

KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 99 Bevezető gondolatok**
Introductory remarks

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEWS

- 100 Mikor gondoljunk májátültetésre?**
A transzplantációs referálás időzítése cirrózisba
When should we consider liver transplantation?
Timing of transplant referral in cirrhosis
- 106 Transzplantált betegek utógondozása: hosszú távú gondozás és akut gasztroenterológiai helyzetek májtranszplantáció után**
Follow-up care of transplant recipients: long-term management and acute gastroenterological conditions after liver transplantation
- 117 Kardiovaszkuláris szövődmények és rizikóbecslés MASLD-ben**
Cardiovascular risk assessment in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a multicenter retrospective clinical study

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL PUBLICATIONS

- 112 Az incidencián túl: a nemi különbségek változása és a hasnyálmirigyrák növekvő népegészségügyi terhe Magyarországon**
Beyond incidence: changing sex dynamics and the expanding population burden of pancreatic cancer in Hungary

SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

- 125 „Meglátod, barátom, a sz...ból is lehet tudományt csinálni!”**
Beszélgetés prof. dr. Nagy Ferencsel

TÁMOGATOTT TANULMÁNYOK / SPONSORED PUBLICATIONS

- 127 Az alvás, alvászavarok és a gasztrointesztinális megbetegedések kapcsolata**
The relationship between sleep and gastrointestinal diseases: interactions of the gut-brain axis, circadian rhythms, and immunological processes
- 131 Az esszenciális foszfolipidek hatása MASLD-ben egy randomizált, IV. fázisú vizsgálat eredményeinek értékelése alapján**
- 132 Mérsékelt és súlyos fokú Crohn-betegségben szenvedők risankizumab- és ustekinumab-kezelésének összehasonlítása**
- 134 IBS-C: komplex megközelítés az életmódtól a gyógyszerekig**
- 135 A probiotikumok kiegészítő alkalmazása gyomorfekély kezelése során**
- 136 Akkreditált továbbképző tanfolyam**
Continuous medical education



Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 12, Issue 3 / October 2026

Impressum

Advisory Board

Zsolt Tulassay,
academician, president
János Banai
Örs Péter Horváth
Ákos Pap
István Rácz
Ferenc Szalay
Gábor Varga
Tibor Wittmann

Editorial Office

Contributing Editors

István Altorjay,
Editor-in-chief, founder
László Herszényi
Vice-editor-in-chief
Béla Hunyady
Tamás Molnár
Tibor Gyökéres

Editorial Board

Zoltán Csiki
László Czakó
Mária Figler
György Miklós Buzás
Péter Hegyi
Ferenc Izbéki
Márk Juhász
Ilma Korponay-Szabó
László Madácsy
Béla Molnár
Attila Oláh
Károly Palatka
Mária Papp
András Rosztóczy
Richárd Schwab
Zoltán Szepes
László Tiszlavicz
István Tornai

Section Editors

János Novák
György Székely
Áron Vincze

Case Report Editors

Judit Bajor
Pál Demeter
József Hamvas
Gábor Horváth
Beáta Gasztonyi
Zoltán Gurzó
Lilla Lakner
Péter Orosz
Gyula Pécsi
Lajos Topa

International Advisory Board

Günther Krejs, Graz, Austria, *president*
Monica Acalovschi, Cluj, Romania
György Baffy, Boston, United States
Marco Banic, Zagreb, Croatia
Mircea Diclescu, Bucuresti, Romania
Francesco Di Mario, Parma, Italy
Petr Dítě, Brno, Czech Republic
Joost Drent, Nijmegen, The Netherlands
Dan Dumitrascu, Cluj, Romania
Fabio Farinati, Padova, Italy
Heinz Hammer, Graz, Austria
Lars Lundell, Stockholm, Sweden
Juan Ramon Malagelada, Barcelona, Spain
Peter Malfertheiner, Magdeburg, Germany
Tomica Milosavljevic, Belgrade, Serbia
Colm O'Morain, Dublin, Ireland
Piero Portincasa, Bari, Italy
Jaroslaw Regula, Warszawa, Poland
Ioan Sporea, Timisoara, Romania
Davor Stimac, Rijeka, Croatia
Gyöngyi Szabó, Worcester, United States
Jan Tack, Leuven, Belgium
Bojan Tepes, Rogaska Slatina, Slovenia

Publisher: Promenade
Publishing House Ltd.,
Promenade Publishing Group,
1037 Budapest,
Montevideo str. 7.

Address: 1300 Budapest,
P.O. box 176

Phone number: +(36)303274143
E-mail: recepicio@promenade.hu

Publishing director: Edgár Brázda

E-mail address for publications:
editor.ceu-jgh@promenade.hu

Print manager:
Szabina Szabó
szabo.szabina@promenade.hu

Sales manager:
Ágnes Munkácsi
munkacsi.agnes@promenade.hu

Layout editor: Andrea Pivarcsik

Online edition: ceu-jgh.org
gastronews.olo.hu

Printed by Conint-Print Kft.
Executive director: Attila Váradi

ISSN number: HU-2415-9107
Published quarterly in 1800 copies
Annual subscription fee: 21 000 HUF

Distribution: Delivered by post for
members of the supporting scientific
society on basis of addresslist,
and for general practitioners after
registration free of charge. Editorial
office assumes responsibility only
for content of numbered pages.

©2026 Promenade Publishing
House Ltd.
All right reserved.

Distributed by Hungarian Post Pte Ltd.

Postal address: 1932 Budapest; Customer service available on Monday to Wednesday from 8 AM to 4 PM, on Thursday from 8 AM to 6 PM, on Friday from 8 AM to 5 PM on the following toll-free number: +(36)80444444



Bevezető gondolatok

Kedves kollégák, kedves barátaink!

A közelmúlt legfontosabb hazai szakmai rendezvénye az MGT Hepatológiai szekciójának vándorgyűlése volt Visegrádon, ahol újszerű formában két multidiszciplináris ülés is lezajlott, egyrészt a primer szklerotizáló cholangitis témakörében, másrészt a terhességgel összefüggő májbetegségekkel kapcsolatban. Természetesen számos további fontos téma is terítékre került, így a metabolikus diszfunkcióhoz társuló zsírmáj betegség (MASLD) újabb kezelési lehetőségei, az epeúti daganatokkal kapcsolatos onkológiai kezelés újabb formái, meghívott vendégek tartottak izgalmas state-of-the-art előadásokat: *Dalekos G. N. professzor* az EASL autoimmun hepatitisssel kapcsolatos új irányelveiről, valamint *Laleman W. professzor* az endohepatológia témakörében az endoszonográfia újdonságairól a portális hipertenzió kezelésében. A CEU-JGH aktuális számát is hepatológiai közleményekkel indítjuk, *Gerlei Zsuzsanna* közleménye a májtranszplantáció korrekt indikációról és a referálás időzítéséről szól májcirrózis esetén, *Haboub Sandil Anita* pedig a májátültetés utáni gondozás témakörét foglalja össze, különös tekintettel a korai és a késői szövődmények időben történő felismerésére. *Mohácsi Gábor és munkatársai* közleménye a mindenütt gyakrabban felismert hasnyálmirigyrák hazai adatairól szól, ezen belül is érdekes új felismerésekkel a nemek közötti különbségekre. *Túri Flóra és munkatársai* nagyon fontos téma feldolgozására vállalkoztak, a kardiovaszkuláris szövődmények és ezek rizikóbecslésének áttekintésével korunk egyre nagyobb számban előforduló népbetegsége, az MASLD esetén. Végül szeretettel ajánlom mindenki figyelmébe *Székely György* újabb izgalmas interjúját a hazai gasztroenterológia, különösen pedig a gyulladásos bélbetegségek kutatásának, kezelésének egyik legszínesebb egyéniségével, *Nagy Ferenc professzor úrral*, aki hosszú pályafutása során a legendás szegedi iskola egyik legmeghatározóbb személyisége volt.

Altörjay István dr.
főszerkesztő

Introductory remarks

Dear Colleagues and Friends!

