoktól szenvedő betegek egy részénél a háttérben nem refluxbetegség áll.

Eredménytelen PPI-kezelés a GERD különböző csoportjaiban

A standard dóziszú PPI-re a NERD-betegeknek 20–30%-kal kisebb része reagál, mint az erozív oesopha-

gitises betegeknek. Az irodalom szisztematikus áttekintése alapján a PPI-re adott összesített tüneti válaszadás NERD-betegekben 36,7%, ERD-betegekben 55,5% volt, a terápiás siker NERD-ben 27,5%, ERD-ben 48,9% volt.⁵ A NERD-betegeknek a PPI-re adott válasz és a nyelőcső savas expozíciójának mértéke között közvetlen összefüggés volt megfigyelhető: minél nagyobb volt a nyelőcső disztális szakaszának savas expozíciója, a betegek annál nagyobb hányada számolt be a tünetek oldódásáról.⁶ Ennek éppen az ellenkezőjét írták le erozív oesophagitisben szenvedő betegeknek, akiknél annál rosszabb volt a napi egyszer alkalmazott PPI-kezelés hatékonysága, minél súlyosabb volt a nyálkahártya gyulladása. A NERD-betegekben a tartós tüneti válasz kialakulásához kétszer, háromszor annyi időre van szükség.

Barrett-nyelőcsőben a PPI-terápia eredménytelenségét mint önálló fenomént alig vizsgálták. Sajnálatos módon számos vizsgálatban eleve emelt dóziszú PPI-terápiát alkalmaztak. Egy olyan vizsgálat ismert, ahol napi 20 mg omeprazollal a Barrett-betegeknek tartós tünetmentességét lehetett elérni.⁷ Több vizsgálatban is a gyomorégés teljes megszűnéséhez a betegek 80–85%-ában emelt dóziszú (omeprazol 80 mg, lansoprazol 60 mg) PPI adására volt szükség.^{8,9}

A PPI-kezelés eredménytelenségének feltételezett mechanizmusai

Compliance

GERD-ben a beteg compliance-ének hiányából eredő terápiás sikertelenség nem tekinthető a PPI-kezelés kudarcának. Minden betegnél, akinél felmerül a PPI-terápia sikertelensége, először a compliance-t kell gondosan megvizsgálni. A PPI-t szedők körében nagyon gyakori a rossz compliance: egy nagy beteganyagot felvonultató kérdőív tanulása szerint a GERD-betegeknek csak 55%-a szedte a napi egyszeri PPI-t az előírt 4 héten át, míg a betegeknek 37%-a csak max. 12 napig követte a PPI-kezelést.¹⁰

Gyenge savas reflux

Gyenge savas gastrooesophagealis refluxnak a nyelőcsőbe visszaáramló pH 4 és 7 közötti gyomortartalmat nevezzük. Noha a gyenge savas refluxot az elmúlt években az eredménytelen PPI-terápia egyik legelfogadottabb okaként könyvelték el, továbbra sem ismert,

milyen mechanizmussal járul hozzá a GERD-panaszok kialakulásához. Nem bizonyított, hogy a gyenge savas reflux valóban gyakrabban jár együtt a refluxátum megnövekedett volumenével, mint a savas reflux. Mivel a multichannel intraluminal impedance (MII) és a 24 órás pH-mérés együttes alkalmazása során nincs mód volumenmérésre, az előbbi állítás ezért nem igazolható. Ezen túlmenően, a gyenge savas reflux és a GERD-tünetek kiterjedését és kapcsolatát pH-szenzorral felszerelt MII-val feltérképező vizsgálatok egyike sem hasonlította össze a PPI-vel elért terápiás sikereket, illetve siker-telenségeket. Semmi nem utal arra, hogy a PPI-re jól reagáló betegekben ritkább lenne a gyenge savas reflux. A napi kétszeri PPI-re nem reagáló betegekben *Vela és mtsai* világosan igazolták, hogy a savas reflux majdnem teljesen eltűnt.¹¹ Következésképpen, a PPI-vel eredményesen kezelhetőknél is hasonló refluxmintázat lenne várható, márpedig ha a gyenge savas reflux gyakorisága a két csoportban hasonló, akkor a PPI-kudarccal járó gyenge savas reflux iránt mutatott nyelőcső-hiperszenzitivitási fenomén. Kézenfekvőnek tűnik, hogy a PPI-re nem reagáló betegek fokozottabban érzékenyek a gyenge savas reflux formájában a nyelőcsőben lejátszódó enyhe pH-változásokra. A további lehetséges kóros tényezők között szerepel a nyelőcső kitérülése, és a refluxátum más komponensei, pl. az epe és a pepszin.¹²

Viszcerális hiperszenzitivitás

A legtöbb PPI-re nem reagáló beteg panaszait NERD vagy funkcionális gyomorégés okozza. Ez utóbbi csoport tagjainál a disztális nyelőcső savas expozíciós profilja, a hiatus hernia gyakorisága, a distális nyelőcső amplitúdó kontrakciók, és az alsó nyelőcső-sphincter (lower, esophagus sphincter, LES) bazális nyomása ugyanolyan, mint egészséges kontrollokban.¹³ Ez azt sugallja, hogy nemcsak a reflux, hanem más mechanizmusok is szerepet játszhatnak a funkcionális gyomorégésben szenvedők panaszainak keletkezésében. *Martinez és mtsai* igazolták, hogy a kóros 24 h-s pH-teszt eredményt produkáló NERD-betegekben a tüneti index sokkal gyakrabban volt 75% felett, mint a funkcionális gyomorégésben szenvedő betegekben (61,9% vs. 10,5%; $p=0,0001$).¹⁴ A funkcionális gyomorégésben szenvedők csoportjában, akiknél a tüneti index negatív volt, $pH<4$ tartományban csak 12,7%-os gyakorisággal számoltak be gyomorégésről, ezzel ellentétben a pozitív tüneti indexesek az idő 70,7%-ában éreztek gyomorégést, noha a gyomorégéses epizódok átlagos gyakorisága hasonló volt. Ezek alapján a szerzők állásfoglalása szerint a funkcionális gyomorégésben szenvedők többségénél (63%) a gyomorégés nem a savas refluxszal függ össze. Ugyanakkor ebben és egy másik vizsgálatban is a funkcionális gyomorégéses betegeknek elkülöníthető volt egy kisebb csoport, akiknél a gyomorégéses tünetek és a savas refluxesemények között szoros összefüggés állt fenn, ezért valószínű, hogy a dupla dózisú PPI-terápiára adott részleges válasz ennek az alcsoportnak tulajdonítható.¹⁵

A funkcionális gyomorégéses betegekben a fájdalom keletkezésének számos különböző oka van, és a fiziológiai tartományban lévő savas expozíció a betegeknek csak egy kis csoportjában játszik kóros szerepet. Funkcionális gyomorégésben szenvedő betegekben ballonos tágtáttással vagy elektromos stimulációval több vizsgálatban is alacsonyabb fájdalomküszöböt mértek, mint a GERD egyéb manifesztációiban szenvedő betegekben.¹⁶ Objektív neurofiziológiai mérésekkel bebizonyították, hogy funkcionális gyomorégéses betegekben ugyanakkora válaszok kiváltásához kisebb afferens inputra volt szükség, ami fokozott nyelőcső-szenzitivitásra utal.¹⁷ Ezzel ellenkezőleg a kóros eredményű 24 órás pH-tesztet produkáló NERD-betegekhez képest funkcionális gyomorégésben savas ingerre a gyomorégéses tünetek időtartamának megnyúlását, csökkent átlagos intenzitásértékeket és csökkent savas perfúzió szenzitivitást észleltek.¹⁸ A betegek 25%-ában a Bernstein-teszt negatív volt. Ez a vizsgálat tovább erősíti azt a gyanút, mely szerint a funkcionális gyomorégés egy heterogén betegség, ahol a betegek jelentős hányadánál nem a gastrooesophagealis reflux felelős a gyomorégésért. Napi kétszeri PPI-terápiára nem reagáló betegeket bevonó vizsgálatokban a betegek 50–60%-ánál nem volt összefüggés a tünetek és bármilyen jellegű gastrooesophagealis reflux között.¹²

Duodenogastrooesophagealis reflux

A duodenogastrooesophagealis reflux (DGER) a duodenum tartalmának visszaáramlása a gyomron keresztül a nyelőcsőbe.¹⁹ Számos vizsgálat demonstrálta, hogy a PPI-vel elért agresszív savszekréció-gátlás drámaian csökkenti mind a savas refluxot, mind a DGER-t, feltehetőleg a gyomortartalom volumenének csökkentése révén.^{20,21} A szálóptikus spektrofotométer (Bilitec™ 2000) a nyelőcső-refluxátum bilirubinkoncentrációját méri, melyet korábban a DGER kimutatására alkalmas paraméternek tartottak. Sajnálatos módon különböző tényezők, mint pl. egyes élelmiszerek befolyásolják a teszt megbízhatóságát. *Tack és mtsai* igazolták, hogy a standard vagy emelt dózisú PPI-terápiára nem reagálók között szignifikánsan gyakoribb volt a DGER (64%), mint a savas reflux (37%).²² A PPI-re nem reagáló ERD-betegekben gyakoribb volt a DGER-epizód (35% vs. 15,5%) és hosszabb volt a DGER-expozíció (11,9% vs. 6,3%), mint a PPI-refrakter NERD-betegekben. Sajnos a szerzők nem hasonlították össze a DGER kiterjedését a PPI-re nem reagáló és a PPI-vel sikeresen kezelt betegek között. A DGER egyik komponensét, az epés refluxot a GERD-tünetek egyik kiváltó tényezőjeként tartják számon. Továbbra is tisztázandó, hogy az epesavak miként váltanak ki típusos refluxos tüneteket, mivel abban a vizsgálatban, ahol sósavat, majd kenodeoxikólsavat és ursodeoxikólsavat csepegtettek a nyelőcső nyálkahártyájára, a fájdalomküszöb az epesavak adásakor lényegesen magasabb volt.²³

Elhúzódo gyomorürülés

Kudara és mtsai 8 héten át napi 30 mg lansoprazol-terápiában részesülő 15 ERD-es betegen vizsgálták a gyomorürülést.²⁴ Annál a 4 betegnél, akinél a PPI-kezelés ellenére is fennmaradtak a refluxos tünetek és az erozív oesophagitis, szignifikánsan lassabb gyomorürülést mértek, mint a többi 11 betegnél, akik mind tünetileg, mind a nyálkahártya-gyulladás terén javulást mutattak. Összességében nagyon kevés adat áll rendelkezésre a lelassult gyomorürülés gyakoriságáról a PPI-refrakter betegek körében. Meglepő módon a lelassult gyomorürüléshez vezető betegségekben szenvedőknél nem gyakoribb az ERD előfordulása, és nincs bizonyított kapcsolat a PPI-re adott válasz és az elhúzódo gyomorürülés között sem.²⁵ Mindezek dacára a gyomorürülést befolyásoló betegségekben szenvedőknél, vagy a narkotikumokat vagy más, a gyomorürülést lassító gyógyszereket fogyasztóknál a standard dózisú PPI-kezelést gyakorta találjuk inszufficiensnek.

Eosinophil oesophagitis

Az eosinophil oesophagitist (EOSE) korábban gyermekkorban előforduló betegségnek tartották, de az elmúlt években egyre nagyobb számban ismerik fel a felnőtt betegek körében is. A gyulladáso folyamat az epithelium sűrű eosinophil infiltrációja váltja ki, ami a legtöbb betegen strukturális károsodáshoz is vezet. Egyelőre nem tudjuk, hogy a PPI-refrakter betegek körében mekkora az EOSE gyakorisága. Egy 381 EOSE-ben szenvedő gyermeket bevonó vizsgálatban a gyermekek 57%-a számolt be epigasztriális fájdalomról, gyomorégésről és nyálfolysról.²⁶ Ezen vizsgálat eredménye alapján is elmondható, hogy a GERD-tünetek nem számítanak ritkaságnak a gyermekkori EOSE-ben. Ezzel ellentétben felnőttkori EOSE-ben a GERD-tünetek ritkábbak (0–43%).²⁷ Sok esetben a képet dysphagia és étel-impactatio színesíti, mely tünetek miatt sürgős felső pánenodoszkópiát kell végezni.

Pszichológiai társbetegségek és funkcionális bélbetegségek

Az alacsony tüneti indexű betegeknél (gyenge a kapcsolat a tünetek és a refluxos epizódok között) lényegesen nagyobb a pszichés faktorok szerepe, mint a pozitív tüneti indexű betegeknél.²⁸ Az előbbi csoportba tartozó betegeknél az anxietásra és a hysteriára való hajlam igen kifejezett lehet. Kézenfekvő volt a feltételezés, hogy a PPI-re nem reagáló betegeknél lényegesen gyakoribbak a pszichoszociális társbetegségek. *Nojkov és mtsai* igazolták elsőként ezt a hipotézist, vizsgálatukban a PPI-re refrakter betegeknél gyakoribb volt a pszichoszociális distress előfordulása.²⁹ A GERD-betegeknél észlelt eredménytelen PPI-terápia oka funkcionális bélbetegség társulása is lehet. *Nojkov* vizsgálatában a GERD-beteg 31%-ában irritábilis bél szindróma

(IBS) is diagnosztizálható volt. Ezek a betegek súlyosabbnak értékelték tüneteiket, és nem lehetett náluk olyan fokú javulást elérni, mint az IBS-ben nem szenvedő betegeknél.

Az eredménytelen PPI-kezelés egyéb lehetséges mechanizmusai

A biohasznosulás terén az egyes PPI-k között jelentős különbségek vannak, és a PPI-vel egy időben elfogyasztott ételek és antacidák szintén meggátolhatják a PPI optimális hatásának kifejlődését.³⁰ Ennek megfelelően a biohasznosulást az eredménytelen PPI-kezelés egyik vezető lehetséges okaként tartják számon. Az omeprazol biohasznosulása 30–40%, ami lényegesen rosszabb, mint a pantoprazolnál és a lansoprazolnál mért 80%-os érték. Érdekes módon ezek a farmakokinetikai tulajdonságok meglehetősen korlátozott klinikai relevanciával bírnak. Enyhe különbségektől eltekintve, ismételt vizsgálatok eredményei alapján megállapítható, hogy az egyes PPI-molekulák nagyjából hasonló klinikai hatékonyságot eredményeznek.⁴

A PPI metabolitjai farmakológiailag inaktívak, ezért a gyors metabolizálóknál a PPI-hatékonyság vélhetően alacsonyabb, ezért a lassú metabolizálóknál a megnyúlt biohasznosulás miatt fokozottabb PPI-hatást várhatunk. *Furuta és mtsai* ERD-beteg 8 hétig tartó 30 mg lansoprazollal történő kezelését követően a nyálkahártya-léziók gyógyulását az extenzív metabolizálóknál 45,8%-nak, a lassú metabolizálóknál 84,6%-nak találták.³¹ Az extenzív metabolizáló csoportban a súlyos erozív oesophagitises betegek alcsoportjában csak 16,7% volt a gyógyulási arány. A lassú metabolizáló lansoprazol szérumszinja 3 órával a bevétel után szignifikánsan magasabb volt, mint a gyors metabolizálóknál, valamint a sikeresen kezelt betegeknél is magasabb lansoprazol-koncentrációkat mértek, mint a PPI-re rosszul reagáló betegeknél.³² A szerzők nem tesznek említést a tünetek javulása és a citokróm P450 (CYP) 2C19 genotípus közötti összefüggésről. Ezt a hiányosságot pótolják *Egan és mtsai*, akik a CYP2C19 genotípus gyomorsav-szekrécióra, a nyelöcső savas expozíciójára és a tünetek előfordulására kifejtett hatását vizsgálták PPI-terápiában részesülő 60 betegen.³³ Noha a variáns allélek a gyomorsavtermelés gátlását jelezték előre, a szerzők nem találtak összefüggést a CYP2C19 genotípus és a nyelöcső savas expozíciója, illetve a refluxos tünetek között. Nem ez az egyetlen vizsgálat mely azt sugallja, hogy a CYP2C19 genotípus ismerete nem lesz segítségünkre a PPI-terápia hatékonyságának előrejelzésében.

PPI-kezelt betegeknél éjszakai savátörésről (nocturnal acid breakthrough, NAB) beszélünk, ha a gyomor pH-ja az éjszaka folyamán legalább 1 órán keresztül a pH<4 tartományban van. Dupla dózisú PPI-terápián lévő egészséges kontrollokban és GERD-betegeknél is a NAB gyakorisága egyaránt 75%, ezért a NAB az egyik legvalószínűbb oka az eredménytelen PPI-terá-

piának.³⁴ A NAB jelenségének felismerését követően gyorsan elterjedt a PPI-terápiát kiegészítő, közvetlenül lefekvés előtt alkalmazott H2-blokkoló terápia alkalmazása. E gyakorlat szükségességét kérdőjelezi meg az a vizsgálat, melyben a PPI-kezelés mellett fellépő NAB ellenére a savas reflux (90%) és a betegek tünetei (100%) jól uralhatók voltak.³⁵ Egy újabb vizsgálatban a napi kétszeri PPI-re nem reagáló GERD-betegek 71%-ában észleltek NAB-ot, de a betegeknek csak 36%-ában korreláltak a tünetek és a NAB-események.³⁶ Érdekeség, hogy az éjszakai gyomorégés és a NAB között sem találtak összefüggést.

A *Helicobacter pylori* fertőzés fokozza a PPI savszekrécióra kifejtett gátló hatását: *H. pylori* pozitív betegekben erősebb szekréciógátlás váltható ki, mint a *H. pylori* negatív betegekben.³⁷ Ennek hátterében feltételezhetően a *H. pylori* baktériumnak a PPI-kezelés hatására bekövetkezett, az antrumból a corpusba és a fundusba történő vándorlása áll. Nem szabad azonban elfelejteni, hogy a *H. pylori* pozitív betegek tartós PPI-kezelése során fokozódik az atrophias gastritis, és ennek talaján az intesztinális metaplasia és dysplasia kifejlődésének a veszélye.³⁸ Holtman és mtsai anyagában a 4 héten át napi 40 mg pantoprazol-terápiában részesülő ERD-betegek közül az erosiók gyógyulási aránya a *H. pylori* negatív betegekben 23,7%, a *H. pylori* pozitív betegekben 13,4% volt ($p=0,0005$).³⁹ A GERD-tünetek megszűnése szintén szignifikánsan gyakoribb volt a *H. pylori* pozitív (84%), mint a *H. pylori* negatív (78%) betegekben.

Összefoglalás

A kutatók csak néhány éve vizsgálják intenzíven az eredménytelen PPI-kezelés lehetséges mechanizmusait. Jelenleg a gyenge savas reflux és a nyelőcső hiperszenzitivitása a két vezető hipotézis, melyek két eltérő lehetséges terápiás megközelítést jelölnek ki. Elképzelhető azonban, hogy valójában egyetlen jelenségről van szó, melynek során a kis intenzitású intraoesophagealis refluxos epizódok váltanak ki tüneteket a hiperszenzitiv nyelőcsővel rendelkező betegekben. Ha ez igaz, akkor a PPI-re nem reagáló betegeknek ilyen megfontolásokkal összeállított kombinált terápiát kell felírni. A PPI-re refrakter betegek egy kis hányadában sikerült a jelenség hátterében pszichológiai betegségeket, funkcionális bélbetegségeket és lassult gyomorürülést kimutatni. Az epesavas reflux és az eosinophil oesophagitis kóroki szerepe még tisztázatlan.