Our most important recent event was the annual meeting of the Hepatological Section of the Hungarian Gastroenterological Society, held in Visegrád, where two interesting multidisciplinary sessions were held in new form, dealing with primary sclerosing cholangitis and liver abnormalities during pregnancy. Several other questions were also discussed, among others regarding the new treatment possibilities in metabolic dysfunction associated steatotic liver disorders (MASLD), but also regarding the effectiveness newer oncologic treatments in cholangiocarcinoma. Two invited speakers presented excellent state-of-the-art lectures, namely *Dalekos G. N. professor*, about the new clinical guidelines of EASL about autoimmune hepatitis, and *Laleman W. professor* about recent result in endohepatology, regarding the possibilities of endosonography in the treatment of portal hypertension. In the present issue of CEU-JGH we also start with hepatology, namely first You find an interesting overview about the proper indications of liver transplantation, specially about the timing of referral to transplantation in cirrhotic patients by *Zs. Gerlei*. The next publication deals with the follow-up care of transplant recipients, with special interest regarding recognition of early and late complications, by *A. Haboub Sandil. G. Mohácsi and co-workers* presented interesting new data about pancreatic cancer in Hungary, where also interesting gender differences were discussed. *F. Túri and co-workers* present an excellent overview about cardiovascular complications and evaluation of its risk in MASLD, as the number of patients is gradually growing. Finally I cordially draw Your attention to the exciting interview of *György Székely* made with one of the most interesting Hungarian gastroenterologist and IBD specialist, *Professor Ferenc Nagy*, who during his long carrier became one of the leading experts in his field in the famous Szeged school of gastroenterology.

István Altörjay, MD
Editor-in-chief

Scientia nihil aliud est quam veritatis imago.
(Vergilius)

Mikor gondoljunk májátültetésre? A transzplantációs referálás időzítése cirrózisban

Gerlei Zsuzsanna dr.

Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest
Correspondence: gerlei.zsuzsanna@semmelweis.hu

A májátültetés a végstádiumú májbetegség kuratív kezelése. A kompenzáltból dekompenzált állapotba való átmenet (ascites, varixvérzés) a prognózis drasztikus romlását jelzi, és önmagában indokolhatja a kivizsgálást. A MELD-modellek objektív kockázatbecslést adnak, de nem tükrözik az életminőség-romlást, a frailtyt vagy a hepatopulmonalis szindrómát. Korai referálás javasolt minden esetben, ahol a prognózis rövid távon romlik, még stabil laborparaméterek mellett is. A késői kivizsgálás növeli a mortalitást. A döntésnek a teljes klinikai állapotra kell alapulnia, nem pusztán számokra.

KULCSSZAVAK: májcirrózis, májátültetés, transzplantációs referálás, dekompenzált cirrózis, MELD

When should we consider liver transplantation?

Timing of transplant referral in cirrhosis

Liver transplantation represents the curative treatment for end-stage liver disease. The transition from compensated to decompensated state (e.g., ascites, variceal bleeding) indicates drastic deterioration of prognosis and may itself justify transplant evaluation. While MELD-based models provide objective risk assessment, they do not adequately reflect quality-of-life impairment, frailty, or hepatopulmonary syndrome. Early referral is recommended whenever short-term prognosis worsens, even in the presence of relatively stable laboratory parameters. Delayed evaluation increases mortality. Clinical decisions should be based on the comprehensive patient status rather than scores alone.

KEYWORDS: cirrhosis, liver transplantation, transplant referral, decompensated cirrhosis, MELD

Bevezetés

A májátültetés a végstádiumú krónikus májbetegség és egyes akut májelégtelenséggel járó állapotok elfogadott és eredményes kezelési módja, amely megfelelő betegkiválasztás esetén kiváló hosszú távú túlélést biztosít (1, 2). A modern immunszuppresszív kezelés, a sebészeti technika fejlődése és a perioperatív ellátás javulása következtében a májátültetés után az egyéves beteg- és grafttúlélés meghaladja a 85-90%-ot, míg az ötéves túlélés számos centrumban eléri vagy meghaladja a 75-80%-ot (2).

A májátültetésre alkalmas betegek azonosítása a krónikus májbetegség gondozásának egyik legfontosabb kihívása. A transzplantációs centrumba történő referálás, a váró-

listára helyezés és a májátültetés egymástól elkülönülő folyamatok (2, 3). A májátültetésre gondolni a klinikai gyakorlatban nem a várólistára helyezést vagy a műtét időpontjának meghatározását jelenti, hanem annak felismerését, hogy a beteg számára indokoltá vált a transzplantációs centrumba történő referálás (2, 3).

A transzplantációs centrumba történő korai referálás lehetőséget biztosít a beteg alkalmasságának és a transzplantáció várható előnyének megítélésére. Ezzel szemben a késői referálás csökkentheti a májátültetés lehetőségét, illetve ronthatja annak eredményességét (2, 3).

A referálás optimális időpontjának meghatározása nem mindig egyszerű. A dekompenzációs események, a prognosztikai modellek és a beteg általános állapotának együttes értékelése szükséges annak megítéléséhez,

hogy a májátültetés várható előnye meghaladja-e a konzervatív kezelés lehetőségeit (2, 3). Jelen összefoglaló közlemény célja a májcirrózisban alkalmazott transzplantációs referálás időzítésének áttekintése, különös figyelemmel a dekompenzációs események prognosztikai jelentőségére, a prognosztikai modellek szerepére és azok korlátaira.

A májátültetés indikációi

A májátültetés olyan, végstádiumú májbetegségben szenvedő betegek számára jelenthet túlélési előnyt, akinél a várható mortalitás és életminőség-romlás meghaladja a transzplantációval járó kockázatot. A beavatkozás célja nem csupán az élet meghosszabbítása, hanem a májbetegséghez kapcsolódó szövődmények megszüntetése és az életminőség javítása is (2). A transzplantáció leggyakoribb indikációját a dekompenzált májcirrózis jelenti. A krónikus májbetegség természetes lefolyása során a kompenzált stádium után megjelenő ascites, varixvérzés, hepatikus encephalopathia vagy egyéb dekompenzációs események a prognózis jelentős romlásával járnak. A májátültetés szükségessége ezért gyakran nem egyetlen laboratóriumi paraméter vagy pontszám alapján vetődik fel, hanem a klinikai állapot változásának következményeként (2, 4). A nemzetközi ajánlások szerint a transzplantációs értékelés mérlegelendő minden olyan beteg esetében, akinél dekompenzált cirrózis alakult ki, illetve akinél a rövid távú mortalitás kockázata emelkedett. A MELD-alapú prognosztikai modellek fontos segítséget nyújtanak a kockázatbecslésben és a graftallokációban, ugyanakkor a transzplantációs referálás időzítésében a beteg egyedi klinikai képe is fontos támpont (2, 3). A májátültetés indikációja nem kizárólag végstádiumú májcirrózisban merülhet fel. Bizonyos benignus és malignus májdaganatok – elsősorban a korai stádiumú hepatocellularis karcinóma (HCC), valamint ritkább da-

ganatos kórképek – megfelelő szelekció mellett cirrózisban és attól függetlenül is transzplantációs indikációt képezhetnek. Ezen betegségek kiválasztási kritériumai és onkológiai szempontjai azonban önálló, speciális területet jelentenek, ezért részletes ismertetésük meghaladja jelen, a végstádiumú májcirrózisban alkalmazott transzplantációs referálás időzítésére fókuszáló összefoglaló kereteit (2). A májátültetés indikációja nem kizárólag a dekompenzált cirrózis következménye lehet. Cholestaticus májbetegségekben bizonyos, a beteg életminőségét vagy klinikai állapotát súlyosan befolyásoló szövődmények önmagukban is indokolhatják a transzplantáció mérlegelését. Primer biliaris cholangitisben (PBC) az optimális gyógyszeres kezelés mellett fennálló, életminőséget jelentősen rontó, intractabilis pruritus, míg primer szklerotizáló cholangitisben (PSC) a rekuráló bakteriális cholangitisek jelenthetnek transzplantációs indikációt még viszonylag alacsony MELD-pontszám mellett is. A transzplantáció szükségességének megítélése ezekben az esetekben sem alapulhat kizárólag prognosztikai modelleken, hanem a beteg teljes klinikai állapotának értékelését igényli (5). Ezek az állapotok jól szemléltetik, hogy a transzplantációs szükséglet és a MELD-alapú mortalitásbecslés nem minden esetben esik egybe. A referálás célja annak megítélése, hogy a beteg várhatóan profitálhat-e a májátültetésből, valamint hogy fennáll-e olyan ellenjavallat, amely a transzplantációt korlátozhatja vagy kizárhatja. A korai referálás lehetőséget biztosít a szükséges kivizsgálások elvégzésére és a beteg optimális időben történő várólistára helyezésére. A dekompenzáció megjelenése ezért nem csupán a betegség progresszióját jelzi, hanem egyben annak mérlegelését is szükségessé teszi, hogy a beteg elérkezett-e ahhoz a klinikai stádiumhoz, amelyben a májátültetés várható előnye már meghaladja a konzervatív kezelés lehetőségeit (2, 3).

1. táblázat: A dekompenzációs események prognosztikai és transzplantációs jelentősége cirrózisban

Klinikai állapot	Prognózis	Transzplantációs jelentőség
Kompenzált cirrózis	Medián túlélés >12 év	Rendszeres hepatológiai követés
Első dekompenzáció (ascites, varixvérzés, HE)	Medián túlélés <2 év	Transzplantációs értékelés mérlegelendő
Refrakter ascites	Medián túlélés ~6 hónap	Transzplantációs centrumba történő referálás javasolt
SBP	Medián túlélés <1 év	Transzplantációs centrumba történő referálás javasolt
HE	Medián túlélés ~1 év	Transzplantációs értékelés mérlegelendő
HRS	Túlélés: hetek-hónapok	Sürgős transzplantációs referálás és a transzplantáció mérlegelése
ACLF	Magas rövid távú mortalitás	Sürgős transzplantációs referálás és a transzplantáció mérlegelése
HPS	A hypoxaemia súlyosságától függ	Transzplantációs referálás indokolt

A dekompenzáció mint prognosztikai fordulópont

A májcirrózis természetes lefolyásában a kompenzált és a dekompenzált stádium közötti átmenet alapvető prognosztikai fordulópontot jelent. Kompenzált cirrózisban a medián túlélés napjainkban meghaladja a 12 évet, míg a dekompenzáció megjelenése után a várható medián túlélés általában 2 év alá csökken. Az első dekompenzációs esemény megjelenése ezért nem csupán klinikai fordulópontot, hanem a prognózis alapvető megváltozását is jelzi (2). A dekompenzáció leggyakoribb formái az ascites, a varixvérzés és a hepatikus encephalopathia (1. táblázat). E szövődmények kialakulása a portalis hypertensio és a májfunkció romlásának következménye, és egyben a transzplantáció lehetőségének újraértékelését is szükségessé teszi.

Ascites

Az ascites a dekompenzált cirrózis leggyakoribb megjelenési formája. Kialakulása a keringési diszfunkció és a portalis hypertensio előrehaladását tükrözi. Már az első asciteses epizód megjelenése is kedvezőtlen prognosztikai jelnek tekinthető, míg a refrakter ascites kialakulása előrehaladott betegségre utal. Ebben a stádiumban a medián túlélés megközelítőleg hat hónap, ezért a transzplantációs centrumba történő referálás javasolt (6, 7).

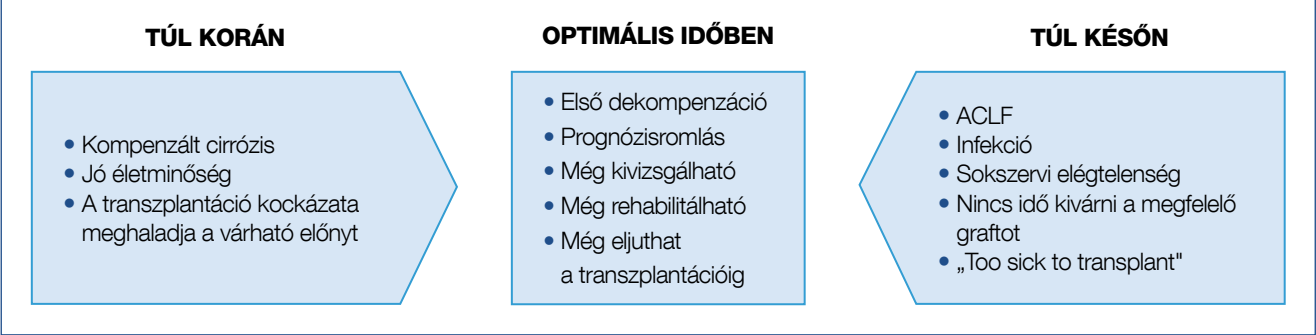
Spontán bakteriális peritonitis

A spontán bakteriális peritonitis (SBP) a dekompenzált cirrózis egyik legsúlyosabb fertőzőes szövődménye. Az akut esemény sikeres kezelése ellenére az SBP megjelenése a betegség előrehaladott stádiumát jelzi. A hosszú távú prognózis kedvezőtlen, a medián túlélés egy évnél rövidebb lehet. Az SBP ezért nem csupán infekciós szövődményként, hanem transzplantációs szempontból is figyelmeztető eseményként értékelendő (6, 8).

Hepatikus encephalopathia

A hepatikus encephalopathia (HE) a májelégtelenség és a portosisztémás söntképződés következménye. Ismétlődő vagy tartós HE jelentősen rontja az életminőséget, növeli a hospitalizációk számát, és kedvezőtlen prognózissal társul. Bár önmagában nem minden esetben jelent azonnali transzplantációs indikációt, megjelenése a transzplantációs értékelés szükségességének mérlegelését indokolja (6, 8).

1. ábra: A transzplantáció optimális időablaka cirrózisban



Hepatorenalis szindróma

A hepatorenalis szindróma (HRS) a dekompenzált cirrózis egyik legrosszabb prognózisú szövődménye. A vesefunkció romlása a súlyos keringési diszfunkció következménye, és kezelés nélkül a túlélés gyakran hetekben vagy hónapokban mérhető. A HRS kialakulása sürgős transzplantációs referálást tesz szükségessé, mivel a végleges megoldást a legtöbb esetben a májátültetés jelenti (6, 8).

Hepatopulmonalis szindróma

A hepatopulmonalis szindróma (HPS) intrapulmonalis vaszkuláris tágulatok és krónikus májbetegség talaján kialakuló hypoxaemia együttese. A betegség különleges jelentőségét az adja, hogy a klinikai állapot romlása és a transzplantáció szükségességének mértéke nem feltétlenül tükröződik a MELD-pontszámban. A HPS ezért jól példázza, hogy a transzplantációs referálás nem alapulhat kizárólag laboratóriumi paramétereken vagy prognosztikai modelleken. Jelentős hypoxaemia esetén a transzplantációs referálás indokolt (9).

Krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség szindróma

A krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség szindróma (acute-on-chronic liver failure, ACLF) a dekompenzált cirrózis legsúlyosabb megjelenési formái közé tartozik. Jellemzője az akut állapotromlás és a többszeri elégtelenség kialakulása, amely magas rövid távú mortalitással jár (10). Az ACLF prognózisa lényegesen rosszabb, mint a többszeri elégtelenséggel nem járó dekompenzált cirrózisé. Ugyanakkor megfelelő betegkiválasztás mellett a májátültetés ebben a betegcsoportban is kedvező eredményeket biztosíthat, az egyéves túlélés számos közleményben meghaladja a 80%-ot (10). Az ACLF-ben szenvedő betegek esetében a transzplantációs kivizsgálás sürgőssége miatt a transzplantációs centrum korai bevonása különösen fontos. A dekompenzációs események jelentősége túlmutat az adott szövődmény kezelésén. Az ascites, az SBP, a HE, a HRS, a HPS vagy az ACLF megjelenése a cirrózis természetes lefolyásának új szakaszát jelzi, amelyet a túlélés jelentős romlása kísér. E szövődmények ezért nem csupán terápiás kihívást jelentenek, hanem a transzplantációs stratégia újrarendelését is szükségessé teszik.

2. táblázat: A májcirrózis prognózisának becslésére alkalmazott legfontosabb modellek összehasonlítása

Modell	Változók	Előny	Korlát
CTP	Bilirubin, albumin, INR, ascites, HE	Egyszerű, széles körben ismert	Szubjektív elemek
MELD	Bilirubin, INR, kreatinin	Objektív mortalitásbecslés	Nem tükrözi az életminőséget és egyes szövődményeket
MELD-Na	MELD + nátrium	Jobb várólistás mortalitásbecslés	A klinikai állapot csak részben jelenik meg
MELD 3.0	Módosított MELD, albumin, nemi korrekció	Pontosabb modern modell, mérsékli a nők hátrányát a kockázatbecslésben	Továbbra sem tükröz minden klinikai tényezőt
reMELD-Na	Eurotransplant-adatok alapján újralibrált MELD-Na	Pontosabb várólistás mortalitásbecslés az európai populációban, regionálisan optimalizált modell	Elsősorban az Eurotransplant-régióban validált

Mikor referáljuk a beteget transzplantációs centrumba?

A transzplantációs centrumba történő referálás optimális időzítése a krónikus májbetegség gondozásának egyik legfontosabb kérdése. A túl korai referálás felesleges kivizsgálásokhoz vezethet, míg a késői referálás csökkentheti vagy akár meg is szüntetheti a májátültetés lehetőségét. A kezelőorvos feladata ezért annak felismerése, hogy a beteg klinikai állapota indokoltta teszi-e a transzplantációs centrumba történő referálást (1. ábra) (2, 3).