Irodalom

- Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L és mtsai: Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completed relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol* 2003; **98** (9): 1940-1944.
- Fass R, Shapiro M, Dekel R és mtsai: Proton pump inhibitor failure in reflux disease: where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **22** (2): 79-94.
- Vaezi MF: 'Refractory GERD': acid, nonacid, or not GERD? *Am J Gastroenterol* 2004; **99**(6): 989-990.
- Fass R, Murthy U, Hayden CW és mtsai: Omeprazole 40mg once a day in low-intensity intra-oesophageal stimuli induce symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy: a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; **14**(12): 1595-603.
- Dean BB, Gano AD Jr, Knight K és mtsai: Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; **2**(8): 656-664.
- Lind T, Havelund T, Carlsson R és mtsai: Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997; **32**(10): 974-979.
- Cooper BT, Neumann CS, Cox MA és mtsai: Continuous treatment with omeprazole 20mg daily for up to 6 years in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; **12**(9): 893-897.
- Sampliner RE: Effect of up to 3 years of high-dose lansoprazole on Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994; **89**(10): 1844-1848.
- Malesci A, Savarino V, Zentilin P és mtsai: Partial regression of Barrett's esophagus by long-term therapy with omeprazole. *Gastrointest Endosc* 1996; **44**(6): 700-705.
- Gallup Study of Consumers' use of Stomach Relief Products. Princeton (NJ): The Gallup Organization, 2000.
- Vela M, Camacho-Lobato L, Srinivasan R és mtsai: Simultaneous intraoesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001; **120**(7): 1599-1606.
- Mainie I, Tutuian R, Shay S és mtsai: Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; **55**(10): 1398-1402.
- Frazzoni M, De Micheli E, Zentilin P és mtsai: Pathophysiological characteristics of patients with non-erosive reflux disease differ from those of patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20**(1): 81-88
- Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS és mtsai: Non-erosive reflux disease (NERD): acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17**(4): 537-545.
- Watson RG, Tham TC, Johnston BT és mtsai: Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux: the "sensitive oesophagus". *Gut* 1997; **40**(5): 587-590.
- Fass R, Ofman JJ: Gastroesophageal reflux disease: should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; **97**(8): 1901-1909.
- Hobson AR, Matthews P, Furlong P és mtsai: The role of esophageal afferent pathway sensitivity in non-erosive reflux disease [abstract no. 128]. *Gastroenterology* 2004; **126**(4 Suppl. 2): A18

18. **Shapiro M, Green C, Bautista J és mtsai:** Functional heartburn patients demonstrate traits of functional bowel disorder but lack a uniform increase of chemoreceptor sensitivity to acid. *Am J Gastroenterol* 2006; **101(5):** 1084-1091.
19. **Vaezi MF:** Duodenogastroesophageal reflux. In: Castro D, Richter J (editors): *The oesophagus*. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 1553-1558.
20. **Netzer P, Gut A, Brundler R és mtsai:** Influence of pantoprazole on oesophageal motility, and bile and acid reflux in patients with oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; **15(9):** 1375-1384.
21. **Marshall RE, Anggiansah A, Manifold DK és mtsai:** Effect of omeprazole 20mg twice daily on duodenogastric and gastroesophageal bile reflux in Barrett's oesophagus. *Gut* 1998; **43(5):** 603-606.
22. **Tack J, Koek G, Demedts I és mtsai:** Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? *Am J Gastroenterol* 2004; **99(6):** 981-988.
23. **Siddiqui A, Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S és mtsai:** Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects. *Dig Dis Sci* 2005; **50(1):** 81-85.
24. **Kudara N, Chiba T, Orii S és mtsai:** Gastric emptying of patients with persistent reflux symptoms and erosive esophagitis under PPI therapy [abstract no. 23]. *Neurogastroenterol Motil* 2004; **16(5):** 654.
25. **Sotoudehmanesh R, Ali Asgari A, Ansari R és mtsai:** Endoscopic findings in end-stage renal disease. *Endoscopy* 2003; **35(6):** 1467-1471.
26. **Liacouras CA, Campbell C, Ruchelli E és mtsai:** Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; **3:** 1198-1206.
27. **Remedios M, Campbell C, Jones DM és mtsai:** Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gas trointest Endosc* 2006; **63:** 3-12.
28. **Johnston BT, Lewis S, Collins J és mtsai:** Acid perception in gastro-oesophageal reflux disease is dependent on psychosocial factors. *Scand J Gastroenterol* 1995; **30:** 1-5.
29. **Nojkov B, Chey W, Adlis S és mtsai:** Predictors of response to PPI therapy in patients with GERD: the influence of co-morbid IBS and psychological disease [abstract]. *Gastroenterology* 2005; **128(4 Suppl. 2):** A61.
30. **Delhotal-Landes B, Cournot A, Vermerie N és mtsai:** The effect of food and antacids on lansoprazole absorption and disposition. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1991; **3:** 315-20.
31. **Furuta T, Shirai N, Watanabe F és mtsai:** Effect of cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clin Pharmacol Ther* 2002; **72(4):** 453-460.
32. **Kawamura M, Ohara S, Koike T és mtsai:** The effect of lansoprazole on erosive reflux esophagitis are influenced by CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17:** 965-973.
33. **Egan LJ, Myhre GM, Mays DC és mtsai:** CYP2C19 pharmacogenetics in the clinical use of proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease: variant alleles predict gastric acid suppression, but not oesophageal acid exposure or reflux symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17(12):** 1521-1528.
34. **Peghini PL, Katz PO, Bracy NA és mtsai:** Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998; **93(5):** 763-767.
35. **Ours TM, Fackler WK, Richter JE és mtsai:** Nocturnal acid breakthrough: clinical significance and correlation with esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2003; **98(3):** 545-550.
36. **Orr WC, Harnish MJ:** The efficacy of omeprazole twice daily with supplemental H2 blockade at bedtime in the suppression of nocturnal oesophageal and gastric acidity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17(12):** 1553-1558.
37. **Verdu EF, Armstrong D, Fraser R és mtsai:** Effect of *Helicobacter pylori* status on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 1995; **36(4):** 539-543.
38. **Vigneri S, Termini R, Savarino V és mtsai:** Review article: is *Helicobacter pylori* status relevant to the management of GORD? *Aliment Pharmacol Ther* 2000; **14(Suppl. 3):** 31-42.
39. **Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P:** Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology* 1999; **117 (1):** 11-16.

A HASNYÁLMIRIGY BETEGSÉGEINEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Dr. Pap Ákos

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Az elmúlt években a legalapvetőbb paradigmaváltás a pankreatológiában az akut pancreatitis kezelésében következett be. Míg 2002-ben az IAP ajánlásában a profilaktikus antibiotikum és a sebészi kezelés A és B szintű evidenciák alapján szilárdan tartotta a helyét, 2004 novemberétől az addig megdőlhetetlennek látszó dogmák inogni kezdtek. Először a sebészi kezelés

időpontja kezdett eltolódni 30 nap fölé, majd nemcsak a profilaktikus antibiotikus kezelés, hanem a sebészet szükségessége is megkérdőjeleződött. Mindezt a korai jejunális kezelés sikeres térhódítása, az intenzív kezelés további fejlődése, az intervenciós radiológiai és endoszkópos eljárások tökéletesítése tette lehetővé. A gyors változást megkoronázta az atlantai osztályozás

(1992) újragondolása és alapos revíziója az elmúlt hónapokban.

Bár az Atlanta-klasszifikáció hasznosnak bizonyult az elmúlt 15 év alatt, de sok definíciója zavart keltett és általános alkalmazását a pankreatológusok, sebészek és radiológusok nehézkesnek találták. A súlyos nekrotizáló pancreatitis patofiziológiájának jobb megértése, a pancreas-parenchyma és peripankreatikus folyadékgyülemek tökéletesebb képi ábrázolása a minimal invazív endoszkópos, radiológiai és sebészi eljárások elterjedése szükségessé tette az Atlanta-klasszifikáció felülvizsgálatát. Az új felosztásban a klinikai súlyosság megítélése a folyadékgyülemek és az intrapancreaticus, peripankreatikus necrosis terminológiája és evolúciója, valamint annak a felismerése, hogy a betegség korai stádiumában a morfológiai eltérések és a betegség klinikai súlyossága között nincs közvetlen kapcsolat, új megvilágításba került.

Egyértelművé vált, hogy az akut pancreatitis dinamikus, gyakran progresszív betegség és az új felosztásban hangsúlyt kapott az a felismerés, hogy a halálozásban észlelhető két csúcs: egy az első héten, másik 2–6 hét múlva, a betegség evolúciójának két különböző fázisát jellemzi.

Az akut pancreatitis patofiziológiájának és lefutásának új koncepciója

A betegség első fázisában, amely körülbelül egy hétig tart, a klinikai lefolyás kimenetele a szervi elégtelenségtől függ, amelyet a szervezet szisztémás gyulladásos reakciója (SIRS) generál a helyi szövetkárosodás következményeként, de ez a reakció nem okvetlenül arányos a pancreaselhálással. Helyi vagy általános fertőzés még általában nincs, vagy nem játszik döntő szerepet a gyulladásos reakció súlyosságában. Ebben a korai fázisban az intrapancreaticus és peripankreatikus történések dinamikusan változnak a kezdeti gyulladásos jelenségektől, melyeket intra- és peripankreatikus ischaemia és oedema kísér, a gyógyulás vagy az irreverzibilis elhalás és elfolyósodás felé, amely peri- és intrapancreaticus folyadékgyülemhez vezet.

Az intra- és peripankreatikus történések nem feltétlenül arányosak a kísérő szervi károsodásokkal és többszervi elégtelenséggel. Egy hét körül a SIRS által provokált szervi elégtelenség, elsősorban a hatékony kezelés mellett, megoldódhat vagy progrediálhat.

A második fázisban a betegség meggyógyulhat (oedemás pancreatitis necrosis nélkül), vagy stabilizálódni kezd (de még sokáig nem normalizálódik), vagy belép egy elhúzódó, hetekig, hónapokig tartó fázisba a parenchymaelhalás következtében. Ebben a második fázisban az intra- és peripankreatikus morfológiai eltérések lassabban változnak, és az ekkor jelentkező halálozási csúcs attól függ, hogy az elhalás befertőződik-e. Ha igen, akkor a halálozás a helyi vagy általános infekcióval, sepsissel függ össze.

Ez a két fázis eltérő patofiziológiai történéseken alapul. Mivel az első fázist a szervi elégtelenség funkció-

nális eltérései és kevésbé a pancreas körüli morfológiai változások jellemzik, osztályozására inkább funkcionális, klinikai paraméterek jellemzőek, súlyosságát és a kezelés eredményeit ezek tükrözik jobban. A második fázisban a tüneteket, a betegség súlyosságát és komplikációit, a kezelés irányát képkalkotókkal, az általánosan elérhető kontrasztanyaggal végzett CT-vel vizsgálhatjuk és a kezelés az intra- és peripankreatikusan látható morfológiai eltérésektől, szövödményektől függ, melyek helyi és általános bacteriaemiához és sepsishez vezethetnek. Így a második fázis jellemzésére és a kezelés megválasztására morfológiai kritériumok szolgálhatnak inkább. A korai klinikai, funkcionális és a későbbi morfológiai klasszifikáció nem okvetlenül fedi egymást, nem biztos, hogy korrelál a betegség súlyossága a 2 fázisban.

I. fázis (1 hét). Klinikai klasszifikáció

1. Az akut pancreatitis definíciója: A klinikai definíció 3-ból 2 tünetegyüttes fennállását igényli:

- a) hasi fájdalom, amely akut pancreatitisre utal;
- b) szérumamiláz- és/vagy lipázemelkedés (általában 3-szor nagyobb a felső határnál);
- c) jellegzetes morfológiai kép kontrasztos CT-vel (MRI kiegészítheti/helyettesítheti a CT-t speciális intézményekben).

2. Az akut pancreatitis kezdete: A pancreatitis fellépését a hasi fájdalom jelentkezése időzíti. Fontos a fájdalom fellépésének és a kórházba kerülés időpontjának elkülönítése és regisztrálása külön is.

3. Az akut pancreatitis súlyossága: Az első hét során a betegség súlyossága klinikai paramétereken nyugszik. Az első 48 órában, illetve a felvételkor ideiglenesen súlyos akut pancreatitist jelez a SIRS vagy a többszervi elégtelenség. A SIRS diagnosztizálásához legalább 2 fennállása szükséges az alábbi kritériumokból: pulzus <90/perc, rektális hőmérséklet <36 °C vagy >38 °C, fehérvérséjt <4000 vagy >12000/mm³, légzésszám >20/perc, PCO₂<32 Hgmm. A felvételkor több lehetséges rizikótenyezőt rögzíteni és prospektív módon vizsgálni kell: kor, testsúly (BMI) hematokrit, APACHE II kritériumok, C reaktív protein (CRP). Egyéb használható paraméterek: procalcitonin, tripszinogén aktivációs peptid (TAP), IL-6, egyéb akut fázis markerek.

Az első hét során az enyhe és súlyos akut pancreatitis között a (több)szervi elégtelenség jelentkezése differenciál. A 48 óránál rövidebb időtartamú szervi elégtelenség még nem jelent súlyos pancreatitist. A tartós szervi elégtelenséghez tehát 3 egymást követő napon regisztrált funkcióeltérés szükséges.

4. A szervi elégtelenség definíciója: Három szervrendszer megfigyelése szükséges a szervi elégtelenség diagnosztizálásához: tüdő, kardiovaszkuláris és a vese. A Marshall-pontrendszer szerint ≥2 pont, azaz a három szerv közül legalább 1 kifejezett működészavara szükséges a szervi elégtelenség igazolásához. Más pontrendszerek is használatosak, mint a módosított Marshall-

pont, amely a fentiek mellett a Glasgow-comapontokat és a thrombocytaszámot is figyelembe veszi, vagy a Sofa-rendszer, amelyet az intenzív osztályokon használnak. A többszervi elégtelenség 2 vagy több szerv egyidejű károsodását jelöli.

Morfológiai, képalkotó eljárásokon alapuló osztályozás

A kontrasztos CT-vizsgálat alapján: akut intersticiális oedemás pancreatitis vagy akut nekrotizáló pancreatitis igazolható. A CT segítségével elsősorban a

- a) necrosis jelenléte/hiánya és helye,
- b) fertőződés jele/hiánya írandó le.

Emellett a morfológiai klasszifikáció részletezi a folyadékgyülemeket, a necrosis intra- és peripankreatikus jellegét, kiterjedését és a környéki szervek érintettségét. Az MRI, a transzabdominális és endoszkópos ultrahang hasznos lehet a CT által leírt peripankreatikus gyülemek pontosításában, követésében.

Intersticiális oedemás pancreatitis (IOP)

A kontrasztos CT a pancreas diffúz vagy lokális megnagyobbodását és a parenchyma homogén kontrasztfestődését, erősítését mutatja. A retroperitoneális és peripankreatikus lágy szövetek normálisak vagy enyhe gyulladáso jeleket mutatnak homályos vagy sávos denzitásváltozásként, esetleg változó mennyiségű peripankreatikus folyadékkal. A peripankreatikus folyadékgyülem szolid komponenset nem tartalmazhat, mert az necrosis jele, és így kizárja a IOP diagnózist! Esetenként a korai CT-vizsgálat a parenchyma diffúz heterogenitását, foltos festődését mutathatja, ekkor IOP vagy foltos necrosis még nem különíthető el (átmeneti forma), a CT megismétlése 5–7 nap múlva definitív választ adhat ilyen esetekben.

Nekrotizáló pancreatitis

A necrosis helye lehet:

1. intrapancreaticus ±peripankreatikus,
2. csak peripankreatikus.

Fertőzöttség szerint:

1. steril necrosis,
2. fertőzött necrosis.

A necrosis akár a parenchymán belül, akár az extra-pancreaticus szövetben mutatható ki, nekrotizáló pancreatitist jelent és ez elkülöníti az IOP-tól.

A pancreas-parenchyma változatos mértékben és helyeken mutathat nem festődő, nem erősödő részeket a kontrasztos CT-vel amellet, hogy a mirigy diffúz vagy lokalizált módon kiszélesedett. Tradicionálisan <30%, 30–50% és >50% necrosist különíthetünk el. A peripankreatikus szövetek elhalását nem könnyű CT-vel igazolni, különösen az első napokban.

A peripankreatikus szövetek elhalására utalhat a paracolicus vagy a vékonybél-mesenterium kiszélesedése és a nem homogén, szolid komponenseket tartalmazó

peripankreatikus folyadékgyülem. A betegek kb. 20%-ában csak peripankreatikus necrosis igazolható, de ez ugyanúgy sebészi vagy intervenciós kezelést igényel, mint az intrapancreaticus necrosis, ezért indokolt a nekrotizáló pancreatitis csoportba sorolni, szemben a korábbi Atlanta-beosztással. Bizonytalan esetben MRI és UH segíthet a szolid komponensek igazolásában. A folyadék és szolid részek aránya dinamikus változás eredménye. Az első héten a necrosis, azaz a nem festődő szövetek dominálnak, majd néhány hét múlva a semisolid, részben elfolyósodott részek túlsúlya a jellemző, végül hónapok alatt az elfolyósodás teljessé válik és szerencsés esetben ez felszívódhat.

Fertőzés: a steril vagy fertőzött necrosist az infekció jelenléte különbözteti meg, és ez a betegség lefolyását, prognózisát és kezelését döntően megváltoztatja. A steril necrosis általában nem igényel operatív intervenciót, hacsak a progresszív anorexia, hányás, korai teltségérzés és gyomorürülési zavar, láz több mint 4 hét után nem kényszerít beavatkozásra. Ezzel szemben a fertőzött elhalás általában aktív beavatkozást igényel, akár sebészi, percutan vagy endoszkópos úton. A fertőzést képalkotók által vezérelt finomtű-aspiráció Gram-festésével és tenyésztéssel igazolhatjuk, de a CT-n látott extraluminális gáz a nem festődő necrosisban patognomikus jelnek tekinthető.

Pankreatikus és peripankreatikus folyadékgyülemek

Mind az akut IOP, mind a nekrotizáló pancreatitis folyadékgyülemet eredményezhet. A 4 hétnél hosszabb ideig fennálló gyülemek patogenezise és természetes lefolyása eltér az 1–4 hét alatt keletkező és spontán felszívódó folyadékgyülemektől.

Akut peripankreatikus folyadékgyülemek (APF) (1–4 hét a pancreatitis fellépése után):

- a) steril,
- b) fertőzött.

Ezek a folyadékgyülemek szolid komponenset nem tartalmaznak, általában IOP következményei. A pancreas környezetében igazi faluk nincs, normál peripankreatikus szövetrések, pl. a pararenális fascia alkotja a határokat. Az APF gyakran kis pancreasmellékág-rupturákból vagy a gyulladáso folyamat folyadékgyüleméből származik és általában steril marad, majd 4 héten belül spontán felszívódik. Elkülönítése a pancreas-necrosisból származó postnecroticus folyadékgyülemtől (PNPF) azért fontos, mert spontán gyógyulása feleslegessé, sőt fertőzésre veszélyessé teszi az intervenciós kezelést. Az APF spontán csak ritkán fertőződik be, és csak ilyenkor igényel drenázst.

Postnecroticus pankreatikus/peripankreatikus folyadékgyülemek (PNPF)

Az akut nekrotizáló pancreatitisben keletkező folyadékgyülem (PNPF) lehet

- a) steril,
- b) fertőzött.

Ahogy a pancreasban vagy peripankreatikus szövetben létrejött necrosis 3–6 hét alatt elfolyósodni kezd, mind a necroticus szolid részek, mind az elfolyósodott gyülem együtt észlelhető a képkötő eljárásokkal. A necrosis mellett a vezeték sérülése is hozzájárulhat a folyadékgyülem kialakulásához. A PNPF és a környező élő szövet között epithel nélküli vastag fal alakul ki a pseudocystához hasonlóan. Ezt a fallal körülvett (walled-of pancreas necrosis, WOPN) necrosist korábban organizált necrosisnak, necromának stb. nevezték. Ez az állapot a necrosis és az elfolyósodás közötti stádium, klinikailag és a kezelés lehetősége miatt elkülönítendő az APF- és a pseudocystától, ebben az MRI és az UH is segíthet.

Pseudocysta

Hasonlóan a többi folyadékgyülemhez

- a) steril,
- b) fertőzött

lehet. A pancreatitis fellépése után >4 héttel jól körülírt, kerek vagy ovális, folyadéktartalmú üreg, vastag

fallal, necrosis jelei nélkül. A pseudocysta az APF perisztálása útján alakul ki általában abban az esetben, ha a vezeték sérülése, illetve a kapcsolat a vezetékrendszer és az üreg között 4 héten túl is fennáll. Ezért az amiláz és lipáz aktivitás a folyadékban emelkedett. A vezeték spontán záródása 4 hét után már egyre kevésbé valószínű, ez megfelelő interventiót tesz szükségessé. A fertőzés jelenléte FNA-val igazolható, a képkötő eljárások egyúttal jelzik a necrosisos szolid komponens hiányát, ami a PNPF- és WOPN-től különíti el a fertőzött pseudocystát, habár a purulens tartalom többszörös drenázst és lavage-t tehet szükségessé.

Az atlantai klasszifikáció újragondolása támpontot nyújt az akut pancreatitis minimal invazív kezeléséhez és a halálozás további leszorításához, amely speciális centrumokban a korábbi 20–40%-ról 5–10% alá esett. A pancreas regenerálódásának jobb biztosításával ez egyúttal a krónikus pancreatitis megelőzésének lehetőségét is magába foglalja. Ez annál is fontosabb, mert 2007-ben a krónikus pancreatitis endoszkópos kezelése megkérdőjeleződött, így a preventív szemlélet előtérbe került.

FEKÉLYBETEGSÉG 2008

Dr. Simon László

OSZMK, Budapest

Az elmúlt évtizedekben lényegesen csökkent a peptikus fekélybetegség és szövődményeinek előfordulási gyakorisága, viszont a fekélyvérzések száma – elsősorban az idősebb népességben – fokozódott. Alapvetően megváltoztak a fekélybetegség patogenezisére vonatkozó elméletek. A javuló kezelési eredmények leglényegesebb okai: a hisztamin H2-receptor-antagonisták (H2RA), a protonpumpa-gátlók (PPI) és a ciklooxygenáz-2 (COX-2)-szelktív nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) bevezetése, valamint a Helicobacter pylori (H. pylori) fertőzés eradikációjának kiterjedt alkalmazása. Ennek ellenére, manapság még számos feladatot kell megoldanunk, így: javítani a H. pylori eradikációs eredményeket a rezisztencia elleni küzdelemmel, megoldani a tartósan NSAID- és aszpirinszedők peptikus laesióinak kialakulását és kiújulását, javítani az endoszkópia határfokát a kifehélyesedő malignus elváltozások differenciáldiagnosztikájában, valamint megoldást találni a nem NSAID-, nem H. pylori fekélyek diagnosztikus és terápiás kérdéseire.

Az elmúlt században nagy áttörést jelentett a gastroduodenum fekélyes megbetegedéseinek sikeres, de magas mortalitással és korai-késői szövődményekkel járó műtéti megoldásainak bevezetése. A belgyógyászati – savszekréció-gátló – kezelés hatásának döbbenetes sikere a műtétek számának lényeges redukciójával, és ennek következtében a klinikai kimenetel hatalmas javulásával a csúcst az 1980–90-es években érte el, köszönhetően elsősorban a PPI-alkalmazás és a H. pylori eradikáció bevezetésének.

Ennek ellenére, az utóbbi évtizedekben is komoly kihívásokkal találja szemben magát a klinikai gasztroenterológia: a 'H. pylori éra' nem csengett le ugyan, de a NSAID- és aszpirinabúzus szinte elviselhetetlen mértékben fokozta a szövődményes fekélyek kialakulását, és maradt még egy 'szemétkosár': azoknak a nem NSAID-, nem H. pylori eredetű „idiopathiás” fekélyek csoportja, amelyekre igen nehezen találunk megoldást.

A peptikus fekélybetegség élő probléma: az erre fordított direkt és indirekt költségek mértéke az USA-ban

– ahol ezt hazánkkal szemben normális módon – együtt számolják, meghaladja az évi 3,4 milliárd USD-t. Érdekes tehát áttekinteni az aktuális helyzetet.

A peptikus fekélybetegség patogeneze

A fekélybetegség kialakulásának kérdése több mint száz éve áll a kutatók érdeklődésének homlokterében. Mára a feledés homályába látszanak merülni azok a rendkívül érdekes koncepciók, amelyeket részben a logikus gondolkodás, részben viszont a politikai befolyásoltság (Pavlov, Bikov, Hetényi, Hámori) csak a központi idegrendszer és az emésztőtraktus kapcsolatához kötött. Kétségtelen, hogy a cholinerg hiperszenzitivitás és a paraszimpatikus dominancia nemcsak a jelenleg is fő etiológiai faktornak tekintett gyomorsav-tútelengéshez, hanem a részben elhanyagolt kofaktor, a pepszin erozív hatásának kifejlődéséhez is vezet (pszichológiai stressz, alkohol- és nikotinhatás), azonban a *H. pylori* és a NSAID-ciklooxygenáz kör kóroki szerepének felfedezése óta a patogenetikai paradigmaváltás ugyancsak vitathatatlan.

Ugyanígy paradigmaváltást jelentett, de napjainkban kissé elhanyagolt a gyomor „exkavált” laesióinak határozottan elkülönített kezelése (Kawai, Figus) aminek példáját az 1. ábrán mutatom be.

Ez az elmélet akár azt a feltételezést is megerősíteni látszik, hogy korunkban – a nem NSAID-, nem *H. pylori* fekélyeket talán kivéve – a „krónikus gyomorfekély” praecancerosus szerepe majdnemhogy megkérdőjelezhető, inkább rosszul diagnosztizált, primeren malignus exkavált elváltozásokról beszélhetünk.

A peptikus fekély patofiziológiájának megértéséhez keresztül vezet: el kell különíteni a gyomorban és a duodenumban jelentkező károsodásának útját. A duodenális fekély elsősorban a *H. pylori* fertőzéshez kap-

csolódik, kialakulását a sav és pepszin hiperszekréciója, valamint a bulbusban kialakuló gastricus metaplasziás szigetek következményes károsodása okozza. Ezzel szemben a gyomorfekély – elsősorban a civilizált országokban – az NSAID-fogyasztáshoz kötött, akár normacid vagy hypacid szekréciós kondíciók mellett is. A *H. pylori* fertőzés természetesen emellett jelen lehet, és ezekben az esetekben érvényes leginkább az agresszív és protektív faktorok közötti egyensúlyhiány, valamint az eddig még mindig nem teljesen megértett atrophias gastritis jelenléte.

Helicobacter pylori fertőzéshez kötött fekély

A *H. pylori* „újrafelfedezése után igazolódott, hogy a duodenális fekélybetegek 90, a gyomorfekélyesek kb. 70 százalékában a betegek kórtörténetében, illetve aktuális állapotában a *H. pylori* fertőzés minden kétséget kizáróan igazolható. Az is bebizonyosodott, hogy a baktérium kiirtása (eradikáció) önmagában is képes a fekélybetegség teljes meggyógyítására, illetve a recidívák megelőzésére. Ennek ellenére, ezekben is ajánlatos a tünet-orientált PPI-kezelés a poszteradikációs panaszok megelőzésére, illetve a gyógyult állapot stabilizálására.

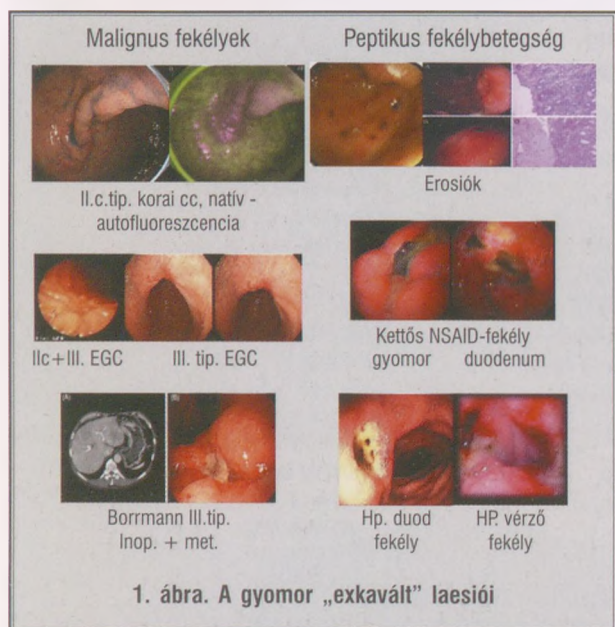
Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) szerepe

Elismerve a NSAID-szerek jó hatását és farmakológiai megalapozottságát, bizton állítható, hogy – jelenleg elsősorban a fejlett országokban, de később – világszerte ezek a gyógyszerek a leggyakoribb okai a gasztrointesztinális nyálkahártya-károsodások kifejlődésének. A NSAID-ok, beleértve az aszpirint is, szignifikáns mértékben okoznak emésztőszervi mellékhatásokat. Ezek között első helyen szerepelnek a gasztroduodenális kifeléyesedő laesiók, kiemelten pedig az ebből származó vérzés. Téves elképzelés az is, hogy az alacsony dózisu, preventíve kardiológiai és onkológiai szempontból valószínűleg jó hatású aszpirin ártatlan lenne: tünetmentes preventív dózisu (75–325 mg/nap) rendszeres aszpirinszedőkben az endoszkópos vizsgálat az egyének 47,8%-ában igazolt gasztroduodenális eróziót vagy fekélyt. Még megdöbbentőbb, hogy a profúz gasztrointesztinális vérzés kockázata (odds ratio, OR) 300 mg aszpirint szedőkben 3,3, míg 1,2 g aszpirint rendszeresen használókban 6,4-re emelkedik!

A szelektív COX-2-gátlók (coxibok) bevezetése átmeneti reményt keltett, de visszavonásuk, és az együttes nem-szelektív NSAID + aszpirin szedés előre vetíti az emésztőszervi vérzések előfordulási gyakoriságának és mortalitásának – elsősorban az egyre idősödő betegekben! – kikerülhetetlenül rémisztő emelkedését. A megelőzés költséges voltáról később ejtünk szót.

H. pylori + NSAID?

Ma már tényeken alapuló bizonyítékokkal rendelkezünk arra, hogy a *H. pylori* fertőzés és a NSAID-ok a pep-



1. ábra. A gyomor „exkavált” laesiói

tikus fekély képződésének független kockázati faktorai, de ugyanakkor együttes előfordulásuk szinergikus hatással is bír (2. ábra).

A *H. pylori* fertőzés jelenléte és az egyidejű NSAID-szedés rendkívüli módon fokozza fekélyképződés kockázatát (*H. pylori* fertőzött + NSAID-szedők vs. nem fertőzött, gyógyszert nem szedők – OR: 61,1!). Ugyanígy, a *H. pylori* fertőzés alacsony dózisú aspirint szedő betegekben is lényegesen fokozza a fekélyvérzés kockázatát.

Metaanalízisek szerint megállapítható, hogy a *H. pylori* fertőzés és a NSAID-szedés a peptikus fekélyek mintegy 90 százalékának kialakulásáért felelős.

A diagnózis kulcskérdései

A peptikus fekély általános tünetei közismertek (epigasztriális, posztprandiális és nokturnális fájdalom, amelyet az étkezés vagy antacid bevétele enyhít, étvágytalanság, fogyás, esetleg anaemia). Nincs olyan specifikus tünet, amely alapján megkülönböztethetnénk a *H. pylori* fertőzés vagy a NSAID-szedés során kialakult fekélyt, feltétlenül ki kell azonban emelni, hogy a fekély gyakran jelentkezhet teljesen tünetmentesen is, főleg idősebb NSAID-szedőkben, ilyenkor legtöbbször csak a szövődmények hívják fel rá a figyelmet. A pontos diagnózishoz minden esetben endoszkópia és célzott biopszia vezet, ugyanígy a gyógyulás megállapításának is az endoszkóposan igazolt és szövettanilag is bizonyított az arany standardja. Ennek ellenére a klinikai gyakorlatban bizonyított etiológiájú duodenális fekélyekben az ismételt endoszkópia kockázat nélkül mellőzhető.

H. pylori fertőzés tesztelése. A *H. pylori* fertőzés kimutatásának számos invazív és nem-invazív módszere

van, alkalmazásuk függ az adott körülményektől és a vizsgálat céljától.

Az aktív fertőzés kimutatásának legjobb módszere jelenleg a C¹³-urea-kilégzési teszt, és ugyancsak minden esetben ezt érdemes alkalmaznunk az eradikációs kezelés sikerének igazolására. Ismételten hangsúlyoznunk kell, hogy a széles körben elterjedt szerológiai tesztek alkalmazásának az alapellátásban semmilyen indoka nincs.

A kezelés és a megelőzés

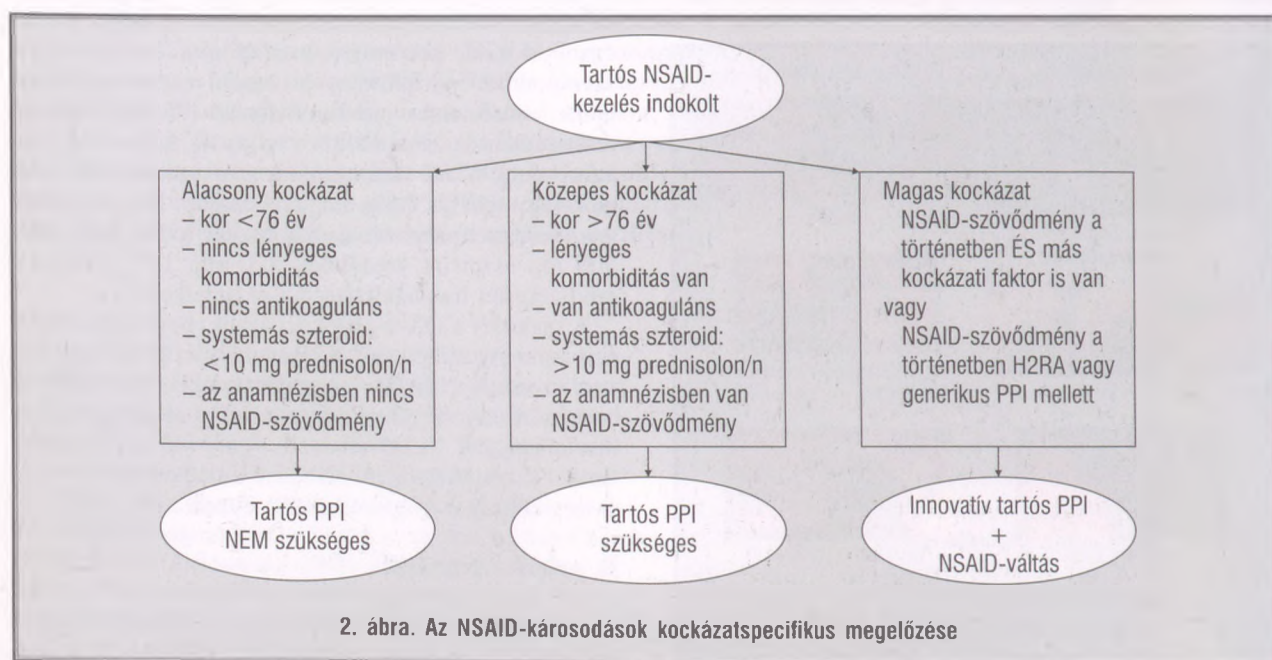
Helicobacter pylori eradikáció

A sikeres baktérium elleni kezelés a fekélybetegség kiújulásának megelőzéséhez, és a fekélyek gyógyításához is elengedhetetlen módszer. Számos jól kontrollált tanulmány foglalta össze a különböző aspektusokat, ebben a rövid előadáskivonatban csak a legelterjedtebb protokollokat ismertetem (1. táblázat).

Egyre komolyabb gondokat okoz az emelkedő számban jelentkező metronidazol- és clarithromycin-rezisztencia, ezek kimutására speciális molekulárbiológiai vizsgálatok már hazánkban is elérhetőek

Az NSAID-indukált fekély kezelése és megelőzése

Az NSAID-kezelés mellett kialakuló fekélyek gyógyítása 'evidence based' alapon egyértelmű, a nyombélfekélyek többsége 4 hetes, a gyomorfekélyek majdnem mindegyike 8 hetes – individuálisan kiválasztott, többnyire originális – PPI-kezelés mellett biztosan meggyógyul. Ez a megelőzés szempontjából sem mindegy, nyilvánvalóvá teszi, hogy a rendszeresen NSAID-aspirin kezelésben részesülő betegekben az effektív PPI co-treatment a fekélybetegség kialakulásának rizikóját



1. táblázat. *Helicobacter pylori* eradikáció céljára több tanulmányban hatékonynak bizonyult gyógyszerkombinációk (metaanalízis; nemzetközi és hazai adatok)

Gyógyszerek	Kezelés időtartama
Protonpumpagátló-alapú hármas kezelés	
Amoxicillin 1000 mg × 2	Clarithromycin 500 mg × 2 7–14 nap
PPI × 2 Amoxicillin 1000 mg × 2	Metronidazol 4–500 mg × 2–3 7–14 nap
Clarithromycin 500 mg × 2	Metronidazol 4–500 mg × 2–3 7–14 nap
Négyes kezelés PPI × 2	Bizmut × 4 Tetracyclin 500 mg × 4 Metronidazol 4–500 mg × 2–3 7–14 nap

akut (OR: 0,70) és krónikus szedőkben (OR: 0,32) is szignifikánsan csökkenti.

Sokkal lényegesebb a megelőzés kérdése. Az ebben a kérdésben folyamatos nagy nemzetközi vita eldőlni látszik: a coxibok – relatív – kudarca után, a már bizonyított jó hatású PPI-szerek együttalkalmazása jelenti a ránézésre drága, de a költség-hatékonyság szempontjából mégis leggazdaságosabb megoldást. Szóba jöhet még a COX-gátló, nitrogén-oxid-donátor alkalmazása, a jelenlegi hazai helyzetben mégis csak azt mondhatjuk, hogy a megoldást a kockázatspecifikus osztályozás, és az ennek megfelelő PPI-megelőzés (2. ábra) jelenti.

Non-NSAID – non-*H. pylori* fekély kezelése

Ennek a csoportnak a különválasztása okozza a legnagyobb fejtörést manapság. Az okok jól körülhatárolhatók:

- talán a legkevésbé gyakori, de az életkilátást alapjaiban befolyásoló tényező a 'misdiagnosis', az eleve malignus excavatio 'elnézése',

- lényeges a *H. pylori* fertőzés kimutatásának korrektsége, a megfelelő módszer kiválasztása és időbeni alkalmazása,

- a legnehezebb feladat az anamnézis biztos értékelése a NSAID-aszpirin szedéssel kapcsolatban, itt nem a függőség, hanem inkább az ajánlat bősége és az egészségügyi kulturális ismeretek hiánya számít.

Ezen a területen – a fentiek kizárása után – az individuális PPI-kezelés meghatározása, a hatékony dózis megtalálása, és végső esetben a diagnózis újraértékelésének kötelezettsége jelenthet megoldást.

Refrakter fekély – szövődmények

Terápiarefrakter fekélyek korunkban már alig fordulnak elő. A PPI-kezelés individuális megválasztása és a dózis applikálása az esetek legnagyobb részében meghozza a megoldást, csak ismételni lehet, hogy a nem megfelelő PPI-hatás esetén három dolgot kötelező újraértékelni:

- a patogenetikai eredet meghatározásának valóságát,
- a megfelelő szer és annak dózisének kiválasztását,
- az individuális reakciókészség felmérését.

A szövődmények kérdésében nem vagyunk ilyen kedvező helyzetben. Jelenlegi egészségpolitikai korlátozásaink kevésbé engednek meg az általunk tisztán látott, iniciálisan lehet hogy drágább, de végeredményében kétségtelenül költség-hatékonny eljárások alkalmazását. Nem tehetünk többet a reménykedésnél, lehet, hogy egyszer Magyarországon is a szakmai realitás legyőzi a fiskális alapú, képzetlen egészségpolitikusok által irányított, szakmailag, etikailag és távoli hatásaiban is romboló lobby-elméleteket.

Következtetések és kulcspontok

- Ha peptikus fekélybetegséggel találkozunk, első dolgunk legyen tisztázni a *H. pylori* fertőzés jelenlétét, az NSAID-aszpirin fogyasztás elismert vagy titkolt jelenlétét és a gyomorsav-elválasztás aktuális állapotát.

- Az első terápiás választás mindig a *H. pylori* fertőzés eradikációja, utána individuálisan meghatározott ideig folytatott adekvát PPI-kezeléssel.

- Különlegesen kell vigyáznunk a magas kockázatú betegekben a megfelelő NSAID-kezelés megválasztására és a megfelelő prevenció alkalmazására.

- A szinergizmusra tekintettel, hosszan tartó NSAID-aszpirin szedők esetében a *H. pylori* fertőzés eradikációja indokolt.

- Fokozott figyelmet kell a jövőben fordítanunk a nem-NSAID – nem-*H. pylori* fertőzés indukált fekélybetegség lefolyásának és kezelésének megértésére.

Ajánlott irodalom

1. Simon L, Figs IA: Long-term endoscopic follow-up of gastric ulcer patients. In: Prónay G, Wittmann I (eds): Current Views in Digestive Endoscopy. Hungarian Society of Gastroenterology, Budapest, 1978; 247-252.

2. **Simon L:** Peptic ulcer disease: a 95' update. What is new and what to do? In: Ujszászy L, Simon L (Eds): Theory and practice in the education of gastroenterology. MGT-MEDICOM-ESGE, Budapest, 1995; Ch.9.
3. **Ramakrishnan K, Salinas RC:** Peptic ulcer disease. Am Fam Physician 2007; **76:** 1005.
4. **Yuan Y, Padol IT, Hunt RH:** Peptic ulcer disease today. Doi:10.1038/ncpgasthep0393, 2007
5. **Sachs G:** Proton pump inhibitors and acidrelated diseases. Pharmacotherapy 1997; **17:** 22-37.
6. **Sonnenberg A:** Geographic and temporal variations in the occurrence of peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1985; **110(Suppl):** 11-24.
7. **Laine L:** Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Gastrointest Endosc Clin N Am 1996; **6:** 489-504.
8. **Marshall BJ and Warren JR:** Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; **1:** 1311-1315.
9. **Ford A és mtsai:** Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. The Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 4, Art. No CD003840.pub2.2004
10. **Niv Y és mtsai:** Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers. Dig Dis Sci 2005; **50:** 78-80.
11. **Huang JQ és mtsai:** Role of Helicobacter pyloriinfection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002; **359:** 14-22.
12. **Malfurtherner P és mtsai:** Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; **16:** 167-180.
13. **Leodolter A és mtsai:** A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with Helicobacter pylori-associated gastric or duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2001; **15:** 1949-1958.
14. **Dubois RW és mtsai:** Guidelines for the appropriate use of non-steroidal antiinflammatory drugs, cyclooxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. Aliment Pharmacol Ther 2004; **19:** 197-208.
15. **Pounder RE:** Helicobacter pylori and NSAIDs – the end of the debate? Lancet 2002; **359:** 3-4.
16. **Leontiadis GI és mtsai:** Systematic review and metaanalysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. BMJ 2005; **330:** 568.

A NYELŐCSŐ-MOTILITÁS ZAVARAI

Dr. Wittmann Tibor

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

A nyelőcső motilitási zavarai alatt a táplálék gyomorba juttatásához szükséges aktív motoros működés károsodását értjük. Megjelenési formája alapján két nagy csoportra oszthatjuk e kórképeket. Az elsőbe tartoznak a nyelőcső elsődleges, azaz primer motilitási zavarai, melyek önálló kórformák. A másodikba pedig a másodlagos vagy szekunder motilitási zavarok, melyek valamely más alapbetegség nyelőcsövet érintő manifesztációi. A motilitási zavarok megértéséhez és sikeres kezeléséhez elengedhetetlen a nyelőcső működésének ismerete. Ez a látszólag egyszerű funkció a nyelőcső anatómiai és funkcionális egységeinek – a felső és alsó záróizmoknak, valamint a nyelőcsőtestnek – valójában igen komplex, bonyolult szabályozott működésének az eredménye (1. táblázat).

A nyelőcső-perisztaltika és a záróizmok működése

A normál nyelőcső-perisztaltika a körkörös és a hosszanti izomrétegek összehangolt kontrakciós tevékenységének az eredménye. A körkörös izomréteg feladata a falat továbbításához szükséges zárónyomás létrehozása, amely manometriás vizsgálattal jól mérhető. Normál esetben a perisztaltikus hullám nyomásamplitúdójának minimuma az aortaív magasságában mérhető, ami

anatómiailag megfelel a nyelőcsőfalban a harántcsíkolt izom-símaizom átmenetnek. A hullámmamplitúdók ettől a ponttól disztálisan egész az alsó záróizomig növekednek. A nyelőcső rövidüléséért felelős hosszanti izmok működése a körkörös izmokkal ellentétben nehezebben vizsgálható. Az utóbbi években magas frekvenciájú endoszonográfiás vizsgálatokkal igazolták, hogy a hosszanti izmok kontrakciója hamarabb kezdődik és tovább tart a körkörös izmok összehúzódásánál. A záróizmok működése szorosan kapcsolódik a nyelőcső tubuláris szakaszának funkciójához. Nyugalmi helyzetben zárt állásban vannak, így az alsó záróizom feladata a gyomorból a nyelőcsőbe, a felső pedig a nyelőcsőből a garatba történő regurgitáció megakadályozása. A nyelési folyamat során a bolus áthaladását a záróizmokon azok ellazulása teszi lehetővé. Az alsó záróizom ezenkívül tranzienst ellazulásra is képes, mely kiváltásáért a gyomorfundus disztenziója a felelős. Ezen élettani körülmények között is előforduló jelenség kóros mértékű fokozódása a gastrooesophagealis reflux létrejöttének egyik fontos kóreltani tényezője. A nyelőcső-motilitás vizsgálatában még ma is arany standardnak számít a nyelőcső-manometria. Emellett azonban újabb módszerek is teret követelnek maguknak, melyek a mano-

metriás vizsgálat hiányosságait próbálják kiküszöbölni. Ilyen például a bolustranzitot mind anterográd, mind retrográd irányban pontosan leíró nyelőcsőimpedancia-vizsgálat, illetve a nyelőcső-motilitás dinamikáját annak mindhárom régiójában (felső és alsó záróizmok, nyelőcsőtest) precízebben megjelenítő nagy felbontású manometria (HRM – high resolution manometry).¹²

A nyelőcső primer motilitási zavarai

A gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD)

A GERD a nyelőcső leggyakoribb primer motilitási zavara. Minden életkorban előfordul. A kórkép patofiziológiai hátterét a tápcsatorna felső részének összetett motilitási zavara jelenti, mely következtében a gyomor/duodenum-bennék (refluxátum) a nyelőcsőbe, a szájba és a légúti rendszerbe jutva klinikai tüneteket, valamint reverzibilis és/vagy irreverzibilis szervi elváltozásokat (oesophagealis – extraoesophagealis) okoz. Ezen a megállapításon alapszik a refluxbetegség „montreáli klasszifikációja” melyben a diagnózis kimondásának feltétele, hogy a nyelőcsőbe visszaáramló refluxátum a beteget zavaró esophagealis vagy extraoesophagealis tüneteket okozzon.³

A GERD igen gyakori kórkép, hiszen úgy Európában, mint az Egyesült Államokban a lakosság mintegy ötöde számol be legalább hetente egyszer előforduló, a betegségre jellemző típusos tünetekről – gyomorégésről, savas felbőfögésről –, melyek számottevő életminőség-romlást is eredményeznek.^{4,5} Az esetek közel kétharmad részében a betegség egyszerű szövődménymentes formája áll fenn.⁶ A típusos tüneteken kívül azonban a refluxbetegségnek lehetnek atípusos tünetei

is. Ebbe a csoportba soroljuk a GERD extraoesophagealis tüneteit is (2. táblázat).