A transzplantációs centrumba történő referálás nem azonos a várólistára helyezéssel. A referálás célja annak megítélése, hogy a beteg alkalmas lehet-e májátültetésre, valamint hogy a kivizsgálás során az esetleges kontraindikációk időben felismerhetők és kezelhetők legyenek. A korai kapcsolatfelvétel lehetőséget ad arra is, hogy a beteg és családja megfelelő tájékoztatást kapjon a transzplantáció várható előnyeiről, kockázatairól és a várólistás időszakról.

A nemzetközi ajánlások szerint transzplantációs elbírálás javasolt minden olyan beteg esetében, akinél a cirrózis dekompenzált stádiumba lépett. Az ascites, a varixvérzés, a hepatikus encephalopathia vagy egyéb dekompenzációs esemény megjelenése a prognózis jelentős romlását jelzi, ezért önmagában is indokolhatja a transzplantációs centrum bevonását (2, 3).

A prognosztikai modellek fontos segítséget nyújtanak a referálás időzítésében. A MELD-alapú rendszerek jól becsülik a rövid távú mortalitást, ugyanakkor nem képesek teljes mértékben tükrözni a beteg funkcionális állapotát, életminőségét vagy bizonyos szövődmények prognosztikai jelentőségét. A referálás időzítése tehát nem csupán a pontszámokon alapulhat (2, 8).

Különös figyelmet érdemelnek azok a betegek, akik ismétlődő hospitalizációk, refrakter ascites, visszatérő encephalopathia vagy egyéb súlyos szövődmények miatt

jelentős életminőség-romlást szenvednek el, ugyanakkor a MELD-pontszámuk viszonylag alacsony marad. E betegek esetében a transzplantáció igénye és a laboratóriumi paraméterek által jelzett kockázat nem feltétlenül esik egybe (3, 7, 8).

A referálás időzítésének meghatározásakor nem egyetlen eseményt vagy laboratóriumi értéket kell figyelembe venni, hanem a beteg teljes klinikai állapotát. A dekompenzációs események megjelenése, a szövődmények ismétlődése, a funkcionális állapot romlása és a prognosztikai modellek eredményei együttesen segíthetnek annak megítélésében, hogy a beteg számára mikor válik indokolttá a transzplantációs kivizsgálás (2, 3, 7).

A prognosztikai modellek szerepe a referálás időzítésében

A májcirrózis prognózisának megítélésében és a májátültetésre váró betegek kockázatbecslésében a Child–Turcotte–Pugh- (CTP) és a MELD-alapú modellek játszanak központi szerepet (2. táblázat).

A különböző pontszámok célja a rövid távú mortalitás becslése, valamint a betegek objektív összehasonlítása. A CTP-rendszer történelmileg az első, széles körben alkalmazott prognosztikai modell volt, amely a májfunkció és a dekompenzáció klinikai jelei alapján osztályozza a betegeket. Napjainkban elsősorban a betegség stádiumának meghatározásában és a klinikai döntéshozatal támogatásában használatos (6).

A MELD-score és annak továbbfejlesztett változatai (MELD-Na, MELD 3.0, reMELD-Na) a rövid távú mortalitás becslésének és a graftallokációnak alapvető eszközei (11, 13). Előnyük, hogy objektív laboratóriumi paramétereken alapulnak, és jól korrelálnak a várólista-mortalitással. Az Eurotransplant-régióban alkalmazott reMELD-Na a modell regionálisan újralibrált változata, amely az európai betegpopulációban pontosabb mortalitásbecslést biztosíthat (12, 13).

A májátültetés kontraindikációi és speciális megfontolások

A transzplantációs kivizsgálás egyik fontos célja azoknak a tényezőknek a felismerése, amelyek a műtéti kockázatot növelhetik, illetve csökkenthetik a májátültetés várható előnyét. A transzplantációs alkalmasság megítélése komplex folyamat, amely a májbetegség súlyosságán túl a beteg általános állapotának, társbetegségeinek és várható együttműködésének értékelését is magában foglalja (2).

Abszolút vagy relatív kontraindikációt jelenthet a nem kontrollált fertőzés, az aktív rosszindulatú daganatos betegség, a súlyos, nem korrigálható cardiopulmonalis betegség, valamint bizonyos esetekben a tartós és nem kezelt szerhasználat. A kontraindikációk megítélése ugyanakkor nem minden esetben egyértelmű, ezért annak meghatározása transzplantációs centrum feladata.

Különös figyelmet igényelnek azok az állapotok, amelyek a prognózist jelentősen befolyásolják, ugyanakkor megfelelő kezelés vagy betegkiválasztás mellett nem feltétlenül zárják ki a májátültetést. Ilyen lehet például a portopulmonalis hipertónia, bizonyos kardiovaszkuláris eltérések vagy az előrehaladott frailty. E tényezők felismerése és kezelése időigényes lehet, ami tovább hangsúlyozza a korai transzplantációs referálás jelentőségét.

A centrumba történő korai referálás nemcsak a transzplantációs alkalmasság megítélését teszi lehetővé, hanem elegendő időt biztosít a potenciálisan korrigálható kockázati tényezők felmérésére és kezelésére is. Ez különösen fontos azokban az esetekben, amikor a beteg klinikai állapota még stabil, de a betegség várható progressziója alapján a májátültetés szükségessége előre látható.

A transzplantációs kivizsgálás célja ezért nem kizárólag a kontraindikációk azonosítása, hanem annak megállapítása is, hogy a beteg számára a májátültetés várhatóan megfelelő túlélési és életminőségi előnyt biztosít-e.

Következtetések

A májátültetés a végstádiumú májbetegség egyetlen kuratív kezelési lehetősége, ezért a megfelelő betegek időben történő felismerése alapvető jelentőségű. A transzplantáció sikerét nemcsak a műtéti eredmények és a várólistás alokáció befolyásolják, hanem az is, hogy a beteg mikor kerül transzplantációs elbírálásra.

A dekompenzáció megjelenése a májcirrózis természetes lefolyásának meghatározó fordulópontja. Az ascites, a spontán bakteriális peritonitis, a hepatikus encephalopathia, a hepatorenalis szindróma, a hepatopulmonalis szindróma, valamint az ACLF a prognózis jelentős romlását jelzik, és a transzplantáció lehetőségének mérlegelését teszik szükségessé.

A prognosztikai modellek fontos szerepet töltenek be a rövid távú mortalitás becslésében és a várólistás prioritás meghatározásában, ugyanakkor korlátaik miatt ön-

magukban nem alkalmasak a transzplantációs referálás időzítésének meghatározására. Különösen igaz ez azokban az esetekben, amikor a beteg klinikai állapota, funkcionális kapacitása vagy életminősége jelentősen romlik anélkül, hogy ezt a MELD-alapú pontszámok megfelelően tükröznék.

A transzplantációs centrumba történő referálás időzítése ezért nem egyetlen laboratóriumi paraméterhez vagy prognosztikai ponthatárhoz köthető, hanem a beteg teljes klinikai állapotának értékelését igényli. A korai refe-

rálás lehetőséget biztosít a transzplantációs alkalmasság megítélésére, a potenciális kontraindikációk felismerésére és a várólistára kerülés optimális időzítésére.

A májtranszplantációs várólistán szereplő betegek transzplantációjának időpontja számos tényezőtől függően bizonytalan. A kezelő hepatológus feladata annak felismerése, hogy a beteg elérkezett-e ahhoz a klinikai stádiumhoz, amelyben a transzplantációs kivizsgálás és a transzplantációs centrumba történő referálás indokoltá válik.

Irodalom

1. Belügyminisztérium. Egészségügyi szakmai irányelv a májátültetés indikációs köréről, a várólistára kerüléshez szükséges kivizsgálásról, a májátültetés műtéti és gyógyszeres kezelési gyakorlatáról, valamint a májtranszplantált betegek gondozásáról és rehabilitációjáról. Egészségügyi Közlöny 2022; 72(11): 1781–1867.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol* 2024; 81: 1040–1086. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032>
3. Hakim A, Fricker ZP. When to refer for cirrhosis-related liver transplant evaluation? *Curr Hepatol Rep* 2025; 24: 4. <https://doi.org/10.1007/s11901-025-00675-w>
4. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44(1): 217–231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>
5. Carbone M, Della Penna A, Mazzarelli C, et al. Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) With or Without Inflammatory Bowel Disease (IBD) – A European Society of Organ Transplantation (ESOT) Consensus Statement. *Transpl Int* 2023; 36: 11729. <https://doi.org/10.3389/ti.2023.11729>
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>

7. Orman ES, Fortune BE, John BV, Asrani SK. AGA Clinical Practice Update on the Management of Ascites, Volume Overload, and Hyponatremia in Cirrhosis: Expert Review. *Gastroenterology* 2025; 169: 1547–1557. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.08.029>
8. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA* 2023; 329(18): 1589–1602. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.5997>
9. Verstraeten M, De Clercq M, De Craemer H, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *JHEP Rep* 2026; 8: 101659. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101659>
10. Choudhury A, Adali G, Kaewdech A, et al. Liver transplantation in chronic liver disease and acute-on-chronic liver failure: indication, timing and practices. *J Clin Exp Hepatol* 2024; 14: 101347. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.101347>
11. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology* 2021; 161(6): 1887–1895.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.050>
12. Goudsmit BFJ, Putter H, Tushuizen ME, et al. Refitting the Model for End-Stage Liver Disease for the Eurotransplant Region. *Hepatology* 2021; 74(1): 351–363. <https://doi.org/10.1002/hep.31677>
13. Putri AJ, Jiang D, Czigany Z, et al. Validation of MELD 3.0 and reMELD-Na scoring systems in a German liver transplant waiting list cohort. *Langenbecks Arch Surg* 2025; 410: 276. <https://doi.org/10.1007/s00423-025-03846-x>

Transzplantált betegek utógondozása: hosszú távú gondozás és akut gasztroenterológiai helyzetek májtranszplantáció után

Haboub Sandil Anita dr.

Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest
Correspondence: berzyne.haboub.sandil.anita@semmelweis.hu

A májtranszplantáció utáni hosszú távú túlélést nemcsak a graft működése, hanem a kardiovaszkuláris, metabolikus, infekciós, renalis és daganatos szövődmények is meghatározzák. Az utógondozás célja a graftfunkció hosszú távú megőrzése, az immunszuppresszió egyénre szabása, továbbá a korai és késői szövődmények, az alapbetegség-rekurrencia és az akut gasztroenterológiai kórképek felismerése.

KULCSSZAVAK: májtranszplantáció, utógondozás, immunszuppresszió, graftdiszfunkció, infekció, metabolikus szindróma, de novo malignitás

Follow-up care of transplant recipients: long-term management and acute gastroenterological conditions after liver transplantation

Long-term survival after liver transplantation is determined not only by graft function, but also by cardiovascular, metabolic, infectious, renal and malignant complications. Follow-up care aims to preserve long-term graft function, individualize immunosuppression, and detect early and late complications, recurrence of the underlying disease, and acute gastroenterological conditions.

KEYWORDS: liver transplantation, follow-up care, immunosuppression, graft dysfunction, infection, metabolic syndrome, de novo malignancy

Bevezetés

A májtranszplantáció a végstádiumú krónikus májbetegség, az akut májelégtelenség és válogatott esetekben a hepatocellularis karcinóma definitív kezelési lehetősége. A sebészeti technika, az intenzív terápiás ellátás, az infekciókontroll és az immunszuppresszív kezelés fejlődése jelentősen javította a korai túlélést; az irodalmi adatok alapján

az egyéves túlélés megközelíti a 85-90%-ot, az ötéves túlélés pedig 70-75% körüli (1, 2).

Magyarországon a Semmelweis Egyetem májtranszplantációs programja 1995-ben indult. Azóta az agyhalott donoros, egész máj ortotopikus transzplantációja mellett megjelent a split májátültetés, az élő donoros májátültetés, a kombinált máj-vese transzplantáció és az újabb kombinált szervátültetések. A transzplantáció így nem

csupán életmentő beavatkozás, hanem élethosszig tartó, komplex gondozási folyamat kezdete.

A hosszú távú kimenetelt a grafttal kapcsolatos események mellett egyre nagyobb arányban kardiovaszkuláris betegségek, metabolikus szindróma, vesefunkció-romlás, infekciók és de novo malignitások határozzák meg (1–4). Ezért a májtranszplantált betegek hosszú távú gondozása nem korlátozódhat a transzplantációs centrumra. A háziorvos, a gasztroenterológus, a kardiológus, a nefrológus és egyéb más társszakmák együttműködése döntő jelentőségű. A gondozási modell fő elemeit az 1. ábra foglalja össze.

Jelen közlemény célja a májtranszplantált betegek hosszú távú utógondozásának, a legfontosabb korai és késői szövődményeknek, valamint az akut gasztroenterológiai helyzetek ellátási szempontjainak áttekintése.

A hosszú távú utógondozás alapelvei

A gondozás célja a graftfunkció megőrzése, a morbiditás és a mortalitás csökkentése, valamint a beteg életminőségének javítása. Ennek része a rejekció és az alapbetegség-rekurrencia korai felismerése, az immunuszuppresszív kezelés mellékhatásainak mérséklése, továbbá a nem graft eredetű, késői szövődmények megelőzése.

A kontrollok gyakoriságát a transzplantáció óta eltelt idő, a graftfunkció stabilitása, az immunuszuppresszív kezelés típusa, az alapbetegség, a társbetegségek és az aktuális klinikai állapot határozza meg. Az első három hónapban

szoros, gyakran heti kontroll szükséges, az első évben rendszeres, sok esetben havi ellenőrzés javasolt. Stabil állapotban három-négy havonta, évente pedig komplex kontrollvizsgálat indokolt.

Az éves kontroll nem merülhet ki a rutin laboratóriumi vizsgálatokban. A beteg alapbetegségétől és rizikóprofiljától függően virológiai, szerológiai, képalkotó, tumor-marker- és szűrővizsgálatok is szükségessé válhatnak. A hosszú távú kontroll vizsgálati elemeit az 1. táblázat mutatja be.

A kóros májenzimek értelmezésekor mindig mérlegelni kell az immunuszuppresszív kezelés aluldozírozását vagy toxicitását, a rejekciót, a biliáris vagy vaszkuláris szövődményt, az infekciót, a gyógyszerkárosodást, a steatosist és az alapbetegség rekurrenciáját. A májenzimek önmagukban nem mindig tükrözik pontosan a graft állapotát; tisztázatlan esetben májbiopszia válhat szükségessé. A kivizsgálási algoritmust a 2. ábra szemlélteti.

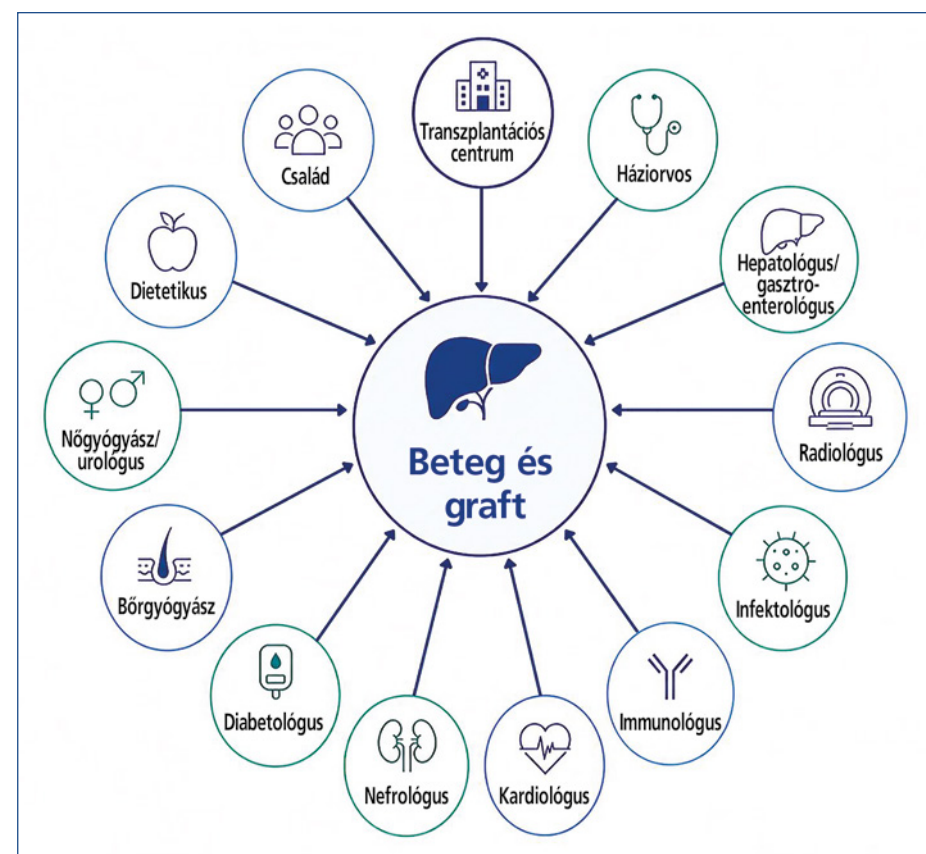
Immunuszuppresszió és adherencia

Az immunuszuppresszió a graftműködés fenntartásának alapja, de egyben számos hosszú távú szövődmény forrása. A calcineurin-inhibitorok nefrotoxicitást, hipertóniát és anyagcsere-elteréseket okozhatnak; a kortikoszteroidoknak diabetogén, hipertenzív, osteoporotikus és testsúlynövelő hatása ismert. Az mTOR-inhibitorok dyslipidaemiával, sebgyógyulási zavarral és proteinúriával társulhatnak, ugyanakkor bizonyos onkológiai rizikó esetén terápiás előnyt jelenthetnek (3, 4).