Az extraoesophagealis tünetek mellett nem szükségszerűen fordulnak elő a refluxbetegség típusos tünetei. Az ilyen típusos tünetek nélküli – ún. „néma” – refluxos betegek láthatatlanok a populációvizsgálatok számára, ezért azok mindenképpen alábecsülik az extraoesophagealis tüneteket okozó GERD gyakoriságát. A rendelkezésre álló adatok alapján mellkasi fájdalom miatt vizsgált kardiológiai betegekben 20%, míg légúti tünetek esetén még magasabb – akár 50% feletti – is lehet a néma GERD aránya.⁷

A GERD nyelőcsőben megjelenő manifesztációi alapján megkülönböztethetők a nyelőcsőben erozív elváltozásokat nem okozó (NERD – 60%), az eróziókkal járó (ERD – 35%), és a szövődményes (fekély, strictura, Barrett, adenocarcinoma – 5%) formák.⁸ Ezek közös vagy eltérő patogenetikai háttere ma is diszkusszió tárgya.^{9,10} Az erozív elváltozások prospektív vizsgálatát az 1994-ben közzétett Los Angeles-i klasszifikáció,¹¹ míg a Barrett-metaplasziás területekét a 2005-ben megjelent Prága C&M rendszer teszi lehetővé.¹²

A GERD diagnózisa

A GERD diagnózisa, illetve a betegnek a GERD adott alcsoportjába történő besorolása egyrészt a tünetek értékelésén, másrészt eszközös vizsgálatok eredményén alapszik. Típusos tünetek (gyomorégés, savas felbőfögés) jelenlétekor – amennyiben sem szövődményre utaló jele, sem „alarm” tünete (dysphagia, odynophagia, fogyás, hányás, okkult/manifeszt vérzés, anaemia) nincs a betegnek – első lépésben nincs szükség eszközös vizsgálatok végzésére. A diagnózis ilyenkor felállítható 2 hetes időtartamú protonpumpa-inhibitoros teszt elvégzésével. Ennek során a típusos refluxos tünet megszűnése, illet-

1. táblázat. A nyelőcső motilitási zavarai

Primer motilitási zavarok

- Gastrooesophagealis refluxbetegség
- Achalasia cardiae
- Diffúz nyelőcsőspazmus
- Diótörő-nyelőcső
- Hypertensiv alsó nyelőcsősphincter
- Cricopharyngealis hypertonia, cricopharyngealis achalasia
- Nem specifikus nyelőcső-motilitási zavar

Szekunder motilitási zavarok

- Diabetes mellitus
- Autoimmun kötőszöveti betegségek (PSS – progresszív systemás sclerosis, CREST-szindróma, Sjögren-szindróma, polymyositis-dermatomyositis, MCTD – kevert kötőszöveti betegség)
- Neuromuskuláris betegségek (cerebrovaszkuláris, motoneuron-, demyelinációs betegségek, Parkinson-kór, izomdystrophiák, myasthenia gravis)
- Chagas-kór (*Trypanosoma cruzi*)
- Amyloidosis

2. táblázat. A GERD tünettana

Típusos tünetek

- gyomorégés
- savas felbőfögés

Atípusos tünetek

- nyelőcsőeredetű (oesophagealis)
 - dysphagia
 - odynophagia
- nyelőcsővön kívüli eredetű (extraoesophagealis)
 - kardiális: mellkasi fájdalom, ritmuszavarok, vezetési zavarok
 - légúti: globusérzés, rekedtség, hangfáradékonyág, torokégés/kaparás, garatban váladékcsgorgás, sinusitis, krónikus köhögés, asztmás légzészavar
 - szájüregi: nyáladás, szájszag, fogérzékenység, fogeróziók
 - alvászavarok: elalvási zavar, felriadás, mikroébredés, fáradékonyág, nappali álomosság

ve jelentős regressziója bizonyítja a savas reflux kóroki szerepét. Atípusos tünetek esetében a terápiás teszt ideje hosszabb. Mellkasi fájdalom (non-cardiac chest pain) esetében 8 hét; krónikus köhögés, asztmás légzésvihar, illetve egyéb légúti tünet esetében 12 hét. A teszt elvégzéséhez emelt dózisz (naponta 2-szeres alapdózis) protonpumpagátló szer adandó (MGT-konszenzus 2002.).

Szövődmény gyanúja, illetve „alarm” tünet fennállása esetén az első lépés kötelezően az endoszkópos vizsgálat, szükség esetén szövettani mintavétellel kiegészítve. Az endoszkópos vizsgálattal dönthető el, hogy a refluxbetegség erózív vagy nem erózív formájáról van-e szó, illetve ezzel a vizsgálattal lehetséges a Barrett-metaplasia jelenlétének felismerése. Ezek miatt javasolt – még szövődménymentes refluxbetegekben is – a nyomon követés során legalább egyszer az endoszkópia elvégzése – „once-in-a-life-endoscopy”.

A refluxbetegség, és elsősorban a NERD, színes patofiziológiai háttere miatt újra előtérbe kerültek a nyelőcső funkcionális diagnosztika eszköztárának elemei, melyek segítségével igazolhatók és tipizálhatók az adott esetet jellemző funkcionális rendellenességek. NERD fennállása esetén az eszközös diagnosztika elsődleges célja a gastrooesophagealis reflux jelenlétének, formájának (savas, nem-savas, epés, folyadék, gáz), kiterjedésének (disztális, proximális), illetve a panaszokkal való ok-okozati összefüggésének a bizonyítása. A nyelőcsövet érő reflux megjelenési formájának leírására a nyelőcső 24 órás pH-metriás, Bilitec és impedancia-vizsgálatai szolgálnak, míg a motilitási zavar tipizálása nyelőcső-manometria elvégzésével lehetséges. Ez típusos esetben az alsó nyelőcső-záróizom rövidülését, csökkent nyomását és megnyúlt relaxációját jelenti. A nyelőcsőtest disztális részén pedig a hullámmplitúdók csökkenése figyelhető meg.

A GERD terápiája

A refluxbetegség kezelésében ma is a Magyar Gasztroenterológiai Társaság 2002., illetve 2004. évben tartott interdiszciplináris konferenciáin meghatározott irányelveit követjük. A terápia vezérelve szövődménymentes és szövődményes refluxbetegekben is a „step down” módszer. Előbbi esetben az alapdózisú, utóbbiban az emelt/dupla dóziszú protonpumpagátló szer jelenti az induló terápiát, melynek eredményessége esetén jöhet szóba a dózis-csökkentés. Az antireflux műtét elvégzése a laparoskopos technika elterjedésével ismét előtérbe került és megfelelő feltételek fennállása esetén a gyógyszeres kezelés reális alternatíváját jelenti. A műtét előtt szükséges a nyelőcsőfunkciós vizsgálatok (manometria, 24 órás pH-metria, illetve kétséges esetben kiegészítő 24 órás nyelőcsőimpedancia-mérés, 24 órás Bilitec vizsgálat, videós báriumnyeletéses röntgenvizsgálat) elvégzése.¹³

Achalasia cardiae

A nyelőcső egyéb primer motilitási zavarai közül a legismertebb az achalasia cardiae. Ritka betegség, inciden-

ciája körülbelül 1:100000-re tehető, bármely életkorban előfordulhat, de leggyakrabban mégis a harmadik-ötödik életévtizedben manifesztálódik. A kórkép patofiziológiai hátterét a myentericus (Auerbach-) plexus neuronjainak ismeretlen okból bekövetkező apoptotikus pusztulása jelenti, melynek következtében a cardia relaxációs képessége csökken és spasztikus tónusfokozódás lép fel rajta. Ezzel egyidejűleg a nyelőcsőtestben aperisztaltzis fejlődik ki, mely a progresszív perisztalttika teljes hiányát jelenti. A kialakult motilitási zavar meggátolja a nyelőcső kiürülését, aminek eredményeképp a funkcióképtelen nyelőcsőtest fokozatosan kitágul és típusos esetben kialakul az ún. dolicho-megaoesophagus.

A betegség korai és típusos tünete a dysphagia, mely késői stádiumban, a nyelőcső rezervoárrá alakulása után eltűnhet. Emellett gyakran jelentkezik ételmaradék-regurgitáció, mellkasi fájdalom, foetor ex ore. A betegek az elakadó falatot gyakran folyadék (tipikusan hideg víz) ivásával próbálják a gyomorba juttatni.

A betegség prognózisa szempontjából meghatározó, hogy milyen fokú a cardia átjárhatósága. Jelentősen beszűkült cardiapasszázs esetén emésztési és felszívódási zavar (maldigestio, malnutritio) tüneteit észleljük és a beteg lefogy. A kitágult, nem ürülő nyelőcsőben a pangó szekrérum és ételmaradék irritáló hatása a hámszövetek gyulladást eredményezi. E betegekben a lap-hámrák kialakulásának a kockázata fokozott – mintegy 7-szeres – az egészséges populációhoz képest.

Az achalasia diagnózisa

A klinikai tünetek értékelése önmagában nem elégséges, a diagnózist eszközös vizsgálatok végzésével állíthatjuk fel. Ennek első lépése a báriumnyeletéses röntgenvizsgálat, mely során sokszor már natív helyzetben is látható a kórképet jellemző nyelőcsőtágulat és folyadéknyív jelenléte. A kontrasztanyagnyeletés során igazolható a tágulat mértéke, az aperisztaltzis, illetve a cardia jellegzetes madárcsőrzerű szűkülete és rajta keresztül a kontrasztanyagpasszázs akadályozottsága. Második lépésben endoszkópos vizsgálat segítségével kizárandók a cardia régiójának organikus betegségei. Ezt követően végzendő el a diagnózis specifikus módszere, a nyelőcső-manometria, mely segítségével bizonyítható az achalasiára jellemző motilitási rendellenességeknek, azaz a nyelőcsőtest aperisztaltzisának, és az alsó nyelőcső-záróizom inkomplett relaxációjának mint obligát paramétereknek a jelenléte. Ezekhez igen gyakran társul az alsó nyelőcső-záróizom emelkedett nyomása és a nyelőcsőürülés akadályozottságának mértékét jelző emelkedett intraoesophagealis nyomás jelenléte.¹⁴

Az achalasia terápiája

Az achalasia oki kezelése továbbra sem megoldott. A tüneti kezelés lehetőségei közül a konzervatív kezelési eljárásoknak (kalciumcsatorna-blokkolók, nitrátok) nincs bizonyított kedvező hosszú távú hatása. Rövid távon az esetek 15–20%-ában várható tőlük mérsékelt

javulás. A gyógyszeres kezelés újabb lehetőségét jelentette a cardiába endoszkópos úton beadott botulinumtoxin-injekció, mely azonban egyrészt csak rövid távon (6 hónap) eredményes, másrészt hatástalansága esetén kedvezőtlenül befolyásolja az endoszkópos és sebészi megoldások kimenetelét. E súlyos hátrányok miatt mára alkalmazása visszaszorult. A terápia lehetőségeit ma az endoszkópos ballonos dilatáció és a sebészi myotomia (laparoszkópos) jelentik, melyek egyaránt kielégítő hosszú távú eredményt biztosítanak.¹⁵

Diffúz nyelőcsőspazmus

A nyelőcső ritka motilitási zavara, összességében alig éri el az esetek 3 százalékát. A diffúz forma mellett előfordul a nyelőcsőtest disztális részére lokalizálódó típusa is. A betegség jellegzetes, obligát tünete a „nem-szív-eredetű” mellkasi fájdalom, amelynek jelenléte esetén azonban csak az esetek kevesebb mint negyedében bizonyítható valamilyen – nem feltétlenül spasztikus – nyelőcső-motilitási zavar jelenléte. Emellett gyakori tünet még a dysphagia és a regurgitáció, illetve súlyosabb esetben malnutrició és fogyás. A diagnosztika eszköztára és algoritmusa az achalasiánál leírtakkal egyezik meg. A radiológiai kép jellegzetességei a dugóhúzó-nyelőcső, illetve a Bársony-féle pseudodiverticulumok. Az endoszkópos vizsgálat is hasonló „csigalépcső”-szerű képet mutathat a nyelőcsőben. A diagnózis specifikus eszköze itt is a manometriás vizsgálat, mely a nyelőcsőtestben bizonyítja a szabályos progresszív nyelési hullámokkal intermittálva megjelenő magas, többsúcú, szimultán hullámok jelenlétét. A motilitási zavarhoz gyakran társul a cardia spasztikus motilitási zavara, melyet az achalasiánál leírtakhoz hasonlóan a záróizom relaxációs elégtelensége, illetve emelkedett nyomása jellemez.

A terápia lehetőségei diffúz nyelőcsőspazmus esetén még az achalasiánál leírtaknál is korlátozottabbak. A gyógyszeres kezelési eljárásoktól (kalciumcsatorna-blokkolók, nitrátok) itt sem várható több eredmény. Speciális esetet jelent, ha a nyelőcső fokozott spazmuskészsége GERD talaján alakul ki. Ilyenkor a protonpumpagátló kezelés sikeres lehet. Amennyiben bizonyítható a cardia spasztikus motilitási zavara is, úgy az endoszkópos ballonos tágítás és a sebészi myotomia a nyelési zavar mérséklődését eredményezhetik.

Diótörő-nyelőcső

A nyelőcső leggyakoribb spasztikus motilitási zavara. A motilitási zavart a disztális nyelőcsőben jelen levő magas (>180 Hgmm) amplitúdójú, széles hullámok jelenléte jellemzi. Pontos prevalenciája nem ismert, előfordulási aránya egyes statisztikákban az esetek 40 százalékát is eléri. Klinikai szignifikanciája is kérdéses, hiszen előfordul tünetmentes formája is. Ugyanakkor előfordulhat gastrooesophagealis refluxbetegségben is, így az ilyen betegek kivizsgálási protokolljában a 24 órás pH-metriás vizsgálatnak is szerepe van. A GERD-hoz társuló ese-

tekben a nyelőcső perisztaltikus hullámok amplitúdója a diagnosztikus határt jelentő 180 Hgmm környékén van.

A kórkép jellemző tüneteiként számon tartott „nem-szív-eredetű” mellkasi fájdalom előfordulása inkább a 220 Hgmm feletti hullámamplitúdók jelenlétéhez társul. Ezekben az esetekben általában nem mérhető a patológias reflux jelenléte, inkább a disztális nyelőcső primer spazmuskészségéről lehet szó.¹⁶ A kezelést alapvetően meghatározza a patológias reflux jelenléte vagy annak hiánya. Előbbi esetben a kezelés a protonpumpagátlók, utóbbiban pedig kalciumcsatorna-blokkolók vagy nitrát alkalmazásán alapszik.

A nyelőcső felső és alsó záróizmainak izolált spasztikus motilitási zavarai (hipertenzív alsó nyelőcső-sphincter, cricopharyngealis achalasia és hypertonia)

Ritka kórképek. A nyelőcső motilitási zavarai között kevesebb mint 1% az előfordulási gyakoriságuk. Patogenezisük ismeretlen. Jellegzetes tüneteik a dysphagia és a mellkasi fájdalom. Diagnózisuk a fentiekhez hasonlóan a radiológiai, az endoszkópos és a manometriás vizsgálaton alapul. Az alsó záróizom izolált hypertoniája paradox módon társulhat GERD jelenlétéhez is. Ilyenkor a GERD kezelésére vonatkozó protokoll követendő. A cricopharyngealis achalasia kezelésére vonatkozóan nincsenek általánosan elfogadott irányelvek, adott esetben a sebészi megoldás sikert eredményezhet.^{17,18}

Nem specifikus nyelőcső-motilitási zavarok (non specific esophageal motor disorders – NSEMD)

A nyelőcső primer motilitási zavarainak kevésbé ismert csoportját képezik. Valódi incidenciájuk ismeretlen, de nem ritka betegségek. Ebbe a heterogén betegségecsoportba a nyelőcsőtest azon primer motilitási zavarai tartoznak, melyek a progresszív perisztaltika kisebb-nagyobb károsodásával járnak, és a manometriás vizsgálat eredménye alapján egyik fenti betegségecsoportba sem sorolhatók. Tünettana változatos, általában nyelészavar, regurgitáció, mellkasi dyscomfort esetleg fájdalom jellemzi. A diagnosztikus folyamat ez esetben is magában foglalja a radiológiai, endoszkópos és manometriás vizsgálatokat, illetve a gastrooesophagealis refluxbetegség kizárását. A specifikus kezelés lehetőségét jelentő prokinetikus terápia eredményessége csekély. Amennyiben a motilitászavar GERD talaján alakul ki, akkor a refluxbetegségnél leírt irányelvek a követendők.

A nyelőcső szekunder motilitási zavarai

A szekunder motilitási zavarok közös jellemzője a nyelőcső hipomotilitása. Közülük a leggyakrabban a diabeteses autonóm neuropathia által okozott motilitási zavarokkal találkozunk. Hosszan fennálló cukorbetegség esetén a betegek jelentős százalékában igazolható enyhébb vagy súlyosabb formája. A panaszok a nyelőcső-hipomotilitásnak megfelelőek: regurgitáció,

gyomorégés, hányinger, respiratorikus tünetek – amelyek jelenléte és súlyossága azonban nem korrelál a megfigyelt motilitási zavar súlyosságával. Sokszor tünetmentes is lehet e szempontból a beteg.

Jóval ritkábbak az autoimmun kötőszöveti betegségekhez (progresszív szisztémás szklerózis – PSS, CREST-szindróma, polymyositis-dermatomyositis, Sjögren-szindróma, kevert kötőszöveti betegség – MCTD), illetve a neuromuszkuláris betegségekhez (cerebrovaszkuláris insultus, Parkinson-kór, motoneuron- és demyelinisációs betegségek, izomdystrophiák, myasthenia gravis) társuló motilitási zavarok. PSS és CREST-szindróma esetén a gastrooesophagealis reflux-betegségnél leírt tünetek és a dysphagia fordulnak elő. Myositishez társuló nyelőcső-motilitási zavar tipikusan magas dysphagiával és a szövődményes aspirációk miatt légúti tünetekkel jár, mely az alapbetegség remissziójával együtt általában megszűnik. Sjögren-szindrómában elsősorban szilárd ételek nyelésére jelentkező dysphagia fordul elő. A neuromuszkuláris betegségek esetén a nyelőcső érintettségének a jele a fellépő dysphagia, illetve az ehhez társuló aspirációk és következményes respiratorikus tünetek. Amyloidosisban a tápcsatorna más szakaszaihoz hasonlóan a nyelőcső motilitászavarát is a súlyos hipomotilitás jellemzi, általában komplex tápcsatornai motilitászavar részeként találkozunk vele.

Szekunder nyelőcső-motilitási zavarok esetében a kezelést és a prognózist minden esetben az alapbetegség szabja meg. A kezelés szempontjából is az alapbetegség kezelése a döntő. Amennyiben a nyelőcsőtest és az alsó nyelőcső-záróizom csökkent működése miatt másodlagos GERD jelenléte bizonyítható, úgy a kezelést a GERD-nél leírtak szerint kell végezni.

Összefoglalás

A nyelőcső-motilitási zavarok első látásra egyszerűnek tűnő diagnózisa gyakran számos buktatót magában rejtő feladat. A nyelőcsőfunkció vizsgálómódszereinek alkalmazása nélkül és kellő tapasztalat hiányában könnyen juthatunk téves diagnózishoz, ami a terápia esetleg nehezen korrigálható kurdarcát vonhatja maga után.

Irodalom

1. **Mittal RK, Padda B, Bhalla V, Bhargava V, Liu J:** Synchrony between circular and longitudinal muscle contractions during peristalsis in normal subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; **290**: G431-G438.
2. **Pandolfino JE, Ghosh SK, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ:** Quantifying EGJ morphology and relaxation with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; **290**: G1033-G1040.
3. **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R: Global Consensus Group:** The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1900-1920.
4. **Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd:** Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; **112**: 1448-1456.
5. **Kennedy T, Jones R:** The prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; **14**: 1589-1594.
6. **Jaspersen D, Kulig M, Labenz J és mtsai:** Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17**: 1515-1520.
7. **Rosztóczy A:** Extraoesophagealis reflux betegség. A tünetek patofiziológiai háttere, a diagnózis és kezelés lehetőségei. *Lege Artis Medicinae* 2007; **17**: 205-211.
8. **Quigley EM:** Non-erosive reflux disease: part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; **13(Suppl 1)**: S13-18.
9. **Pace F, Bianchi Porro G:** Gastroesophageal reflux disease: a typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed). *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 946-949.
10. **Fass R, Olfman JJ:** Gastroesophageal reflux disease – should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 1901-1909.
11. **Lundell LR, Dent J, Bennett JR és mtsai:** Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; **45**: 172-180.
12. **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; **131**: 1392-1399.
13. **Lonovics J és mtsai:** A GERD kezelése. In: Simon L, Lonovics J, Tulassay Zs, Wittmann T: A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) – emésztőszervi és más megjelenési formák (pp. 93-145) MGT Budapest, 2003.
14. **Castell DO:** Achalasia. In: Castell DO (ed.): Esophageal motility testing. New York, Elsevier, 1987; **107-117**.
15. **Beaumont H, Boeckstaens G:** Recent developments in esophageal motor disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; **23**: 416-421.
16. **Agrawal A, Hila A, Tutuian R, Mainie I, Castell DO:** Clinical relevance of the nutcracker esophagus: suggested revision of criteria for diagnosis. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**: 504-509.
17. **Varga G, Kiraly A, Cseke L, Kalmar K, Horvath OP:** Effect of Laparoscopic Fundoplication on Hypertensive Lower Esophageal Sphincter Associated with Gastroesophageal Reflux. *J Gastrointest Surg* 2007 Nov 6 [Epub ahead of print]
18. **Horváth OP, Feussner H, Zombori J, Bozóky B, Adám E, Oláh T:** Cricopharyngeal achalasia caused by isolated muscular dystrophy. *Orv Hetil* 1990; **131**: 1707-1711.

GASTROPARESIS

Dr. Altorjay István

Debreceni Egyetem OEC Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

A funkcionális dyspepsia miatt orvoshoz forduló betegek jelentős részében felső hasi panaszok dominálják a klinikai képet, aminek hátterében a közvetlen emésztési problémák mellett komoly szerepet játszanak a gyomor motilitási zavarai is. A gyomor legfőbb motoros funkciója, hogy aktív tárolóként befogadja és keveri az elfogyasztott ételt, elősegítve a gyomorbeli emésztési folyamatokat, majd továbbítja bennékét a duodenum felé. A normális gyomorürülés komplex és összerendezett folyamat, melynek szabályozásában a nervus vagus efferens szára, az enterális idegrendszer stimuláló kolinerg és gátló nitrterg idegszállai, a myentericus plexusban található, a gyomor pacemakerének tartott intersticiális Cajal-sejtek, valamint a gyomorfall simaizomzata együttesen vesznek részt. Ennek során a vagusingerlés regulálja a fundus akkomodációját, az antrum kontrakcióit és a pylorus relaxációját.¹ A gyomor ún. nem-kontraháló lassú hullámai percenként háromszor indulnak a nagygörbület mellől, a corpus felső-középső harmada határán elhelyezkedő pacemaker területéről, körbe és disztális irányba terjednek. Erre tevődnek azután rá olyan elektromos impulzusok, amelyek valódi kontrakciót váltanak ki.

A gastroparesis definíciója

A klinikai gyakorlatban gastroparesis alatt a gyomor krónikus motilitási zavarát értjük, ami leginkább a szilárd ételek fogyasztása utáni elhúzódozó ürülést jelent, miközben mechanikus akadály nem mutatható ki. Az ehhez társuló legfontosabb tünetek a hányinger, gyakori hányás, korai teltségérzés, posztprandiális feszülés, puffadás, változó mértékű lehet a gyomortáji fájdalom is. Hosszabb távon ehhez malnutrició, sőt anorexia is társulhat. A tünetek indexelésére több rendszert dolgoztak ki (Gastroparesis Cardinal Symptom Index GCSI, Patient Assessment of Gastrointestinal Symptoms PAGA-SYM etc.), ezek szerepe inkább a klinikai vizsgálatokban fontos, annak eldöntésére, hogy adott kezelési módok milyen irányban mutatják a legnagyobb hatékonyságot.²

Napjainkban a gastroparesis talán leggyakrabban diabeteshez társulva jelentkezik, korábban főként az I-es típusú diabetes mellett írták le gyakrabban (ahol a patogenetikai háttér az autonóm neuropathia lehet, ami az utóbbi évek eredményei szerint korrelálhat a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiával, viszont nem mutat összefüggést a perifériás neuropathiával), de az utóbbi időben a jóval „endémiásabb” 2-es típusú cukorbeteg

között is bizonyították. A diabeteses gastroparesis mellett azonban más szisztémás betegségekben, pl. szisztémás sclerosiban is előfordulhat súlyos gyomor-motilitási zavar, továbbá megkülönböztetnek posztoperatív gastroparesist – újabban refluxbetegség miatt végzett fundoplicatiót követően is észleltek ilyen, míg korábban főleg a nervus vagus műtéti átmetszése állt a hátterben –, posztinfekciós gastroparesist (ez a forma általában súlyosabb vírusfertőzés után lép föl és szerencsére az esetek többségében néhány hét vagy hónap alatt spontán gyógyul), valamint az ún. idiopathiás gastroparesist. Néhány ilyen beteg esetében vett mély gyomorbiopszia az intersticiális Cajal-sejtek számának csökkenését, továbbá a nitrterg idegvégződések mennyiségének csökkenését mutatta, az utóbbiakból transzmitterként NO szabadul fel.³

Diagnosztikus lehetőségek

A leginkább elfogadott standard diagnosztikus módszer a gyomorürülés szcintigráfias vizsgálata ⁹⁹Tc-kénkolloidot tartalmazó, tojásos tesztétel segítségével. Ilyenkor fontos, hogy a beteg 72 órával előbb minden olyan gyógyszert abbahagyjon, amely a gyomor motilitását befolyásolhatná, ideértve a prokinetikumokon kívül az altatókat és az antikolinerg hatású szereket is, amelyek késleltethetik a gyomor ürülését. Fontos tudni, hogy a magas vércukor szintén hátráltatja a gyomorürülést, ezért ilyen vizsgálat előtt erre is ügyelni kell. A szcintigráfias vizsgálat 4 órán át tart, és gastroparesisre diagnosztikusnak azt tekintik, ha 2 óra után a retenció 60%-nál több, ill. 4 óra után még mindig meghaladja a 10%-ot. Újabban a *Helicobacter pylori* diagnosztikájában használatos ureakilégzési teszthez hasonlóan ¹³C-izotóp felhasználásával dolgoztak ki kilégzési tesztet a gyomor ürülésének vizsgálatára is, ekkor ¹³C-oktanátot kap a beteg a tesztételben, ami a kilégtett levegő ¹³CO₂-szintjét akkor emeli meg, ha az emésztett anyag a duodenumba jutott. Ehhez természetesen fontos, hogy a beteg emésztése rendben legyen. További, új lehetőség az USA-ban az ún. SmartPill kapszula alkalmazása, amely pH-t és nyomást tud mérni, és a savi viszonyokról adott információ alapján pontosan eldönthető a gyomorban eltöltött idő. Az elektrogasztrógráf (EGG) az EKG-hoz hasonlóan a bőrre helyezett elektródák segítségével értékeli a gyomor mozgásaiból adódó elektromos jeleket. Egészségesekben az ún. lassú hullámú aktivitás percenként 3× mutatkozik, aminek amplitúdóját növeli a folyadék-, ill. táplálékbevitel. EGG alapján tachy-

gastria (frekvencia >4/perc), ill. bradygastria (frekvencia <2/perc) állapítható meg, továbbá a posztprandiális amplitúdóváltozás mértékének eltérése, de az utóbbi érzékenysége és megbízhatósága esetenként hagyhat kívánnivalókat. A gyomor területén direkt manometria is végezhető, ami például a vékonybél dysmotilitas ki-zárására is jó lehet.⁴

A gastroparesis súlyossági osztályozása

Ennek a sokszínű betegcsoportnak a kezelése nem mindig könnyű. Éppen ezért javasoltak *Abell és mtsai* 2006-ban egy gastroparesis súlyossági osztályozást.⁵ Eszerint:

Grade 1. (enyhe) formának nevezzük azt, amikor a tünetek intermittálisan jelentkeznek, és diétás tanácsok betartása, valamint a gyomor ürülését lassító gyógyszerek kerülése elegendő.

Grade 2. (kompenzált) forma az, amikor mérsékelt tünetek fennállnak, de kórházi kezelésre csak ritkán van szükség, a kórkép prokinetikus és antiemetikus gyógyszerek kombinációjával kellően hatékonyan egyensúlyban tartható.

Grade 3 (gyomorelégtelesség, „gastric failure”) esetén a gyógyszeres próbálkozások nem kellően hatékonyak, a tápláltsági állapot romlik, a beteg gyakran kerül kórházba, ahol időnként parenterális táplálásra is szorul, ill. enterális, endoszkópos vagy sebészi megoldások jönnek szóba.

A gastroparesis kezelési lehetőségei

Diétás tanácsok: gyakori, kisebb volumenű étkezések, nehezen emészthető, ill. magasabb zsírtartalmú ételek kerülése. Diabetes esetén lehetőleg törekedni kell a normálshoz közeli vércukorértékek megőrzésére, miután a hyperglycaemia is rontja a gyomorürülést.

Prokinetikus gyógyszerek: ebben a csoportban a leggyakrabban alkalmazott készítmény a metoclopramid, amely kombinált hatású, egyrészt szerotonin 5HT4-agonista, valamint dopamin-D2-antagonista, másrészt közvetlen módon is stimulálja a bél simaizomzatának kontrakcióját. Fokozza a nyelőcső és az antrum összehúzódásait is, valamint elősegíti az antroduodenális koordinációt. Étkezés előtt félórával célszerű bevenni. Bár hatékonyságát a diabeteses gastroparesis kezelésében több kontrollált tanulmány is bizonyította, tudni kell, hogy a prokinetikus aktivitással szemben idővel tolerancia, hozzászokás alakulhat ki, az antiemetikus hatás azonban megmarad. A metoclopramiddal kapcsolatban fontos hangsúlyozni, hogy akár a betegek negyedében is jelentkezhetnek nemkívánatos mellékhatások – fáradékonyság, agitáltság, alvászavarok, hyperprolactinaemia (galactorrhoea, amenorrhoea, impotencia) és dystonia –, a legsúlyosabb szövődmény, az irreverzibilis tardív dyskinesia (kényszertartás, amit kényszermozgások kísérnek), szerencsére csak 1–5%-ban fordul elő.

A domperidon perifériás dopamin-D2-antagonista, amely nem lépi át a vér-agy gátat, ezért centrális idegrendszeri mellékhatásai minimálisak. Ugyanakkor azonban, mivel az agytörzsi hányásközpont területét még eléri, ezért jelentős antiemetikus hatása is van. Továbbá növeli az alsó nyelőcső-záróizom nyomását, gyorsítja a gyomor ürülését, javítja az antroduodenális együttműködést. Hatékonyságát szintén több tanulmány igazolta, ennek ellenére érdekes módon az USA-ban az FDA nem engedélyezte a forgalmazását. Mellékhatás ritkán fordul elő, hyperprolactinaemia is csak elvétve, ha mégis, annak egyébként az az oka, hogy a hypophysis elülső lebenyében a vér-agy gát porózusabb.

Az erythromycin régóta ismert motilinagonista, amely erőyes antrum-összehúzódásokat képes kiváltani. A motilin az éhgyomri gasztroduodenális kooperáció fiziológiás szabályozója, sajnos ennek a motoros aktivitásnak a fokozódása étkezés után inkább rontja a darabos étel feldolgozását a gyomorban, elősegítve, hogy nagyobb ételdarabok is átjussanak a duodenumba, ami akár emésztési nehezítettséget is előidézhet. Mindazonáltal diabeteses gastroparesisben ötből három tanulmány a tünetek egyértelmű javulását bizonyította. Sajnos azonban hosszabb távon a hatékonyság a motilinreceptorok downregulációja miatt csökkenni kezd. Másrészt mellékhatások is jelentkezhetnek, úgymint hasi fájdalom, kólika, hányinger, ill. néhány esetben hirtelen szívhalál bekövetkezését is jelezték.⁶

További prokinetikus hatású anyagokat is próbáltak, azonban ezekben az esetekben meggyőző tanulmányok még nem születtek, így pl. a tegaserod (parciális 5HT4-agonista) fokozni képes a gyomorürülést, napi 18–24 mg-os adagban, viszont múlt év tavaszán az USA piacáról visszavonták kardiovaszkuláris mellékhatások miatt. A korábban világszerte legszélesebb körben és elfogadható hatékonysággal alkalmazott cisapridot (5HT4-agonista, valamint gyenge 5HT3-antagonista) szintén kardiovaszkuláris szövődmények, fatális ritmuszavarokhoz vezető QT-megnyúlás miatt vonták vissza az USA piacáról 2000-ben. Az itoprid olyan dopamin-D2-antagonista, amelynek antiacetylcolinészteráz hatása is van, funkcionális dyspepsiában hatékonyabbnak bizonyult a placebo-nál, de nem volt jobb, mint a domperidon, és az USA-ban felső hasi fájdalom és teltség miatt végzett vizsgálat során a kérdőíves (Patient Global Assessment) kiértékelés során hatástalannak ítélték. A bethanechol simaizom muszkarinreceptor-agonista, amely azonban csak az összehúzódás amplitúdóját növeli a nyelőcsőben, ill. az antrumban, propulzív hatása nem bizonyított, a gyomor ürülését nem tudja gyorsítani. Több más makrolid antibiotikum – clarythromycin, azithromycin – is gyorsítja a gyomor ürülését, esetenként hasmenést is okoznak, de gastroparesisben ezeket szisztematikusan formában nem vizsgálták, arról nem is beszélve, hogy egy antibiotikum tartós alkalmazása ilyen célból mindenképpen vitatható, hiszen dysbacteriosishoz vezethet. A nem antibiotikum jellegű motilinreceptor-agonisták területén azonban történtek biztató klinikai kísérletek.

Egy ABT-229 névvel jelzett vegyület nem bizonyult hatékonynak, viszont a mitemcinal nevű újabb készítményt a közelmúltban egy multicentrikus, randomizált vizsgálatban találták hatékonyabbnak a placebónál diabeteses betegekben gyomor-motilitási zavara esetén, napi 20–60 mg dózisban.⁷ Érdekes újabb felismerés, hogy a ghrelin, amely egy a gyomormucosában és a neuronokban jelen lévő peptid, javítani képes a gyomorürülést és gyorsítja az éhgyomri motilitást. Idiopathiás gastroparesisben ghrelin adása javította a tüneteket, azt sugallva, hogy ghrelinreceptor-agonisták kutatása perspektivikus lehet.⁸

Ismételten felmerült annak gondolata, hogy a gastroparesis bizonyos eseteiben a pylorus régiójának fokozott tónusa állhat a klinikai kép hátterében, ami akadályozza a normális antroduodenális együttműködést. Ilyen elképzelés alapján került sor endoszkópos úton botulinumtoxin A injekciók adására a pylorus régiójában. A rendelkezésre álló tanulmányi adatok szerint ez a kezelés 4–5 hónapon át az esetek 40–50%-ában mutatott némi hatékonyságot, azonban egyelőre nincsenek valóban meggyőző eredmények.⁹

Sebészi kezelési lehetőségek is felmerülnek, elsősorban a gyomor elektromos stimulációjára alkalmas elektródok beültetése formájában. Újabban olyan kis energiájú pacemaker beültetésére vonatkozó információk olvashatók, amelyek percenként 12 stimulust indítva javították a gyomor ürülését refrakter diabeteses gastroparesisben.¹⁰ Ezt a berendezést humanitárius megfontolások alapján az FDA is engedélyezte, azzal, hogy további vizsgálatokat vár. A módszer hatékonyságára utal, hogy elektromos stimulálás mellett a betegek hemogloblin A_{1c} szintje szignifikánsan javult. További sebészi megoldásként szóba jöhetne még sporadikus esetben a pylorusplasztika, a részleges gyomorresekción, illetve vannak kazuisztikus adatok pancreastranszplantáció jótékony hatásáról is, bár itt főként a diabeteses komplikációk progressziójának lefékeződése állhat előtérben. Néhány refrakter esetben a tartós enterális táplálás megoldására jejunostomia készítése merülhet föl, sebészi vagy endoszkópos úton. Ennek indikációját a súlyosbodó malnutríció képezi, amikor hat hónap alatt több mint 10%-os fogyás lép föl, és diétás próbálkozások ellenére elektrolitzavarok, ásványianyag- és

vitamin-hiányállapotok jelentkeznek, amelyek kórházi kezelést igényelnek. Rövid ideig a teljes parenterális táplálás is kivitelezhető, azonban ez csak áthidaló lépés, amit gyorsan hatékony, tartósabb megoldásnak kell követnie, mert a tartós parenterális táplálás csak továbbronthatja az enterális dysmotilitást.

Külön érdemes még szólni arról, hogy a gastroparesisben szenvedő betegek között gyakrabban fordul elő szorongás, depresszió és szomatizáció, sőt a pszichológiai zavarok szorosan korrelálnak a paretikus tünetek súlyosságával. Néhány esetben hipnózis segített, bár nem a paresisen, csupán a pszichiátriai gondokon.

Irodalom

1. **Friedenberg FK, Parkman HP:** Advances in the Management of Gastroparesis. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2007; **10:** 283-293.
2. **Abell WL:** Type 1 Diabetes and Gastroparesis: Diagnosis and Treatment. *Current Gastroenterology Reports* 2007; **9:** 261-269.
3. **Naftali T és mtsai:** Post-infectious gastroparesis: Clinical and electrogastrographic aspects. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22:** 1423-1428.
4. **Sanjeevi A:** Gastric motility. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; **23:** 625-630.
5. **Abell TL és mtsai:** Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil* 2006; **18:** 263-283.
6. **Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS:** American Gastroenterologic Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; **127:** 1592-1622.
7. **McCallum RW és mtsai:** Clinical trial: effect of mitemcinal (a motilin agonist) on gastric emptying in patients with gastroparesis – a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **26:** 1121-1130.
8. **Tack J és mtsai:** Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut* 2006; **55:** 327-333.
9. **Hermes-DeSantis ER, Huang S:** Botulinum toxin type A for treatment of refractory gastroparesis. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; **64:** 2237-2240.
10. **Van der Voort IR és mtsai:** Gastric electrical stimulation results in improved metabolic control in diabetic patients suffering from gastroparesis. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2005; **113:** 38-42.

FUNKCIONÁLIS DYSPEPSIA

Dr. Németh Anna Mária

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A dyspepsia („rossz emésztés”) görög eredetű kifejezés, sok évszázada a táplálkozással, emésztéssel kapcsolatos betegségek és rendellenességek színes tünetegyüttesének összefoglaló elnevezése volt, melyből folyamatosan kiváltak a morfológiailag és biokémiai jól jellemezhető gasztroenterológiai betegségek, és így a XX. század végére a főként funkcionálisnak tekinthető kórképek elnevezésévé vált. A patogenetikai háttér kutatása lehetővé tette meghatározott motilitászavaron alapuló kórképek leírását és ezek osztályozását, a motilitási diagnosztika módszerei azonban továbbra is nehézkesek és elégtelen szenzitivitásúak maradtak, ezért a diagnózis elsősorban az organikus betegségek kizárásán alapul.

Hazánkban a szegedi munkacsoport, Varró a gasztroenterológusok (1997), Lonovics, Simon és Tulassay házi orvosok (1999) számára írt könyvekben írták le a funkcionális gasztroenterológiai kórképekkel kapcsolatos ismereteket, meghatározva a minimálisan indokolt vizsgálatokat, amelyek a költséghatékonyság mellett a beteg biztonságát megeremtik.

A funkcionális kórképek egységes nemzetközi szemléletének, osztályozásának kialakítás céljából *Torsoli* vezetésével kutatókból és gyakorló orvosokból álló munkacsoport alakult meg a Rómában tartott 1988-as Nemzetközi Gasztroenterológiai Kongresszuson. A megfogalmazott Róma I kritériumrendszer 25 funkcionális kórkép rendszerbe foglalása volt. 1999-ből származik a Róma II klasszifikáció, melyben 7 csoportba 40 kórképet soroltak.

A funkcionális gasztroenterológiai betegségek (FGEB) Róma III osztályozása

2006-ban Los Angelesben a munkacsoport megalakította a III. osztályozást, mely figyelembe vette azt a régóta megfogalmazott megfigyelést, hogy a funkcionális eredetű fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, a táplálék vagy széklet megváltozott továbbhaladása a gyomor-bél rendszerben, olyan közös patogenetikai tényezőkön alapulnak, melyek nem respektálják az anatómiai határokat. Az 1. táblázatban a funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek – ezen osztályozás szerinti – fő csoportjai szerepelnek. Fontos megjegyezni, hogy külön főcsoport a funkcionális hasi fájdalom szindróma, valamint a csecsemők, gyermekek és a fiatalok funkcionális kórképei.

A funkcionális gasztroenterológiai betegségek patofiziológiájával kapcsolatos tudományos megfigyelések

Genetikai predispozíció

Vannak FGEB-k kialakulásra hajlamosító genetikai faktorok, másoknál környezeti tényezők, vagy épp az egyén életvitele segíti elő a kórképek fenom-expresszióját. A genetikai tényezők különféle utakon érvényesülhetnek, pl. az irritábilis bél szindrómás (IBS) betegek egy részénél alacsonyabb gyulladáscsökkentő citokin-, IL-10-szint található, mely befolyásolja a bél idegi érzékelését, a szerotonin reuptake transzporter polimorfizmust, amely az 5-HT neurotranszmitter szintjének változtatásával hat; vagy hasonlóan befolyásolja az 5-HT-blokkolóra adott választ, a G-protein-polimorfizmust amely mind a központi idegrendszerben, mind a bél autonóm mozgására hat, és az alfa-2-polimorfizmust mely a motilitást képes befolyásolni. A jövő kutatási területét képezi a központi idegrendszer olyan genetikai rendellenességeinek tisztázása, amely a motilitás neuroendokrin szabályozásával függ össze.

Korai családi környezet

A FGEB-k családon belüli halmozódása nem csak genetikus adottság, ha a gyermek „eltanulja” a szüleitől, nagy a kockázata a saját FGEB-e kialakulásának. Felnőtt IBS-s szülők gyerekei kimutathatóan több egészségellenőrző orvosi viziten jelennek meg, mint az egészséges szülők gyermekei.

Pszichoszociális faktorok

A pszichológiai stressz gyomor-bél panaszokat okoz, hatással van az egészséges ember gyomor-bél rendszerére is, de nem olyan mértékben, mint FGEB-s egyénre. A pszichoszociális trauma hatására csökken a betegek fájdalomküszöbe, fordítottan is igaz: a funkcionális gyomor-bél rendszeri panaszok pszichoszociális rendellenességek kiváltói lehetnek.

Noha a pszichoszociális faktorok nem meghatározói a FGEB-nek és nem szükségesek a diagnózis felállításához, gyakorlatban a pszichológiai és szociokulturális tényezők is alakítják, módosítják a percepciót, így a beteg az objektíválható funkcionális eltérésektől függetlenül élheti meg e tüneteket, napi életminősége változóan – sokszor alig elviselhetően – súlyos romlásaként.