A kezelés célja az egyensúly fenntartása: az elégtelen immunuszuppresszió rejekcióhoz, graftkárosodáshoz és rekurrenciához vezethet, míg a túlzott immunuszuppresszió növeli az infekciók, a malignitások, a metabolikus eltérések és a gyógyszer-toxicitás kockázatát. A terápia egyénre szabásakor figyelembe kell venni a vesefunkciót, az életkort, az alapbetegséget, a rejekciós anamnézist, a malignitási rizikót, a metabolikus státuszt és a gyógyszer-interakciókat.

Az adherencia hiánya alattomos probléma, és a késői rejekciók egyik fontos oka. Egy hosszabb tünetmentes időszak után jelentkezik, amikor a beteg kevésbé érzi veszélyesnek az immunuszuppresszív gyógyszerek kihagyását, vagy dózisának a módosítását. A gyógyszer-szedési szokások célzott átbeszélése minden kontroll része kell hogy legyen.

1. ábra: A májtranszplantált beteg multidiszciplináris gondozási modellje



1. táblázat: A májtranszplantált beteg hosszú távú kontrolljának vizsgálati elemei

Terület	Ellenőrzés	Cél
Graftfunkció	AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin, INR, albumin	Rejekció, cholestasis, rekurrencia felismerése
Immunuszuppresszió	Gyógyszerezint, mellékhatások, adherencia	Alul- vagy túlimmunuszuppresszió elkerülése
Vaszkuláris szövődmény	Doppler-UH, CT/MR angiográfia szükség szerint	HAT, PVT, VCI-stenosis felismerése
Biliáris szövődmény	UH, MRCP, ERCP/PTD	Stricture, epecsorgás, cholangitis kezelése
Vesefunkció	Kreatinin, eGFR, proteinúria/albuminúria	CNI-nefrotoxicitás, CKD felismerése
Metabolikus rizikó	Vérnyomás, testsúly, HbA _{1c} , lipidprofil	A kardiovaszkuláris rizikó csökkentése
Infekció	Tünetek, tenyésztések, góckeresés, vakcináció	Korai diagnózis és prevenció
Malignitás	Bőrgyógyászat, endoszkópia, életkor szerinti szűrések	De novo daganatok korai felismerése
Csontanyagcsere	D-vitamin, kalcium, DEXA	Osteoporosis megelőzése és kezelése

Rövidítések:

ALP = alkalikus foszfatáz; ALT = alanin-aminotranszferáz; AST = aszpartát-aminotranszferáz; CKD = krónikus vesebetegség; CNI = calcineurin-inhibitor; CT = komputertomográfia; DEXA = kettős energiájú röntgenabszorpciometria; eGFR = becsült glomerulusfiltrációs ráta; ERCP = endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; HAT = arteria hepatica thrombosis; HbA_{1c} = glikált hemoglobin; INR = international normalized ratio; MR = mágneses rezonancia; MRCP = mágneses rezonanciás kolangiopankreatográfia; PTD = perkután transhepaticus drenázs; PVT = vena portae trombózis; UH = ultrahang; VCI = vena cava inferior

Graftdiszfunkció, rejekció és technikai szövődmények

A graftfunkció követése során az AST, az ALT, a GGT, az ALP, a bilirubin, az INR és az albumin szintje mellett az immunuszuppresszív gyógyszerezintek, a vesefunkció és a klinikai tünetek együttes értékelése szükséges. A korai graftdiszfunkció hátterében elsősorban sebésztechnikai, vaszkuláris vagy biliáris szövődmény, primer graftelégtelenség, iszkémiareperfúziós károsodás, akut rejekció vagy szepszis merül fel. A késői eltérések hátterében gyakran krónikus rejekció, a gyógyszer-toxicitás, az alapbetegség rekurrenciája, a steatosis vagy de novo májbetegség áll.

A primer non-function ritka, de életveszélyes állapot, amely sürgős retranszplantációt tehet szükségessé. Az arteria hepatica thrombosis különösen fontos, mert iszkémiás biliáris károsodáshoz, intrahepaticus biliáris léziókhöz és graftvesztéshez vezethet. Az esetek egy részében intervenciós radiológiai vagy sebészti revaszkularizáció megkísérélhető, más esetekben retranszplantáció válhat szükségessé (11, 12).

A portalis vena thrombosis, a vena cava inferior anasztomózisstenosis és a vénás kiáramlási akadály refrakter ascitest, alsó végtagi ödémát, hasi fájdalmat, dyspnoét vagy vesefunkció-romlást okozhat. A diagnózisban Doppler-ultrahang, CT- vagy MR-angiográfia és szükség esetén kavográfia segít. A kezelés intervenciós radiológiai tágitás, stentelés, sebészti rekonstrukció vagy ritkán retranszplantáció lehet (13). Akut sejtes rejekció leggyakrabban az első három hónapban fordul elő, és megfelelő kezeléssel rendszerint uralható. A krónikus, ductopeniás rejekció ritkább, de előrehaladott formában graftvesztést okozhat. Minden kóros májfunkciós eltérés esetén ellenőrizni kell a gyógyszer-szintet és az adherenciát; a diagnózis pontosításához gyakran májbiopszia szükséges.

Biliáris és akut gasztroenterológiai szövődmények

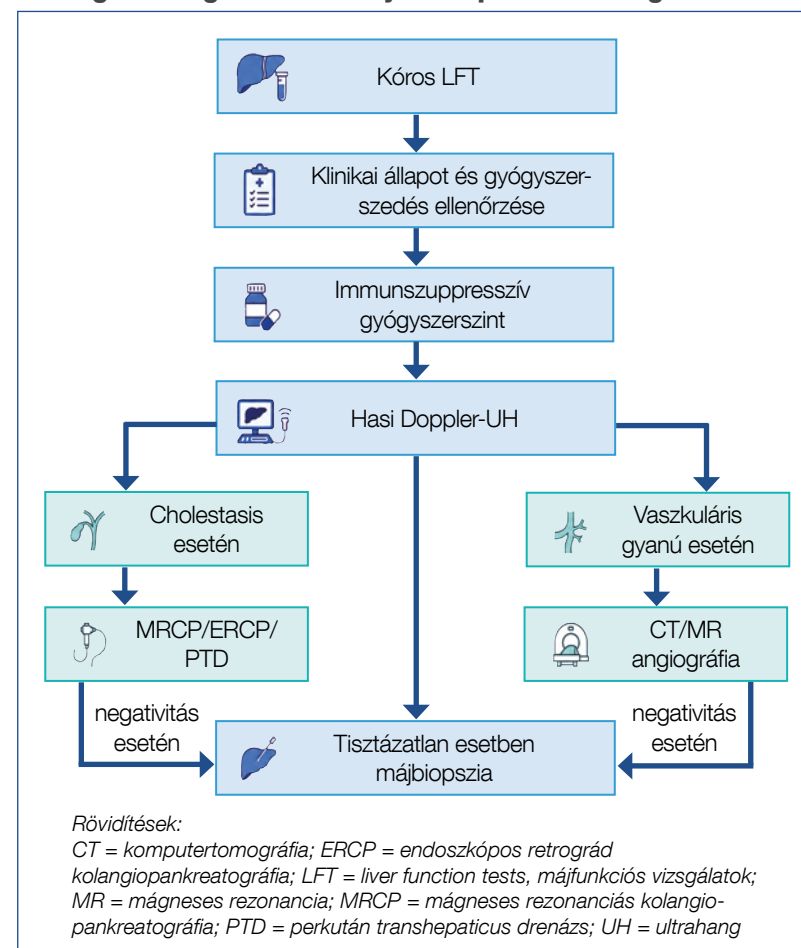
A biliáris szövődmények a májtranszplantáció utáni morbiditás fontos okai. Ide tartozik az epecsorgás, az anasztomózisszűkület, a non anastomoticus strictura, az iszkémiás cholangiopathia, a sludge, a cholangitis és az epeúti obstrukció. A klinikai kép cholestaticus májenzim-emelkedés, icterus, láz, hidegrázás, hasi fájdalom vagy visszatérő cholangitis formájában jelentkezhet.