Kóros motilitás

Erős emóció vagy környezeti stressz egészséges egyéneknek is fokozott gasztrointesztinális motilitást okoz. A FGEB-kben szenvedőket a fizikai vagy pszichés stresszekre adott még kifejezettebb motilitási válasz jellemzi. Ez a motoros válasz részben gyomor-bél tünetekkel is együtt jár, különösen hányással, hasmenéssel, székrekedéssel vagy megmagyarázhatatlan krónikus és visszatérő hasi fájdalommal.

Viszcerális hiperszenzitivitás

A FGEB-s pácienseknek alacsonyabb a fájdalomküszöb a bél ballonos tágítására, ilyenkor viszcerális hyperalgesziáról beszélünk. Fokozottan érzékelik a normális bélműködést, nő a területe a viszcerális fájdalom szomatikus érzékelésének. A viszcerális hiperszenzitivitás a FGEB-s páciensekben kiterjeszkedik, növekszik, ezt a folyamatot szenzitizációnak vagy stimulus hyperalgesziának nevezzük. A hiperszenzitivitás és szenzitizáció több tényezőtől tevődhet össze: okozhatja a bélnyálkahártya és a myentericus plexus receptorainak megváltozott érzékenysége, amelyre a nyálkahártya gyulladása, az idegközeli hízósejt-degranuláció és a fokozott szerotoninaktivitás teremt lehetőséget, és amelyet elősegíthet fertőzés vagy a baktérium-flóra változása. A központi idegrendszeri szenzitizáció fokozott ingerelhetőséggel járhat, és valószínűleg a krónikus ismétlődő viszcerális stimuláció hatására a gerinccelvelő hátsó szarvában nő a neuronok kapcsolata, ezzel fokozódik az ingerületátteresztő képesség a központi idegrendszer irányába. Végül megváltozik a viszcerális afferens transzmisszió centrális szabályozása, mely a fájdalomérzetet csökkentené.

Gyulladás

A dyspepsia és az irritábilis bél szindróma (IBS) tüneteinek kiváltásában 25–30%-ban szerepel megelőző heveny gastroenteritis, és az IBS-sok csaknem felében emelkedik a bélnyálkahártyában a gyulladással sejtek száma és a gyulladással citokinexpresszió, mely dys-

pepsiában is megfigyelhető. A nyálkahártya-gyulladás elősegítheti a viszcerális hiperszenzitivitás és szenzitizáció kialakulását is.

Baktériumflóra

Főként az IBS-ben kutatják a szerepét a megváltozott összetételű bélflórának, pl. a *Bifidobacter infantis* megváltoztatja az IL10/IL12 arányát, mely az IBS-s egyéneknek az egészségesekehez viszonyítva magasabb gyulladással citokin termelését eredményezi.

Agy-bél interakciók, központi idegrendszer és bélbeidegzés

Az agy-bél tengely kétirányú utat jelent, az extrinsic (látvány, szag...) és enteroceptív (emóció, gondolatok) információk a megfelelő neurális hálózaton a magasabb centrumba jutva képesek hatni a gyomor-bél történésekre, motilitásra, szekrécióra gyulladásra. A viscerotop hatások (viszcerális afferens kommunikáció az agy irányába) reciprok módon fejtik ki hatásukat a centrális fájdalom-percepcióra, a hangulatra és a viselkedésre. Az FGEB-s betegek fokozott motoros és szenzoros reakciókkal válaszolnak a környezeti hatásokra, és különösen erős fiziológiás bél-reaktivitást eredményez a stressz, vagy neurokémiai mediátorai, mint pl. a kortikotrop releasing hormon. A részben bél-agy diszfunkcióként felfogható FGEB-kben alapvető szerepük van a neuropeptideknek és egyes receptoroknak, ilyen elsősorban az 5-hidroxi-triptamin, továbbá az encephalinok és opioidagonisták, substance P, calcitonin, gene-related polipeptid,olecisztokinin, neurokinin-receptor, kortikotropin releasing hormon antagonisták. A mai vizsgálatok között a pozitronemissziós tomográfia (PET) és a funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) képes ábrázolni a viszcerális stimulusra kialakult agyi aktivációt – e vizsgálatok azonban csak a kutatás célját szolgálják.

A továbbiakban a dyspepsiáról és a funkcionális dyspepsiáról elsősorban a Roma III konszenzus megállapításait fogom tolmácsolni.

1. táblázat. Funkcionális gyomor-bél betegségek (Roma III)

- A. Funkcionális nyelőcső-rendellenességek
- B. Funkcionális gyomor- és duodenum-rendellenességek
- C. Funkcionális bél-rendellenességek
- D. Funkcionális hasi fájdalom szindróma
- E. Funkcionális epehólyag- és Oddi-sphincter-rendellenességek
- F. Funkcionális anorektális rendellenességek
- G. Újszülöttek és kisdetek funkcionális rendellenességei
- H. Gyermekek és fiatalok funkcionális gyomor-bél rendszeri rendellenességei

2. táblázat. B – gyomor-nyombél funkcionális rendellenességei

- B1. Funkcionális dyspepsia
 - B1a. Posztprandiális distress szindróma
 - B1b. Epigasztriális fájdalom szindróma
- B2. Nyelési rendellenességek
 - B2a. Aerophagia
 - B2b. Nem specifikus excesszív nyelés
- B3. Hányinger és hányás
 - B3a. Krónikus idiopatiás hányás
 - B3b. Funkcionális hányás
 - B3c. Ciklikus hányás-szindróma
- B4. Felnőttek ruminációs szindrómája

A funkcionális dyspepsia (FD) definíciója a Róma III osztályozás szerint

A gyomor-nyombél funkcionális kórképeit a 2. táblázat mutatja be.

A FD azoknak a gyomor- és nyombél-eredetű tüneteknek az összessége, amelynek hátterében e tüneteket magyarázó organikus, szisztémás vagy metabolikus betegség nem bizonyítható.

A tüneteket a 3. táblázat sorolja fel.

A FD fogalmát és tüneteit részletesebben kell értelmeznünk: az irodalomban – különösen kísérletes vonatkozásban – a FD-t, újabb diagnosztikus kategóriák helyettesítik, mint az étkezés indukálta dyspepsiás szindrómák és az epigasztriális fájdalom. Azt a beteget, akinek egy vagy több tünete van a táblázatban szereplők közül, nevezzük dispepsiás betegnek. Az előző római kritériumok a dyspepsiát a felhasra lokalizálódó fájdalomként és diszkomfortként körvonalazták, kizárva a refluxos tüneteket. Nem tisztázott, hogy a diszkomfort közepes fájdalmat vagy egy elkülöníthető tünetcsoportot jelölt, a diszkomfort alatt tünetek széles sorát érthetjük: felhasi telítettség, korai jóllakottság érzés, puffadás vagy hányinger. A puffadás kellemetlen feszüléserzés, melyet el kell különíteni a látható hastérfogat-növekedéstől, gyakran ez nem jól lokalizálható és IBS-ben is előfordul, nem tekinthető a dyspepsia kardinális tüneteinek. Az, hogy a felhasi telítettséget és a puffadást esetleg fájdalomnak fogalmazza meg a beteg, a kultúrától, nyelvi sajátosságoktól és iskolázottságtól is függ. A hányinger is előfordulhat dyspepsiában IBS-ben és lehet centrális eredetű is. Az az égő fájdalom, amely az epigastriumban érezhető, nem nevezhető gyomorégésnek (heartburn), ha a retrosternális régióba nem sugárzik ki. A gyomorégés nem a dyspepsia tünete, nem a gastrooduodenumból ered, inkább a refluxbetegségre specifikus, ezért kizárták a dyspepsiás tünetek közül, noha azokkal szimultán előfordulhat. Hasonlóan a retrosternális fájdalom sem tartozik a dyspepsiás tünetek sorába.

Az orvosi gyakorlatban használatos dyspepsia-megfogalmazások pontosítása

Kivizsgálatlan és kivizsgált dyspepsia: Az epidemiológiai adatokra való tekintettel fontos megkülönböztetni azokat, akiknek dyspepsiás tünetek vannak, de nincsenek kivizsgálva azoktól, akiknek a diagnózisa vizsgálatokon alapszik.

Organikus és idiopathiás dyspepsia:

Etiológiai szempontból a dyspepsiás betegek két csoportba oszthatók.

- Olyan betegek, akiknek tüneteit organikus vagy metabolikus betegséghez lehet kötni, amely, ha meggyógyul, a tünetek is eltűnnek vagy javulnak (peptikus fekélybetegség, GERD nyelőcsőgyulladás vagy anélkül, máj-hasnyálmirigy betegség), ezek organikus dyspepsiás betegek; az elnevezés zavaró, tovább bonyolítja, hogy pl. a fekélybetegségben sincs folyamatosan aktív nyálkahártya-lézió, és nem szűnik meg valamennyi tünet a fekély begyógyulásával.

- Olyan betegek, akiknek tüneteinek hátterében nem igazolható patofiziológiai vagy mikrobiológiai eltérés, vagy annak a klinikai relevanciája bizonytalan (pl. *Helicobacter pylori* fertőzés), mert nem magyarázza a tüneteket. Másoknak olyan motoros vagy szenzoros zavarai vannak (megváltozott gyomorürülés, fundusdiszakkomodáció vagy gasztroduodenális hiperszenzitivitás), melyek jelentősége bizonytalan. Az idiopathiás dyspepsiának ezt a széles csoportját nevezték régen nem fekélyes, esszenciális dyspepsiának és FD-nak. Jelenleg a FD a legelfogadottabb az irodalomban.

A FD epidemiológiája

A populáció 20–30%-a számol be évente visszatérő krónikus dyspepsiás tünetekről. Bár ez az adat a nem vizsgált dyspepsiásokra vonatkozik és gyakorta a gyomorégést is beleértik, organikus ok a vizsgálatok során csak igen keveseknél, évente 1%-nál igazolódik, a többség FD-től szenved. A megmagyarázhatatlan dyspepsiás tünetekkel élők életük során átmeneti remissziókat kö-

3. táblázat. A dyspepsiás tünetek és definícióik

Tünetek	Definíció
Epigasztriális fájdalom	(Az epigastrium a köldök és a sternum alsó vége továbbá a két clavicula középső része közti négyzetes terület) Az epigasztriális fájdalom szubjektív, kellemetlen érzést jelent, amelyet a betegek egy része szövetsérülésnek érez. Egyéb rendkívül bizonytalan tünetek is előfordulnak, melyeket a beteg nem fájdalomnak tart
Epigasztriális égőérzés	Az égés szubjektív, kellemetlen forróságérzés
Étkezést követő (posztprandiális) telítettség	Kellemetlen érzés, mintha a gyomor nem ürülne
Korai jóllakottság	Olyan érzés, mintha a gyomor az evés kezdetén túltelítetté válna, kis mennyiségű elfogyasztott ételtől. Az étkezés kezdetén elmúlik az étvágy, a beteg be is kell fejezze az evést

vetően ismét, hosszú időszakokra panaszossá válnak. A fájdalom súlyossága és a szorongás (beleértve a súlyos betegségtől való félelmet) tovább rontják a tüneteket.

A FD tüneteinek heterogenitása, alcsoportok

A krónikus megmagyarázhatatlan eredetű dyspepsia több meghatározott patofiziológiai háttérű rendellenességet jelent, melyek eltérő kezelést igényelnek, de nagyon nehéz valódi alcsoportokat elkülöníteni, ezért javasolják a tünetek alapján való besorolást. A klinikai gyakorlatban ez a besorolás nagy átfedéseket eredményez, ami csökkenti az értékét!

A funkcionális dyspepsia kritériumait és alcsoportjait a Róma III osztályozás szerint a 4. táblázat tartalmazza.

A FD pathológiája

Az irodalomban a FD-t még nem a fenti osztályozás szerint tárgyalják. Keveset tudunk a FD tüneteinek ki-

váltásában a táplálkozás szerepéről. Sem a dohányzást, sem az alkoholt, sem a NSAID-ok használatát nem tekinthetjük rizikófaktornak, bár NSAID-szedőkben gyakoribb a FD tüneteinek jelentkezése. A bazális savszekréció FD-s betegekben normális szintű, de a savhoz köthető tünetek (talán a gyomor- és nyombél hiperszenzitivitása miatt) megjelennek a betegeknél. A *Helicobacter pylori* (HP) fertőzés szerepe FD-ban ellentmondásos, de egy utóbbi időben megjelent metaanalízis az eradikáció mérsékelt hasznát igazolta. Az azonban nem igazolható, hogy HP-fertőzötteknek általában motoros és funkciós működészavara alakulna ki a felső béltraktusban. A kóros motilitás csak a betegek egy részénél igazolható, és ennek tüneti megnyilvánulása sem következetes. A megváltozott (általában csökkent) gyomorürülés szilárd táplálék vonatkozásában gyakori, és elsősorban azoknál a nőknél mutatható ki, akik teltségérzésről, hányingerről, hányásról számolnak be. Az étkezés során a gyomortérfogat alkalmazkodása a táplálék volumenéhez az egészségesekének 40%-a. További eltérés lehet a posztprandiális antrális hipomiti-

4. táblázat. Funkcionális dyspepsia és alcsoportjai

B1 A funkcionális dyspepsia diagnosztikus kritériumai

1. Egy vagy több tünet szükséges:

- Kellemetlen, étkezést követő teltségérzet
- Korai jóllakottság
- Epigasztriális fájdalom
- Epigasztriális égőérzés

és

2. Nincs olyan organikus eltérés (a felső panendoszkópia eredményét beleértve), mely a tüneteket megmagyarázná. A kritériumoknak az utolsó három hónapban megfelelt – és legalább hat hónapig a diagnózist megelőzően.

B1a A posztprandiális distress szindróma (PDS) diagnosztikus kritériumai

Egy, vagy mindkét tünet fennállása:

- Kellemetlen, étkezést követő teltségérzet, amely átlagos méretű étkezést követően, hetente több alkalommal előfordul.
- Korai jóllakottság érzés, mely miatt a szokott étkezést nem képes befejezni a páciens hetente több alkalommal.

A kritériumoknak az utolsó három hónapban megfelelt – és legalább hat hónapig a diagnózist megelőzően.

Kiegészítő kritériumok:

- Felhasi puffadás, posztprandiális hányinger és excesszív böfögés is kísérheti.
- Társulhat epigasztriális fájdalommal is.

B1b Az epigasztriális fájdalom szindróma (EPS) diagnosztikus kritériumai

Valamennyi felsorolt tünet fennállása szükséges

- Az epigastriumra lokalizálódó, legalább közepes erősségű fájdalom, mely hetente legalább egy alkalommal jelentkezik.
- A fájdalom intermittálóan jelentkezik.
- A fájdalom nem generalizált és nem lokalizálódik más hasi vagy mellkasi területre.
- A fájdalmat székelés vagy flatus nem oldja.
- Nincs epehólyag- vagy Oddi-sphincter-betegség.

A kritériumoknak az utolsó három hónapban megfelelt – és legalább hat hónapig a diagnózist megelőzően

Kiegészítő kritériumok:

- A fájdalom lehet égő jellegű, retrosternális komponens nélkül.
- A fájdalmat gyakran váltja ki vagy oldja táplálék lenyelése, de éhezéskor is jelentkezhet.
- Posztprandiális distress szindrómával társulhat.

litás, a interdigestív migráló motoros komplex csökkent frekvenciája, az ételre és a savhatásra kialakuló duodenális motoros válasz károsodása. Több tanulmány számol be posztprandiális gyomordiszritmiáról. Egyes FD-soknál egyértelmű a gyomor hiperszenzitivitása. A megváltozott bélszenzitivitást ballonos tágítással, és a duodenumba juttatott sav- és zsírfúzióval igazolták. A betegek egy részénél spontán fokozott a nyombélbe történő savürülés, és ez fokozza a tüneteket. A megváltozott paraszimpatikus, szimpatikus aktivitás és szekréció, valamint a gasztrointesztinális hormonok, a G-protein-polimorfizmus pontos szerepének tisztázása még várat magára.

A már fent említett pszichoszociális vonatkozások különösen az epigasztriális fájdalom szindrómában ki-fejezettek.

A FD, valamint a refluxbetegség és az IBS közötti átfedések gyakoriak. A gyomorégés nem zárja ki a PDS vagy az EPS fennállását, és a dyspepsiás tünetek stagnálnak adekvát savgátló kezelés dacára.

A kivizsgálatlan dyspepsiás beteg ellátása

Evidence based analízis alapján a következő 6 pont figyelembevétele javasolt dyspepsiás beteg alapellátásában:

- Tekintse át és gyűjtse össze az érveket amellet, hogy a tünetek a felső GI traktusból származnak.
- Zárja ki azt, hogy fenyegető tünetek fennállnak (megmagyarázhatatlan testsúlycsökkenés, visszatérő hányás, fokozódó nehéz nyelés, GI vérvesztés), ezek ugyanis azonnali kivizsgálást indokolnak.
- Tisztázza, hogy a beteg gyógyszerei között szerepel-e aszpirin vagy nem szteroid gyulladásgátlók.
- Ha típusos refluxos tünetek is jelentkeznek a dyspepsiás panaszok mellett, feltételesen fel kell állítsuk a GERD diagnózist. A háziorvos felírhat PPI-t empirikusan annak a betegnek, akinek subszternális égő fájdalma is van, e fájdalom hiányában azonban a FD-s betegben a PPI kevésbé hatékony. Ha az EPS vagy a PDS tünetei megfelelő PPI-terápia mellett fennmaradnak, a GERD nem valószínű diagnózis.
- A nem invazív HP-tesztet követő eradikáció („test and treat”) költséghatékony megközelítés az endoszkópia elkerülése miatt, de csak olyan betegnél fogadható el, akinek nincs alarm tünete. A HP kimutatása és kezelése elvileg elfogadható abból a megfontolásból, hogy gyógyítja a peptikus fekélybetegséget és megelőz eset-

leges jövőbeli gasztroduodenális betegséget, de számos FD-s beteg tünete szempontjából semmiféle hasznot nem hoz a HP-eradikáció.

• Azonnali endoszkópia javasolt alarm tünetek esetén, vagy ha a beteg kora meghaladja a küszöbértéket, a vizsgálat elérhetőségétől és a gyomorrák-incidenciától függően (a nemzetközi munkacsoport által 45–55 éves kor a javasolt – kérdés, hogy régiókban mit kell küszöb-kornak tartanunk, de a gyomor-bél rendszeri rákok magas incidenciája és prevalenciája miatt mindenképpen ennél alacsonyabb korhatárt).

A posztprandiális distress szindróma (PDS) és az epigasztriális fájdalom szindróma (EPS) diagnosztikája

A PDS és EPS részletes diagnosztikájára nézve nem dolgoztak még ki szakmai elveket. Savcsökkentő kezelés mellett jelentkező tünetek a felső páneendoszkópia elvégzését indokolják FD tünete esetén – HP kimutatás céljából szövettani mintavétellel – egyéb organikus betegség kizárása céljából. Eradikáció-positív esetben javasolt. Hasi UH és báriumos vékonybélvizsgálat nem gyakran közelít a diagnózishoz.

A gyomorürülés vizsgálata (szcintigráfia, ¹³C-oktánsavas teszt vagy UH) nem széles körben elterjedt vizsgálati módszer. Újabb tanulmányok adatai szerint a FD-s betegek 25%-ánál mutatható ki lassult gyomorürülés, különösen a Roma II besorolás szerinti diszmotilitás-szerű dyspepsia csoportban. A tünetek és a barostat-tal vagy elektrogasztrográfiával kimutatható eltérések között nem volt következetes korreláció kimutatható, és e módszerek sem érhetőek el általánosan a gyakorlatban.

Ajálott irodalom

- **Búzás Gy:** Funkcionális dyspepszia: a múlt, a jelen és a Róma III osztályozás. *Orv Hetil* 2007; **148**: 1573-1579.
- **Douglas A, Drossman DA:** The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1377-1390.
- **Lonovics J, Simon L, Tulassay Zs, Újszászi L, Wittmann T:** Funkcionális gasztroenterológiai kórképek. *MGT Medicom*, 1999.
- **Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagedala J-R, Stanghellini V:** Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1466-1479.
- **Varró V (szerk):** Gasztroenterológia. *Medicina* 1997.

ROWAchol[®]

ATC: A05 AX17

kapszula, csepp

Hepatobiliáris betegségek, mint pl. cholelithiasis, cholecystitis, biliaris spasmus, epevezeték dyskinesia, cholangitis, gyulladáisos májbetegségek, a hepatobiliaris rendszer pre- és postoperatív kezelése, a kőképződés megelőzése.

sAtco

SATCO TRADING Co. Ltd.
Multi Plaza Irodaház
H-1119 Budapest, Fehérvári út 89-95.
Tel.: (+36-1) 371-0530
Tel./fax: (+36-1) 371-0531



ROWA[®]

Pharmaceuticals Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.

Nephrolithiasis, ureterolithiasis és az ezekhez kapcsolódó tünetek. Műtéti kőeltávolítás és spontán kőtávozás utáni kőprofilaxis. Enyhe húgyúti infekciókban a diuresis elősegítése.

ATC: G04B X20

kapszula, csepp

ROWAtinex[®]

A FUNKCIONÁLIS EMÉSZTŐRENDSZERI BETEGSÉGEK ELKÜLÖNÍTÉSÉNEK NEHÉZSÉGEI

Dr. Döbrönte Zoltán

Vas Megyei Markusovszky Lajos Általános Rehabilitációs és Gyógyfürdő Kórház, Egyetemi Oktatókórház, Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztály és Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar Ápolástudományi Tanszéki Csoport, Szombathely

A funkcionális gasztrointesztinális betegségek krónikus lefolyásúak és multifaktoriális eredetűek. Funkcionális betegségről akkor beszélhetünk, ha a beteg tüneteit nem gyulladásos, anatómiai, metabolikus vagy neoplastikus folyamat okozza, illetve ennek ellenkezőjére nincs bizonyíték.¹ A gasztrointesztinális tünetekért felelős legfontosabb patofiziológiai tényezők a motilitási zavar, a viscerális hiperszenzitivitás vagy a kórosan fokozott percepció. A bél-agy tengely közváltásával pszichoszociális funkciózavar, mint a krónikus stressz, továbbá akut gyulladás, immunaktiváció, neuroendokrin és környezeti tényezők trigger szerepet játszhatnak kialakulásában.

A funkcionális emésztőszervi betegségeket (FEB) egyrészt az organikus betegségektől, másrészt a funkcionális betegség egyéb megjelenési formáitól kell elkülöníteni.

Mindemellett a funkcionális betegségek gyakori előfordulása következtében a betegnek egyidejűleg organikus betegsége is lehet, amit ugyancsak tisztázni kell.

A funkcionális emésztőszervi kórképek diagnózisának és egymástól való elkülönítésének nehézségeit az alábbi okok képezik:

- Ugyanaz a tünet több funkcionális betegségben is előfordulhat.
- Átfedések vannak az egyes funkcionális betegségek közt, két vagy több FEB egy időben ugyanazon betegnél is jelen lehet.
- A predomináns funkcionális tünet idővel változhat.^{2,3}
- A FEB extraintesztinális funkcionális betegségekkel társulhat.

Az emésztőszervi funkcionális betegségek elkülönítési nehézségeit tükrözi, hogy a diagnosztikus kritériumok és az osztályozás, különösen az alcsoportok vonatkozásában időről időre revízióra és módosításra kerül. 2006-tól az ún. Róma III kritériumrendszer¹ tekintjük az osztályozás alapjának (1. táblázat).

A FEB kórismézése döntően tünetorientáltan, a Róma III rendszer által is megfogalmazott diagnosztikus kritériumok alapján történik. Az organikus betegségek elkülönítésére a részletes anamnézis és fizikális vizsgálat, valamint tájékoztató laboratóriumi vér- és székletvizsgálat szolgál, illetve ezen alapvizsgálatok eredménye és az életkor függvényében végzünk szükség esetén endoszkópos és egyéb kiegészítő vizsgálatokat.

Átfedések az emésztőszervi funkcionális betegségek között

A funkcionális dyspepsiás betegek legalább 1/3-ának egyidejűleg irritábilis bél szindrómára jellemző tünete is vannak. Egy spanyolországi lakossági felmérés során az IBS prevalenciája a dyspepsiás betegek közt 33,6%, míg a nem dyspepsiások közt 7,9%-nak bizonyult, ugyanakkor az IBS-betegek közel felének (47,6%) voltak dyspepsiás tünete.⁴ Az IBS alcsoportok (2. táblázat) közül a székszorulásos és a kevert (alternáló) típusban nagyobb arányban fordulnak elő funkcionális dyspepsiára jellemző tünetek, mint a hasmenéses al-típusban.⁵

A funkcionális dyspepsia és az IBS gyakran fordul együtt elő szimptomás gastrooesophagealis refluxbetegséggel (GORB) is. Bár a GORB-ot nem soroljuk az emésztőszervi funkcionális betegségek közé, a nyelőcső savval szembeni szenzitivitása egyértelmű, és lehetséges, hogy az átmenet fokozatos a nem-eróziós tüneti GORB és a funkcionális nyelőcsőégés között, hiszen utóbbi kórkép Róma III osztályozási kritériuma így fogalmaz: „bizonyíték hiánya arra vonatkozólag, hogy a tüneteket gastrooesophagealis reflux okozza”. A dyspepsiás betegek 20%-a panaszkodik gyomor- és nyelőcsőégésről. Az IBS és a szimptomás GORB közti átfedés még gyakoribb, a GORB prevalenciája IBS-ben közel 40%, míg az IBS-é GORB-ban 35% körüli.⁶

Talley és munkacsoportja igazolta, hogy az IBS-GORB átfedés nem csupán véletlenszerű egybeesés, amely a két kórkép gyakori előfordulására vezethető vissza, hanem e betegek egy speciális alcsoportot képeznek.⁷ Prediktor kockázati tényezőknek bizonyult az insomniá, a gyakori hasi fájdalom, a kifejezettebb szomatizáció és a nagyobb testtömegindex.

Nem kardiális eredetű mellkasi fájdalom esetén is megfigyelték IBS gyakoribb együttes előfordulását.⁸

A predomináns funkcionális tünet idővel változhat, ilyen fluktuáció különösen funkcionális dyspepsia és IBS közt gyakori.

A FEB társulása extraintesztinális funkcionális tünetekkel

IBS-ben társuló rendellenességek lehetnek a krónikus kismencedei fájdalom, dysmenorrhoea, dyspareunia,

1. táblázat. A funkcionális emésztőrendszeri betegségek Róma III osztályozása

- A. Funkcionális nyelőcső-rendellenesség
 - A1. Funkcionális nyelőcsőégés
 - A2. Funkcionális mellkasi fájdalom, amely feltételesen nem nyelőcsőeredetű.
 - A3. Funkcionális dysphagia
 - A4. Globusérzés
- B. Funkcionális gasztroduodenális rendellenességek
 - B1. Funkcionális dyspepsia
 - B1a. Posztprandialis disztressz szindróma
 - B1b. Epigasztriális fájdalom szindróma
 - B2. Böfögési rendellenességek
 - B2a. Aerophagia
 - B2b. Egyéb kifejezett böfögés
 - B3. Hányingerrel és hányással járó rendellenességek
 - B3a. Krónikus idiopathiás hányinger
 - B3b. Funkcionális hányás
 - B3c. Ciklikus hányás szindróma
 - B4. Felnőttkori ruminációs szindróma
- C. Funkcionális bélrendellenességek
 - C1. Irritabilis bél szindróma
 - C2. Funkcionális puffadás
 - C3. Funkcionális székszorulás
 - C4. Funkcionális hasmenés
 - C5. Egyéb nem körülhatárolható funkcionális bélrendellenesség
- D. Funkcionális hasi fájdalom szindróma
- E. Funkcionális epehólyag és Oddi-sphincter (OS)-rendellenesség
 - E1. Funkcionális epehólyag-rendellenesség
 - E2. Funkcionális biliáris OS-rendellenesség
 - E3. Funkcionális pancreaticus OS-rendellenesség
- F. Funkcionális anorektális rendellenességek
 - F1. Funkcionális székelési inkontinencia
 - F2. Funkcionális anorektális fájdalom
 - F2a. Krónikus proctalgia
 - F2a1. Levator ani szindróma
 - F2a2. Egyéb funkcionális anorektális fájdalom
 - F2b. Proctalgia fugax
 - F3. Funkcionális defecációs rendellenességek
 - F3a. Dyssynergicus defectio
 - F3b. Inadekvát defecációs propulsio
- G. Funkcionális rendellenességek: újszülöttek és csecsemők
 - G.1.-G.7.
- H. Funkcionális rendellenességek: gyermek- és serdülőkorúak
 - H.1.-H.3., alcsoportokkal

impotencia, nocturia, gyakori vizelés, inkomplett hólyagürülés érzete és a krónikus fáradtság szindróma. IBS-betegek 2/3-ában fordul elő fibromyalgia, fibromyalgiához társulva pedig az esetek 42%-ában találtak IBS-tüneteket.⁹

2. táblázat. Az irritabilis bél szindróma (IBS) Róma III alcsoportjai

1. IBS-C: székszorulás-predomináns típus
2. IBS-D: hasmenés-predomináns típus
3. IBS-M: kevert típus
4. Nem szubtipizálható IBS

A funkcionális betegségek közti átfedések a közös patomechanizmussal magyarázhatók, mely során genetikai, környezeti és pszichoszociális tényezők közvetlenül és a viscerális neuronok, valamint a központi idegrendszer közti kétirányú kapcsolat, az ún. bél-agy tengely közvetítésével hozzák létre a tünetekért felelős patofiziológiai eltéréseket.¹⁰ A diagnózis a diagnosztikus kritériumok alapján állítható fel,¹¹⁻¹⁵ figyelembe véve, hogy a domináns funkcionális betegséghez emésztőszervi és extraintesztinális funkcionális rendellenességek is társulhatnak.

Összefoglalás

A funkcionális emésztőrendszeri betegségek megfelelő besorolását nehezíti, hogy az egyes kórképek közt jelentős átfedések vannak, különösen a funkcionális dyspepsia, az irritabilis bél szindróma (székszorulásos és kevert típusa) és a szimptomás gastrooesophagealis refluxbetegség jellemző tüneteinek együttes előfordulása gyakori. A predománns tünet idővel változhat is, ilyen fluktuáció főleg a funkcionális dyspepsia és az IBS közt fordul elő. Az átfedések nem magyarázhatók egyedül e kórképek viszonylag gyakori előfordulásából adódó véletlenszerű együttes előfordulással, azok sokkal inkább a hasonló kiváltó tényezőkre és patofiziológiai történésekre vezethetők vissza. Az elkülönítést tovább nehezítheti extraintesztinális funkcionális betegségek társulása.

A tünetorientált kritériumok alapján végzett kórisztémzés és az ennek alapján kijelölt terápia során különös figyelmet kell fordítani a funkcionális betegségek közti átfedések lehetőségére.

Irodalom

1. **Drossman DA:** The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1377-1390.
2. **Agreus L, Svarsudd K, Talley NJ és mtsai:** Natural history of functional gastrointestinal abdominal disorders: a population based study. *Am J Gastroenterology* 2001; **96**: 2905.
3. **Agreus L, Svarsudd K, Nyren O, Tibblin G:** Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population, overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995; **109**: 671.
4. **Coballero-Plasencia AM, Sofos-Kontoyannis S, Valenzuela-Barranco M és mtsai:** Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia, a community-based study in southern Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; **11**: 517.

5. **Bolboa A, Mearin F, Badia X és mtsai:** Felső emésztőszervi tünetek hatása irritabilis bél szindrómában. *Eur J Gastroenterol Hepatol Magyar Kiadás* 2007; **11:** 104-110.
6. **Nastaskin I, Mehdikhani E, Conklin J, Park S, Pimentel M:** Studying the overlap between IBS and GERD: a systematic review of the literature. *Dig Dis Sci* 2006; **51:** 2113-2120.
7. **Jung HK, Holder S, McNally GT és mtsai:** Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **26:** 453-461.
8. **Scott A, Mihalidion A, Smith K és mtsai:** Functional gastrointestinal disorders in unselected patients with non-cardiac chest pain. *Scand J Gastroenterol* 1993; **28:** 585.
9. **Sivri A, Cindas A, Dincer F, Sivri B:** Bowel dysfunction and irritable bowel syndrome in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 1996; **15:** 283.
10. **Holtmann G:** IBS: a syndrome or many diseases? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; **18(Suppl.):** 91-97.
11. **Galmiche JP, Clouse RE, Bálint A és mtsai:** Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006; **130:** 1459-65.
12. **Tack J, Talley NJ, Camilleri M és mtsai:** Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; **130:** 1466-1479.
13. **Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD és mtsai:** Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; **130:** 1480-1491.
14. **Clouse RE, Mayer EA, Aziz Q és mtsai:** Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology* 2006; **130:** 1492-7.
15. **Behar J, Corazziari E, Guelrud M és mtsai:** Functional gallbladder and sphincter Oddi disorders. *Gastroenterology* 2006; **130:** 1498-1509.
16. **Bharucha AE, Wald A, Enck P, Rao S:** Functional anorectal disorders. *Gastroenterology* 2006; **130:** 1510-1518.

A BÉLGÁZOK SZABÁLYOZÁSA

Dr. Pregun István

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A bélgázok eredete, távoztása, mozgása

Élettani körülmények között a bél üregében – a bélrendszer nagy kapacitása ellenére – összesen mintegy 100–200 ml-nyi gáz található. Az emésztőrendszerben lévő gázok homeosztázisa összetett jelenség, amely magában foglalja a termelődésüket, az elfogyasztásukat és mozgásukat a bélben belül, valamint a bél és véráram közötti diffúziójukat. Számos, sok tekintetben még tisztázatlan szabályozó folyamat biztosítja ezt a meglehetősen kicsi és állandó gáztérfogatot.¹

A gáz lenyelés, kémiai reakciók, a vérből származó diffúzió és bakteriális fermentáció eredményeként jut a belekbe. Az elimináció pedig a vérbe történő felszívódás, bakteriális felhasználás és a végbélnyíláson történő távoztás révén valósul meg.

Nyelés során igen kis mennyiségű levegő kerül a gyomorba, ahol mindig van gyomorlégőhólyag. A felesleg felszívódik, vagy távozik: részben felbőgés révén, vagy tovább a vékonybelek felé. Itt különböző kémiai reakciók eredményeként – elsősorban a savak és lúgok semlegesítésekor – nagy mennyiségű szén-dioxid képződik, amely jelentős részben felszívódik.

A vastagbélben mind gázt termelő, mind gázt felhasználó baktériumok megtalálhatók, így a flóra összetétele határozza meg elsősorban az anuson távozó gáz mennyiségét. A baktériumflóra – amelynek összetétele egyénenként igen változó lehet – környezeti tényezők hatására már az élet korai szakaszában kialakul, később azonban – elsősorban az étkezési szokások ered-

ményeként – változhat. A nyugati népesség több mint 90%-ában a vastagbélben az emésztetlen szénhidrátokat felhasználó, hidrogéntermelő baktériumok a jellemzők.² A bélbaktériumok által termelt gázok részben felszívódnak a vérbe és ürülnek a lehelettel, amelyből gázkromatográfiás módszerrel kimutathatók. A gázok vérbe történő felszívódását 3 tényező határozza meg:

- a gáz parciális nyomása,
- az idő, amíg a gáz a nyálkahártyával érintkezik,
- a gáz diffúziós képessége.

A hidrogén diffúziós képessége jelentősen meghaladja pl. a nitrogénét. A vastagbélben lévő más baktériumok szén-dioxidot és hidrogént fogyasztanak, az aerob baktériumok pedig oxigénfelhasználásuk révén csökkentik a bél gáztartalmát. A bél gáztartalmának összetétele így a bél mentén nagy fokban változik, s az anuson ürülő gáz bonyolult folyamatok végeredménye: jellemző a nitrogéntúlsúly, de szénhidrátban gazdag ételek fogyasztását követően emelkedik a szén-dioxid, hidrogén és metán koncentrációja.

A gázok béltraktusban történő mozgása (gáztranzit) alapvető jelentőségű, hiszen meghatározza a bélnyálkahártyán végbemenő diffúziót és a bakteriális felhasználást. A gáztranzit vizsgálatának egyik lehetséges módja a „gázterhelési teszt”: a vizsgálat során gázt vezetnek a jejunumba, mérik az anális ürítést, s közben a hasfeszülést és hasi tünetek változásait is rögzítik. Humán vizsgálatok igazolták, hogy a gázok továbbítása nem passzív folyamat, a bél aktívan hajtja előre a gázt, s ez álló helyzetben hatékonyabb.³ A gáz továbbhaladását a

bél lumenében a folyadékhoz és a szilárd táplálékhoz hasonlóan számos reflexmechanizmus szabályozza: az intraluminális lipidek kifejezetten csökkentik a gáztranzitot, míg a bél mechanikus ingerlése (pl. enyhe rektális feszülés) prokinetikus hatású. Több vizsgálat adata szerint a gáz mozgása független a folyékony és szilárd tápláléktól: olyan finom, a bélfal tónusának és kapacitásának változása révén valósul meg, amely a szilárd vagy folyékony béltartalom mozgására nincs hatással.

Fontos megfigyelés, hogy egészséges önkéntesek a bevezetéssel azonos mennyiségű gázt ürítettek panasz nélkül, többségük akár 30 ml/min ütemben is jól tolerálta a jejunumba vezetett gázt.⁴ A gáz hatására kialakuló bélfali motoros válasszal kapcsolatos vizsgálatok azonban részben ellentmondások: manometria során nem észleltek a vékonybélmotilitásra kifejtett hatást,⁵ egy másik vizsgálat adatai szerint azonban a gáz bevezetése tónusos változásokat okozott: kontrakciót a gázinfúzió felé, s elernyedést tőle disztálisan.⁶

A bélgázok tünetképzésben játszott szerepe

A gáztranzit élettani körülmények között igen hatékonyan megy végbe, ha azonban bizonyos mennyiségű gáz a belekben marad, hasfeszülés, tünetekkel járó puffadás alakulhat ki. Kísérletes adatok bizonyítják, hogy míg a has feszülése az intraluminális gáz térfogatával függ össze, a hasi tünetek érzékelése függ mind a bélfal motoros aktivitásától (ernyedt bél mellett a gáz jobban tolerálható), mind a gáz bélüregben belüli eloszlásától (a vastagbélben lévő gáz elviselhetőbb, mint a hosszú, de kevésbé tágulékony vékonybélben).⁷

Gázterheléses vizsgálatok adatai szerint irritábilis bél szindrómában (IBS) szenvedő, puffadásról panaszkodó betegekben már kisebb terhelésnél (12 ml/min) is károsodott a gáztranzit, gázvisszatartás mellett hasi tünetek jelentkeztek (feszülés, diszkomfort), szemben egészséges önkéntesekkel, akik ugyanilyen terhelést tünetmentesen toleráltak. Az IBS-betegek többsége a gázterheléses vizsgálat során jelentkező tüneteket megszokott, jellemző panaszként írta le. Radioaktív xenonnal jelzett gáz szcintigráfias vizsgálata szerint ezen betegekben a vékonybél felelős a gáztranzit zavaráért, szemben az általános vélekedéssel, mely szerint a vastagbélben visszamaradó gáz okozza a panaszokat.⁸

Az ileocecalis régió sphincterfunkciója révén ebben a folyamatban kitüntetett szerepet játszik. A bél különböző szakaszaiba vezetett gáz vizsgálata során igazolták, hogy a proximális vékonybél propulzív funkciója károsodik elsősorban, ugyanis a jejunumba vezetett gáz egy része visszamaradt, azonban az ileumba vagy coecumba juttatott gáz eltávolítása megfelelő volt. Vélhetően a gázok bélüregi eloszlásának megváltozása szakaszos gázraktározáshoz, valamint a vékonybél göccos feszüléséhez vezet a teljes térfogat növekedése nélkül. Az IBS-ben szenvedő betegek visz-

cerális túlérzékenysége hozzájárul a kellemetlen érzés kiváltásához.

A károsodott gáz-clearance kóros bélreflexek következménye lehet: károsodik a bél feszülésére adott prokinetikus válasz, emellett fokozott az emésztőrendszeri lipidek gáztranzitra kifejtett gátló hatása. A két hatás (csökkent stimuláció, fokozott gátlás) együttesen a tranzit lassulásához és gázvisszatartáshoz vezet.

Klinikai következmények

A betegek egy kis részében a bélgázok közvetlenül felelőssé tehető a tünetekért (aerophagia, túlzott mennyiségű flatus, elégtelen kiürülés), azonban többségükben, akik bélgáz okozta panaszokról számolnak be, az összefüggés nem ennyire egyértelmű (IBS).

Aerophagia

Gyakori panasz a fokozott böfögés, amely típusos esetben az akaratlan levegőnyelés, majd a gyomorban történő felhalmozódás következménye. A folyamat elindítója lehet a dyspepsiára jellemző epigasztriális teltségérzet, amelyet a betegek – tévesen – felhalmozódott gáznak tulajdonítanak. Az ismételt böfögési próbálkozások eredményeként még több levegőt nyelnek, így panaszaik fokozódnak. Az eructatio révén végül megkönnyebbülnek, azonban ez tovább erősíti tévhitüket. A világos magyarázat általában a probléma megoldását jelenti, azonban az esetek egy részében a háttérben álló pszichés kórfolyamat gyógyítása speciális kezelést igényel.

Túlzott mennyiségű/bűzös flatus

A naponta anuson ürített gázmennyiség 200 és 700 ml között van. Az ürített gáz mennyiségét és szagát a baktériumflórának a vastagbélbe jutó, fel nem szívódó tápanyagon kifejtett aktivitása határozza meg. A szag a kis mennyiségben jelen lévő szulfátredukáló baktériumok által termelt kéntartalmú gázok arányától függ. A túlzott és/vagy bűzös gázürítés így mind az étrendtől, mind a baktériumflóra összetételétől függ. Ez utóbbi összetétele közel állandó, azonban egyénenként jelentős különbséget mutathat, ami megmagyarázza, hogy hasonló étrend mellett milyen különbségek lehetnek a gáztermelésben. A legfontosabb gázképző szubsztrátumok a fermentálható rostok (xilán, peptin), a fel nem szívódott keményítő, egyes oligoszacharidok (raffinóz) és cukrok (szorbitol, fruktóz). Amennyiben a túlzott gázképződés háttérben organikus ok kizárható (vékonybél felszívódási zavarai, bakteriális túlnövekedés) étrendi módosításokkal csökkenthető a gázképződés. A fokozott gáztermelő személyeknek általában nincsenek hasi panaszaik, hacsak nem szenvednek IBS-ben, ugyanis egészségesek nagy mennyiségű bélgázt tud-

nak továbbítani és kiüríteni anélkül, hogy panaszaik lennének.^{8,9}

Elégtelen kiürítés

Élettani körülmények között a hasprés fokozódása és egyidejűleg az anus ellazulása révén távoznak a gázok a végbélnyíláson keresztül. Funkcionális kimeneti obstrukció esetén ez a koordináció zavart szenved, így a gázok elégtelen kiürítésének és visszamaradásának érzete alakul ki, amelyhez székrekedés társulhat. A székletvisszatartás eredménye az elhúzódóbb bakteriális fermentáció és fokozott gázképződés, amely súlyosbítja a panaszokat. A kórfolyamat alapjául szolgáló koordinációs zavar biofeedback módszer segítségével gyógyítható, visszaállítva a normális, összehangolt működést.¹⁰

Irritabilis bél szindróma és más funkcionális kórképek

A bélgázokkal kapcsolatos tünetek a funkcionális bélbetegségek (mindenekelőtt az IBS és funkcionális haspuffadás) gyakori tünetei. Amennyire nyilvánvaló azonban a gázok szerepe a fentebb részletezett kórképekben, itt az összefüggés kevésbé tisztázott. Bár több vizsgálatban a bélgázok szabályozásának bizonyos zavarai voltak igazolhatók, nem egyértelmű, ezek hogyan vezetnek a hasi tünetekhez. Fontos kérdés, hogy ezen betegek gáztermelése fokozódik-e?