Az epecsorgás korai szövődmény, amely endoszkópos epeúti stenteléssel, perkután drenázzsal vagy műtéttel kezelhető. Az anasztomózisszűkület kezelése legtöbbször ERCP-vel végzett ballondilatáció és stentelés; biliodigestív anasztomózis vagy nehezített endoszkópos hozzáférés esetén perkután transhepaticus drenázs (PTD) és intervenciós kezelés jöhet szóba (14). Donation after circulatory death (DCD-) donorból származó graftoknál az iszkémiás epeúti károsodás és az intrahepaticus stricturák kockázata nagyobb lehet.

A transzplantált betegek akut gasztroenterológiai panaszainak hátterében nem csak graftspecifikus okokra kell gondolni. Vérzés, infekciós enterocolitis, gyógyszer okozta fekély, pancreatitis, ileus vagy perforáció ugyanúgy előfordulhat, mint nem transzplantált betegeknél, de az immunuszuppresszió miatt a tünetek kevésbé típusosak, a progresszió pedig gyorsabb. A legfontosabb kórképeket és első ellátási lépéseiket a 2. táblázat tartalmazza.

Gasztrointesztinális vérzésnél hemodinamikai stabilizálás után gasztroszkópia, majd szükség esetén kolonoszkópia végzendő. Masszív vagy nem lokalizálható vérzés esetén CT-angiográfia, intervenciós radiológia, kapszulaendo-

2. ábra: Kóros májenzimek (liver function tests, LFT) kivizsgálási algoritmus a májtranszplantált betegnél



szkópia vagy műtét válhat szükségessé. Akut cholangitis vagy obstruktív cholestasis esetén képalkotás és epeúti drenázs, májtályognál tenyésztés, célzott antibiotikum, perkután drenázs, sikertelenség esetén sebészeti megoldás javasolt. A transzplantációs centrum korai bevonása minden akut helyzetben indokolt.

Pneumocystis-profilaxis, a góccok rendezése, a betegoktatás és a vakcináció. Élő, attenuált vakcinák májtranszplantáció után általában kontraindikáltak. Inaktivált influenzaoltás évente, *pneumococcus* elleni oltás, hepatitis A és B, tetanusz/diftéria/pertussis és egyéb indikált oltások az aktuális ajánlások szerint javasoltak (2).

Infekciók és vakcináció

A fertőzőes szövődmények a májtranszplantációt követő morbiditás és mortalitás fő okai. Az első hónapban műtéti, intenzív terápiás, katéterhez, drainhez és sebfertőzéshez társuló nosocomialis infekciók dominálnak. A 2-6. hónapban opportunist fertőzések, CMV, gombás infekciók és immunszuppresszióval összefüggő kórképek kerülnek előtérbe. Később közösségben szerzett légúti, húgyúti, gasztrointesztinális infekciók, cholangitis és biliáris szövődményhez társuló fertőzések gyakoribbak (2, 15).

A transzplantált beteg infekciója sokszor nem klasszikus formában jelentkezik. A láz, leukocytosis vagy kifejezett gyulladásos tünetek hiánya nem zárja ki a súlyos fertőzést, ezért az enyhének tűnő panaszokat is a beteg immunszuppressziós státuszának ismeretében kell értékelni.

Infekciógyanú esetén vér- és vizelettenyésztés, mellkasröntgen, szükséges képalkotó vizsgálat, célzott mintavétel és mikrobiológiai vizsgálat javasolt. A bakteriális fertőzések kórokozói között Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumok egyaránt szerepelnek; súlyos infekció vagy multidrogrézisztens kórokozó gyanúja esetén infektológus és transzplantációs centrum bevonása szükséges (15).

A profilaxis része a perioperatív antibiotikumprofilaxis, indikáció szerint CMV- és

2. táblázat: Gasztroenterológiai betegségek ellátása májtranszplantált betegnél

Kórkép	Lehetséges ok	Első vizsgálat/ellátás
Felső GI vérzés	Fekély, gastritis, anasztomózisvérzés, CMV, daganat	Stabilizálás, gasztroszkópia, szükség esetén CT-angiográfia
Alsó GI vérzés	IBD, polypus, tumor, colitis, infekció	Kolonoszkópia, tenyésztés, CT szükség szerint
Cholestasis	Biliáris strictura, sludge, cholangitis, rejekció	Labor, UH, MRCP, ERCP/PTD
Cholangitis	Biliáris obstrukció, strictura, stent/drain probléma	Antibiotikum, képalkotás, drenázs
Májtályog	Biliáris infekció, vaszkuláris szövődmény, iszkémia	CT, tenyésztés, antibiotikum, perkután drenázs
Akut graftdiszfunkció	HAT, PVT, rejekció, szepszis, gyógyszer-toxicitás	Gyógyszertartalom, Doppler-UH, CT, biopszia szükség szerint

Rövidítések:

CMV = cytomegalovirus; CT = komputertomográfia; ERCP = endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia; GI = gasztrointesztinális; HAT = arteria hepatica trombózis; IBD = inflammatorikus bélbetegség; MRCP = mágneses rezonanciás kolangiopankreatográfia; PTD = perkután transhepaticus drenázs; PVT = vena portae trombózis; UH = ultrahang

Alapbetegség-rekurrencia és speciális betegcsoportok

A májtranszplantáció nem minden esetben jelenti az alapbetegség végleges gyógyulását. HBV és HCV esetén a korszerű antivirális kezelés jelentősen csökkentette a rekurrencia klinikai jelentőségét. Alkoholos májbetegségben a recidiva változó arányú, és szoros addiktológiai, pszichológiai és hepatológiai követést igényel. NAFLD/NASH gyakran kiújulhat, különösen obesitas, diabetes, dyslipidaemia és metabolikus szindróma fennállásakor (3, 5). A rekurrencia főbb szempontjait a 3. táblázat összegzi. Autoimmun májbetegségekben – autoimmun hepatitisben (AIH), primer biliaris cholangitisben (PBC) és primer szklerotizáló cholangitisben (PSC) – a rekurrencia klinikailag jelentős lehet. AIH-ben az autoantitestek és IgG-értékek poszttranszplantációs környezetben kevésbé specifikusak, ezért a diagnózisban a májbiopszia kiemelt szerepű. A rekurrens autoimmun hepatitis elkülönítendő a T-sejt-mediált és a plazmasejtgazdag rejekciótól. Szakértői álláspont szerint egyes AIH miatt transzplantált betegeknél megfontolható a tartós kis dózisu szteroidkezelés (6). PBC-ben a preventív ursodeoxycholsav-kezelés (10-15 mg/ttkg/nap) csökkentheti a rekurrencia, a graftvesztés és a halálozás kockázatát (7). PSC-ben specifikus, bizonyított rekurrenciellenes gyógyszeres kezelés nincs; a gondozásban a cholangitis, a biliáris szövődmények és az inflammatorikus bélbetegség (IBD) aktivitásának kontrollja kulcsfontosságú.

PSC és IBD között szoros kapcsolat áll fenn. Aktív IBD szerepet játszhat a rekurrens PSC kialakulásában májtranszplantáció után, bár a colectomia rekurrenciakockázatot csökkentő szerepe nem egyértelmű (16). Szubtotális vagy totális colectomia mérlegelhető reszekábilis vastagbélrák, dysplasia, fulmináns colitis, terápiarezisztens aktív colitis, illetve egyes esetekben progrediáló májbetegség vagy rekurrenciakockázat esetén. Májtranszplantáció után az IBD kezelése alapvetően a szokásos elvekhez igazodik, de figyelembe kell venni az immunszuppressziót,

az infekciós rizikót és a gyógyszer-interakciókat. PSC-IBD-ben a kolorektális karcinóma kockázata magasabb, ezért rendszeres, sok ajánlás szerint éves kolonoszkópos surveillance indokolt (16).

Hepatocellularis karcinóma (HCC) miatt végzett transzplantáció után onkológiai surveillance szükséges. A HCC-rekurrencia leggyakrabban az első két évben jelentkezik, és rossz prognózissal járhat; ezért rizikóalapú képalkotó és tumormarker-követés javasolt.

Nem graftfüggő késői szövődmények

A metabolikus szindróma a májtranszplantált betegek egyik leggyakoribb késői problémája. A hipertónia, a diabetes mellitus, a dyslipidaemia, az obesitas és a vesekárosodás együttesen jelentősen növeli a kardiovaszkuláris rizikót. A háttérben pretranszplantációs rizikófaktorok, poszttranszplantációs testsúlynövekedés, életmódváltozás és immunszuppresszív gyógyszerek mellékhatásai állnak fenn (3, 4).