A hidrogén, amely a termelt gáz jelentős részét képviseli, a véráramba történő felszívódást követően kilégzés útján távozik, így mérhető. Egy vizsgálat adatai szerint IBS-betegekben a termelt hidrogén mennyisége növekedett, azonban az össz-gázmennyiség (hidrogén és metán) változatlan volt. A kilégzett hidrogén mérésével kapcsolatos vizsgálatok azonban ellentmondások: míg egyesek fokozott kiválasztásról számoltak be, mások normális hidrogéntermelést találtak. Úgy tűnik tehát, hogy IBS-ben a termelt gáz mennyisége nem haladja meg jelentősen az egészségesekét, s önmagában nem felelős a tünetekért. A gáztranzitot vizsgáló tanulmányok alapján (CT, kimosódási vizsgálatok) megállapítható, hogy ebben a betegcsoportban nem elsősorban a gáz mennyiségének növekedése, hanem inkább a gáz intraluminális eloszlásának zavarai, következményes szegmentális gázfelhalmozódás, fokális feszülés lehet felelős a panaszokért.

A puffadás és hasi feszülés a funkcionális bélbetegségek leginkább zavaró tünetei, amelyek rendszerint nap közben alakulnak ki és az éjszakai pihenést követően megszűnnek. A betegek többségének meggyőződése, hogy pusztán a bélgázok okozzák panaszukat, azonban a puffadás kórélettani hátterében négy tényező a meghatározó:

- a puffadás szubjektív érzete,
- az objektív hasfeszülés,

- az intraabdominális tartalom,
- a hasfali izomzat aktivitása.

A haspuffadással jelentkező betegek feltehetően heterogén csoportot alkotnak, ahol a kórélettani folyamatok különböző kombinációi vesznek részt a tünetek kiváltásában. A legtöbb esetben ezek kis mértékű eltérések és hagyományos módszerrel nem mutathatók ki. Az IBS-re jellemző kóros percepció-viszcerális hiperszenzitivitás mellett a szilárd vagy folyékony béltartalom és bélgázok kezelésével kapcsolatos reflexek zavarai vezethetnek puffadáshoz.^{11,12} Ezen túlmenően az egészségesekben az intraabdominális térfogat növekedése (pl. gázinfúzió hatására) viszceroszomatikus reflexek révén a hasfali izomzat aktivitásának fokozódásához vezet. Funkcionális bélbetegségekben ez a mechanizmus károsodott, így puffadás, hasfeszülés alakulhat ki, azonban ez nem a hasúri térfogat növekedésének eredménye, hanem a hasfal csökkent tónusának következménye.¹³

Következtetések

Bár az utóbbi években – elsősorban a humán vizsgálatoknak köszönhetően – bővülnek ismereteink a bélgázok szabályozásával kapcsolatosan, számos kérdés azonban még megválaszolatlan. A gázok szabályozásának zavarai egyes kórképekben egyértelműen összefüggésbe hozhatók a tünetekkel, a betegek nagy csoportjában azonban (elsősorban a funkcionális bélbetegségben szenvedőknél) a kérdés sokkal összetettebb. A gáztranzitot vizsgáló tanulmányok adatai szerint ezen utóbbi betegcsoportban kóros reflexek miatt romlik a béltartalom továbbítása, ami a gáz szakaszos felgyülemelését és fokális feszülést eredményez. Emellett a viszcerális hiperszenzitivitás eredményeként a betegek fokozottan észlelik a bél üregéből származó ingereket. Kóros viszceroszomatikus reflexek révén hasi feszülés alakulhat ki, anélkül, hogy a bélgáz lenne a zavart kiváltó tényező, ugyanis más béltartalom is kiválthatja ezt a kóros reakciót. A további vizsgálatok eredményeként a jövőben vélhetően lehetséges lesz a bélgázok okozta panaszok kórélettani alapú klasszifikációja, ami megteremtí a célzott kezelés alapjait is.

Irodalomjegyzék

- **Suarez FL, Levitt MD:** Intestinal gas. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Gastrointestinal and liver diseases. Philadelphia: Saunders 2002; 155-163.
- **Suarez F, Furne J, Springfield J, Levitt M:** Insights into human colonic physiology obtained from the study of flatus composition. *Am J Physiol* 1997; **272:** G1028-G1033.
- **Dainese R, Serra J, Azpiroz F és mtsai:** Influence of body posture on intestinal transit of gas. *Gut* 2003; **52:** 971-974.
- **Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR:** Intestinal gas dynamics and tolerance in humans. *Gastroenterology* 1998; **115:** 542-550.

- **Galati JS, McKee DP, Quigley EM:** Response to intraluminal gas in irritable bowel syndrome. Motility versus perception. *Dig Dis Sci* 1995; **40:** 1381-1387.
- **Harder H, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR:** Reflex control of intestinal gas dynamics and tolerance. *Am J Physiol* 2004; **286:** G89-G94.
- **Harder H, Serra J, Azpiroz F és mtsai:** Intestinal gas distribution determines abdominal symptoms. *Gut* 2003; **52:** 1708-1713.
- **Savioli B, Serra J, Azpiroz F és mtsai:** Origin of gas retention in patients with bloating. *Gastroenterology* 2005; **128:** 574-579.
- **Azpiroz F:** Intestinal gas dynamics: mechanisms and clinical relevance *Gut* 2005; **54:** 893-895.
- **Azpiroz F, Enck P, Whitehead WE:** Anorectal functional testing. Review of a collective experience. *Am J Gastroenterol* 2002; **97:** 232-240.
- **Azpiroz F, Malagelada JR:** Abdominal bloating *Gastroenterology* 2005; **129:** 1060-1078.
- **Agrawal A, Whorwell PJ:** Review article: abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders – epidemiology and exploration of possible mechanisms *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **(27) 1:** 2-10.
- **Tremolterra F, Serra J, Azpiroz F és mtsai:** Bloating and abdominal wall dystony. *Gastroenterology* 2004; **126:** A53.

EUROPEAN FEDERATION OF INTERNAL MEDICINE 7th CONGRESS – ROME, ITALY – MAY 7–10 2008.

SCIENTIFIC SECRETARIAT

G. Licata

Società Italiana di Medicina Interna

Viale dell'Università, 25

00185 Roma – Italy

Tel. (+39) 06 44340373

Fax (+39) 06 44340474

E-mail segreteria@simi.it

Web www.simi.it

ORGANIZING SECRETARIAT

Aristea

Salita di Santa Caterina, 4

16123 Genova – Italy

Tel. (+39) 010 583224

Fax (+39) 010 5531544

E-mail efim2008@aristea.com

Web www.aristea.com/efim2008

A Magyar Belgyógyász Társaság 42. Nagygyűlése 2008. november 20–22.

Helyszín: Novotel Budapest Centrum (Régi Hotel Palace)
Budapest Rákóczi út 43–45.
(Rákóczi út – Nagykörút kereszteződéstől 2 perc gyalog)
Megközelíthető: Merto (2-es, piros vonal) Blaha Lujza téri megálló
Autóbusz: 7-es, 73-as, 173-as
Villamos: 4-es és 6-os
Gépkocsival: Rákóczi útról 20 méterre, a Csokonay utcára nyíló 8 emeletes, 200 férőhelyes parkoló garázs áll rendelkezésre szállodai átjáróval

Előadás/Poszter összefoglalók beküldése elektronikus úton:

www.gastroent.hu honlapon keresztül az MBT 42. Nagygyűlés címszó alatt

Terjedelem: Címmel, szerzőkkel együtt maximum 2500 karakter

Jelentkezés elektronikus úton, a fenti honlapon keresztül vagy postán. A jelentkezési lap letölthető.

Technikai szervező: Felabor Hungary Kft., Dr. Szalay Ferenc

Tel.: 215-1224 vagy Tel./Fax: 210-1007

E-mail: gastro@gastroent.hu vagy szalay@bell.sote.hu

Program

2008. november 20., csütörtök

8.30–9.30 Poszterek elhelyezése
10.00 Megnyitó
10.05–11.05 I. főtéma: Immunológia
12.00–12.30 Referátum:
Csontvelő-transzplantáció 2008

12.00–14.00 *Kávészünet, ebédszünet, kiállítások megtekintése*

14.00–15.00 Szatellita szimpózium
15.00–16.30 Csatlakozó és szabad előadások
16.30–18.00 Poszterek vitája

Társasági program

2008. november 21., péntek

8.00–9.00 Szatellita szimpózium
9.00–11.30 II. főtéma: Onkológia

11.30–12.00 *Kávészünet*

12.00–12.30 Közgyűlés

12.30–13.30 *Kávészünet, ebédszünet, kiállítások megtekintése*

13.30–14.30 Szatellita szimpózium
14.30–15.30 Esetmegbeszélések
15.30–16.30 Csatlakozó és szabad előadások
16.30–18.00 Poszterek vitája

2008. november 22., szombat

8.00–9.30 Poszterek elhelyezése / vitája

Belgyógyászati betegségek kezelése 2008

9.30-tól Referátumok

1. Antibiotikus kezelés
2. Hyperlipidaemiák kezelése
3. Hypertonia-kezelés modern szemlélete
4. Májbetegségek kezelése
5. Savfüggő betegségek 2008
6. Hypophysis-betegségek kezelése
7. Angina pectoris korszerű kezelése
8. A cukorbetegség kezelésének új megítélése

12.50

13.00

Elnöki zárzó

Poszterek leszerelése



Érezd végre jól MAGAD!




Nexium®

esomeprazole

Rövidített alkalmazási előírás

Rövidített alkalmazási előírás
Nexium 20 mg és Nexium 40 mg filmtableta

Hatóanyag
20 ill. 40 mg ezomeprazole filmtablettánként.

Javallatok, adagolás és alkalmazás

Gastro-oesophagealis reflux betegség (GERD)

- az erozív reflux oesophagitis kezelése

Naponta egyszer 40 mg, 4 héten át.

További 4 hetes kezelés javasolt azoknál a betegeknél, akiknél az oesophagitis nem gyógyult meg vagy a tünetek megmaradtak.

- gyógyult oesophagitis betegek hosszú távú kezelése a relapsus megelőzésére

Naponta egyszer 20 mg.

- a gastro-oesophagealis reflux betegség (GERD) tüneti kezelése

Naponta egyszer 20 mg azon betegeknél, akiknek nincs oesophagitisük.

Ha a tüneti kezelés 4 hét után nem eredményes, a beteg további kivizsgálása szükséges.

Ha a tünetek elmúltak, alkalmanként, napi egyszeri 20 mg szükség szerinti bevételével további tünetmentesség érhető el.

Nemszteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) terápiában részesülő betegek GERD tüneteinek kezelésére napi egyszeri 20 mg javasolt.

Ha a tüneti kezelés 4 hét után nem eredményes, a beteg további kivizsgálása szükséges.

Ezt követően a tünetmentesség eléréséhez a szükség szerinti (on demand) alkalmazás nem javasolt.

Megfelelő antibakteriális terápiás protokollal való kombinációjában a *Helicobacter pylori* eradikációjára és

- *Helicobacter pylori* fertőzés talaján kialakult duodenális fekély gyógyítására,
- *Helicobacter pylori* fertőzés talaján kialakult, gyógyult peptikus fekély relapszusának megelőzésére.

20 mg Nexium filmtableta, 1000 mg amoxicillinnel és 500 mg klaritromicinnel együtt alkalmazva, naponta 2-szer, 7 napon át.

Folyamatos, nemszteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) terápiában részesülő betegek kezelése

- Nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek alkalmazásához társuló gasztrikus fekélyek gyógyítása:

20 mg naponta egyszer, 4-8 héten át

- Nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek alkalmazásához társuló gasztrikus és duodenális fekélyek megelőzése ilyen kockázatnak kitett betegek esetén: 20 mg naponta egyszer.

A filmtablettákat egészben, folyadékkal kell bevenni. Nem szabad szétörtni vagy szétrágni. A tablettát félpoháryi, szénsavmentes vízben szintén elegyíthető. A pelleteket nem szabad szétrágni, vagy összetörni.

Ellenjavallatok

Ismert túlérzékenység ezomeprazole-ra, a szubsztituált benzimidazolokra vagy a készítmény bármely más összetevőjére.

Gyermekkor. Szoptatás.

Gyakori mellékhatások

Fejfájás, hasi fájdalom, diarrhoe, flatulencia, hányinger/hányás, székrekedés.

+ Kiadhatóság:

II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V.)

Ár: TB támogatás (feltétele, mértéke, forrás):

Név	kiszérés	bruttó fogyasztói ár	TB támogatás normálív	A beteg által fizetendő ár normatív támogatás esetén
Nexium® 20 mg filmtabl.	7x	1.829	-	1.829
Nexium® 20 mg filmtabl.	14x	3.259	-	3.259
Nexium® 20 mg filmtabl.	28x	6.599	-	6.599
Nexium® 40 mg filmtabl.	7x	2.767	687	2.080
Nexium® 40 mg filmtabl.	14x	5.535	1.375	4.160
Nexium® 40 mg filmtabl.	28x	11.055	2.750	8.350
Név	kiszérés	TB támogatás Eu. 90% esetén	A beteg által fizetendő ár 90% Eu. támogatás esetén	
Nexium® 20 mg filmtabl.	7x	1.190	639	
Nexium® 20 mg filmtabl.	14x	2.379	920	
Nexium® 20 mg filmtabl.	28x	4.758	1.841	
Nexium® 40 mg filmtabl.	7x	2.379	388	
Nexium® 40 mg filmtabl.	14x	4.758	777	
Nexium® 40 mg filmtabl.	28x	9.516	1.539	

*Magyar Közlöny, 175. szám 2007. december 14.

Az időközi ár- és támogatás változások a www.oep.hu oldalon érhetők el.

Kérjük, olvassa el a gyógyszer részletes alkalmazási előírását!

(OGYI-eng száma: 19391/41/05, 2006 március 13.)

OGYI-T-8256/01-03 (20 mg; 7x, 14x, 28x); OGYI-T-8257/01-03 (40 mg; 7x, 14x, 28x)

AstraZeneca Kft.

2045 Törökbalint, Park u. 3.

Tel.: 23/517-300

Válaszd a szabadságot!

EÜ 90%
és normatív TFX 55%
támogatással
Az originális készítménnyel
bioequivalens és
helyettesíthető*



Új
pantoprazol
kedvező áron

	Fogyasztói ár	Tám. norm. 55%	Tám. Eü. 90%	Tér. díj norm. 55%	Tér. díj Eü. 90%
NOLPAZA 20 mg	28x 2 057	1 031	1 851	1 026	206
NOLPAZA 40 mg	28x 4 098	2 062	3 688	2 036	410

Az árak 2008. január 1-től érvényesek.

A mindankori aktuális árakkal kapcsolatos bővebb információkat az OEP honlapján - www.oep.hu - találhat.

Nolpaza 20 mg gyomornedv-ellenlő tabletta / Nolpaza 40 mg gyomornedv-ellenlő tabletta / minőségi és mennyiségi összetétel: 20 mg illetve 40 mg pantoprazol tablettnként (pantoprazol-nátrium-szeskvihidrát formájában) **Terápiás javallatok, adagolás, alkalmazás: Nolpaza 20 mg tabletta.** Refluxbetegség enyhe formáinak kezelése: napi egyszer 20 mg pantoprazol. A tünetek általában 2-4 héten belül megszűnnek, a következő oesophagitis gyógyulásához rendszerint 4 hetes kezelés szükséges. Amennyiben ez nem elegendő, a kezelést 4 héttel meghosszabbítva a legtöbb esetben gyógyulás érhető el. Reflux-oesophagitis tartós kezelése és a relapsusok megelőzése: tartós kezelés, fenntartó adagként naponta egyszer 20 mg pantoprazol, ami relapsus esetén napi 40 mg-ra emelhető. A relapsus gyógyulását követően a napi adag lecsökkenthető az eredeti 20 mg pantoprazolra. 1 évnél hosszabb ideig tartó folyamatos kezelést az előny/kockázatát gondos mérlegeléssel kell végezni, mert több éven át tartó kezelésről tapasztalatok korlátozott mértékben állnak rendelkezésre. NSAID által okozott gyomorfekély és nyombélfekély megelőzése, tartós NSAID-kezelésre szoruló betegeknek: napi adag egyszer 20 mg pantoprazol. **Nolpaza 40mg tabletta.** Kórházi súlyos és súlyos reflux oesophagitis és gyomorfekély: napi egyszer 40 mg pantoprazol. Amennyiben a 4 hetes kezelés nem elegendő, azt 4 héttel meghosszabbítva általában gyógyulás érhető el. Nyombélfekély: napi adag egyszer 40 mg pantoprazol. Amennyiben a 2 hetes kezelés nem elegendő, azt 2 héttel meghosszabbítva az esetek legnagyobb részében gyógyulás érhető el. Zollinger-Ellison szindróma és egyéb kóros gyomorsav-túlermeléssel járó állapotok: kezeli napi adagja 80 mg pantoprazol. Ezt követően a napi adag szükség szerint feléle vagy feléle is változtatható a gyomorsavtermelés mennyiségét függően. A 80 mg-ot meghaladó napi dózistól két részre elosztva kell bevenni. Napi 160 mg-ot meghaladó adag alkalmazása átmenetileg megengedett, de kizárólag a megfelelő mértékű savgátláshoz szükséges ideig. A kezelés időtartama nincs meghatározva, azt a klinikai szükségletnek megfelelően kell eljárni. A Helicobacter pylori antibiotikummal kombinált eradikációs kezelésére naponta két nap, ami legfeljebb 2 hétre hosszabbítható meg. Amennyiben a fekély gyógyulásához további pantoprazol kezelés szükséges, úgy azt a gyomor-, vagy nyombélfekélyben javasolt adagolással kell folytatni. A H. pylori kombinált eradikációs kezelése esetén tanulmányozni kell az alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírásait is. **Általános instrukciók:** A Nolpaza tablettaét ételek előtt folyadékkal, egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni vagy összetörni. Amennyiben nem kombinált kezelést kell alkalmazni (pl. a Helicobacter pylori teszt eredménye negatív), a gyomorfekély, nyombélfekély valamint a közepesúlyos és súlyos reflux oesophagitis kezelése során egyedi esetekben a dózis megkétszerezhető (napi 2x40 mg-ra), különösen akkor, ha a beteg nem megfelelően ragadja meg a kezelést. A Zollinger-Ellison szindróma és egyéb, a gyomorsav kóros túlermelésével járó állapotok kivételével a 40 mg pantoprazollal tartós kezelés időtartama nem haladhatja meg a 8 hetet, mert a tartós kezeléssel kapcsolatban nincs elegendő humán tapasztalat. Néhány esetben előnyös lehet a 8 hétnél tovább tartó kezelés a gyógyulás biztosítása érdekében. Időskorban és károsodott veseműködésű betegeknek nem szükséges a szokásos adag módosítása. Ennek ellenére napi 40 mg-nál több pantoprazol nem ajánlott. Időskorú betegeknek kivételt képez a Helicobacter pylori eradikációs esetében alkalmazott kombinált terápia, amikor is a szokásos pantoprazol dózis (napi 240 mg) kell adni 1 héttel. Károsodott veseműködésű betegeknek Helicobacter pylori eradikáció hármas kombinációjával nem alkalmazható. Súlyosan károsodott májműködés esetén a pantoprazol napi adagja nem haladhatja meg a 20 mg-ot vagy az adagot másnaponta 40 mg pantoprazolra kell csökkenteni. Ezért ezeknél a betegeknek Helicobacter pylori eradikáció hármas kombinációjával nem alkalmazható. A kezelés alatt a májenzim-értékeket rendszeresen ellenőrizni kell. Amennyiben a májenzimértékekben további rosszabbodás következne be, a pantoprazol alkalmazását fel kell függeszteni. Gyermkek kezelésére vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat, ezért a Nolpaza tablettát gyermekek esetében nem alkalmazható. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával és bármely összetevőjével szembeni

túlerzékenység. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Súlyos májfunkciós zavarok esetén, pantoprazol kezelést alatti a májenzim-értékeket rendszeresen ellenőrizni kell. Ha az értékekben további rosszabbodás következne be, az alkalmazást fel kell függeszteni. NSAID-ok okozta gyomor- és nyombélfekély megelőzésére napi 20 mg pantoprazol alkalmazása csak olyan betegeknek ajánlott, akik folyamatosan NSAID kezelést igényelnek. Tartós kezelés esetén a beteg rendszeres megfigyelés alatt kell tartani. A gyomorsav bármely okból bekövetkező csökkenése növeli az emésztőrendszerben normálisan jelenlévő baktériumok mennyiségét a gyomorban. A savcsökkentő kezelés kismértékben megnöveli az emésztőrendszeri fertőzések kockázatát. Zollinger-Ellison szindrómában és olyan más, a gyomorsav kóros túlermelésével járó állapotokban, amikor tartós kezelésre van szükség, a pantoprazol a csökkentheti a B₁₂-vitamin felszívódását. Ezt figyelembe kell venni olyan betegeknek, akik csökkent B₁₂-vitamin tartálékkal, vagy B₁₂-vitamin felszívódása zavarban szenved. A kezelés előtt ki kell zárni a gyomor és a nyelőcső malignus megbetegedését. A 4 hetes kezeléssel sem gyógyuló betegeknek további kivizsgálás indokolt. A készítmény szorbidint tartalmaz. Ezért a ritkán előforduló örökített fruktóz-intolerancia esetén nem alkalmazható. **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** A pantoprazol befolyásolhatja olyan gyógyszerek felszívódását, melyek biohasznosulása pH-függő, ezért ezekkel együtt alkalmazva figyelembe kell venni a megváltozott felszívódást. A pantoprazol a máj cytochrom-P450 enzimszisztémában úján metabolizálódik. **Terhesség és szoptatás:** Pantoprazol alkalmazása terhességnek és szoptató anyáknak csak akkor indokolt, ha a várható előny a magzat vagy a csecsemő veszélyeztetéséért meghaladja. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Gyakori: fejfájás, hányás, hasmenés, székrekedés, flatulencia, fejfájás. Nem gyakori: émelygés, hányás, szédülés, látászavar, allergiás reakciók, pi prurituss, bőrpírítás. / **Óvintézkedések:** Csoporsor: egy kezelésre, erős hatású szer. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharma Regis, Kft. 1051 Budapest, Október 6. utca 7. A forgalomba hozatali engedély száma: Nolpaza 20 mg tabletta: OGYI-T-20384/02 - 28x / Nolpaza 40 mg tabletta: OGYI-T-20384/04 - 28x. A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007.07.25. További tájékoztatásért forduljon a gyártóhoz. Kérjük, olvassa el a reljes alkalmazási előírat.

* OGYI helyettesíthetőségi lista

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
1036 Budapest, Pácsrátamező u. 5. 1/3.
Tel.: (1) 355 84 90, Fax: (1) 214 95 20