A poszttranszplantációs diabetesz lehet korábban fennálló diabetesz folytatódása vagy újonnan kialakuló kórkép. Kockázatát növeli az idősebb életkor, az obesitas, a családi anamnézis, a hepatitis C, a kortikoszteroid-kezelés és a tacrolimus alkalmazása. A kezelés alapja az életmód-terápia, a testsúlykontroll, a fizikai aktivitás, a diéta, valamint szükség esetén az antidiabetikus kezelés. A terápiaválasztásnál a graft- és vesefunkciót, a gyógyszer-interakciókat és a hypoglykaemia-kockázatot is figyelembe kell venni (3).

A dyslipidaemia gyakori, különösen kortikoszteroid, cyclosporin vagy mTOR-inhibitor alkalmazása mellett. A statinterápia a kardiovaszkuláris prevenció fontos része, de calcineurin-inhibitor mellett fokozottan figyelni kell az interakciókra és az izomtoxicitásra (4). A testsúlycsökkentés célja nem pusztán a BMI csökkentése, hanem az izomtömeg és a funkcionális állapot megőrzése, valamint a diabetesz, a hipertónia, a dyslipidaemia és a graftsteatosis rizikójának mérséklése (5).

A krónikus vesekárosodás kialakulásában preexisztens vesebetegség, perioperatív akut vesekárosodás, diabé-

3. táblázat: Alapbetegség-rekurrencia májtranszplantáció után

Alapbetegség	Gondozási/diagnosztikai szempont
Autoimmun hepatitis (AIH)	Májenzimek, IgG, autoantitestek, biopszia; kis dózisu szteroid mérlegelése
Primer biliáris cholangitis (PBC)	UDCA-prevenció, cholestaticus enzimek követése
Primer szklerotizáló cholangitis (PSC)	Cholangitis, IBD, biliáris eltérések monitorozása
PSC-IBD	IBD-aktivitás kontrollja, rendszeres kolonoszkópia
NAFLD/NASH	Testsúly, diabetesz, lipidprofil, graftsteatosis követése
Alkoholos májbetegség	Absztinencia, addiktológiai és pszichés támogatás
HBV/HCV	Antivirális kezelés/profilaxis, virológiai kontroll
HCC	Képalkotó és tumormarker-alapú surveillance

Rövidítések:

AIH = autoimmun hepatitis; HBV = hepatitis B-vírus; HCC = hepatocellularis karcinóma; HCV = hepatitis C-vírus; IBD = inflammatorikus bélbetegség; NAFLD = nem alkoholos zsírmáj betegség; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; PBC = primer biliáris cholangitis; PSC = primer szklerotizáló cholangitis; UDCA = ursodeoxycholsav

teszt, hipertónia és calcineurin-inhibitor okozta nefrotoxicitás szerepelhet. A gondozás része a kreatinin, az eGFR, a proteinúria/albuminúria és a vérnyomás rendszeres ellenőrzése. Progresszív romlás esetén nefrológiai konzílium és az immunuszuppresszió módosításának mérlegelése szükséges.

Osteopenia és osteoporosis különösen cholestaticus májbetegség, kortikoszteroid-expozíció, D-vitamin-hiány, hypogonadismus vagy immobilizáció esetén gyakori. D-vitamin- és kalciumstátusz ellenőrzése, DEXA-vizsgálat, fizikai aktivitás és szükség esetén osteoporosis-ellenes kezelés javasolt. Minden új gyógyszer bevezetésekor ellenőrizni kell az immunuszuppresszív szerekkel való interakciókat, különösen antibiotikumok, antimotikumok, antivirális szerek, antiepileptikumok, statinok, antikoagulánsok és kardiovaszkuláris gyógyszerek esetén.

A de novo malignitások a késői mortalitás meghatározó okai. A kockázat hátterében tartós immunuszuppresszió, onkogén vírusok, dohányzás, alkohol, életkor, alapbetegség és premalignus állapotok állnak (8). A leggyakoribbak közé tartoznak a bőrdaganatok, a post-transplant lymphoproliferatív betegségek, a kolorektális karcinóma, a tüdődaganat, a fej-nyaki tumorok és egyes urogenitális daganatok. A bőrgyógyászati szűrés, a fényvédelem, a dohányzástól való leszoktatás, az alkoholabstinencia és az életkor szerinti szűrések követése kiemelt jelentőségű (8).

Terhesség májtranszplantáció után

Sikeres májtranszplantáció után a fertilitás helyreállhat, ezért a fogamzásgátlásról és a terhességtervezésről már a gondozás során beszélni kell. Terhesség stabil graftfunkció és megfelelően beállított immunuszuppresszió mellett lehetséges, de nagy rizikójú terhességnek tekintendő, és multidiszciplináris követést igényel.

A szisztematikus áttekintések alapján az élveszületési arány kedvező, ugyanakkor gyakoribb a terhességi hiper-

tónia, a preeclampsia, a gesztációs diabétesz, a császármetszés és a koraszülés (9). A terhesség előtt gyógyszeres áttekintés szükséges, különösen mycophenolat mofetil alkalmazása esetén, amely teratogén hatása miatt terhességben kontraindikált.

Következtetések

A májtranszplantált beteg hosszú távú gondozása nem szűkíthető le a májfunkciós értékek és az immunuszuppresszív gyógyszer szintek ellenőrzésére. A túlélést és az életminőséget egyaránt befolyásolja a kardiovaszkuláris, metabolikus, renális, infekciós és daganatos szövődmények korai felismerése. A mindennapi gyakorlatban ezért a strukturált, multidiszciplináris gondozás és a transzplantációs centrummal való kapcsolatfelvétel és egyeztetés jelenti a biztonságos betegellátás alapját.

Etikai nyilatkozat

A közlemény áttekintő, összefoglaló jellegű, betegazonosításra alkalmas adatot, prospektív humán vizsgálati eredményt vagy részletes esetismertetést nem tartalmaz, ezért etikai engedély nem szükséges.

Érdekltségi nyilatkozat

A szerző kijelenti, hogy a közlemény megírásával kapcsolatban összeférhetetlenség nem áll fenn.

Finanszírozás

A közlemény elkészítése külön finanszírozásban nem részesült.

Szerzői hozzájárulás

A kézirat elkészítésében egy szerző vett részt. A szerző felelős a szakirodalom áttekintéséért, a kézirat megírásáért és a végleges változat jóváhagyásáért.

Irodalom

1. Neuberger J. Long-term Care of the Adult Liver Transplant Recipient. *J Clin Exp Hepatol* 2022; 12(6): 1547–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.03.012>
2. Toniutto P, Germani G, Ferrarese A, et al. An Essential Guide for Managing Post-Liver Transplant Patients: What Primary Care Physicians Should Know. *Am J Med* 2022; 135(2): 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.08.005>
3. Becchetti C, Dirchwolf M, Banz V, Dufour JF. Medical management of metabolic and cardiovascular complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2020; 26(18): 2138–2154. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i18.2138>
4. Iannuzzo G, Cuomo G, Di Lorenzo A, et al. Dyslipidemia in Transplant Patients: Which Therapy? *J Clin Med* 2022; 11(14): 4080. <https://doi.org/10.3390/jcm11144080>
5. Brandman D. Obesity Management of Liver Transplant Waitlist Candidates and Recipients. *Clin Liver Dis* 2021; 25(1): 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.08.001>
6. Montano-Loza AJ, Corpechot C, Burra P, et al. Recurrence of autoimmune liver diseases after liver transplantation: Review and expert opinion statement. *Liver Transpl* 2025; 31(3): 369–383. <https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000419>
7. Corpechot C, Chazouillères O, Belnou P, et al. Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2020; 73(3): 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.043>
8. Colmenero J, Tabrizian P, Bhargui P, et al. De Novo Malignancy After

- Liver Transplantation: Risk Assessment, Prevention, and Management-Guidelines From the ILTS-SETH Consensus Conference. *Transplantation* 2022; 106(1): e30–e45. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003998>
9. Marson EJ, Kamarajah SK, Dyson JK, White SA. Pregnancy outcomes in women with liver transplants: systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2020; 22(8): 1102–1111. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.05.001>
10. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64(2): 433–485. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>
11. Rull R, García Valdecasas JC, Grande L, et al. Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2001; 14(3): 129–134. <https://doi.org/10.1007/s001470100320>
12. Mourad MM, Lioussis C, Gunson BK, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20(6): 713–723. <https://doi.org/10.1002/lt.23874>
13. Lee JM, Ko GY, Sung KB, et al. Long-term efficacy of stent placement for treating inferior vena cava stenosis following liver transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16(4): 513–519. <https://doi.org/10.1002/lt.22027>
14. Londono MC, Balderrama D, Cárdenas A. Management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: the role of endoscopy. *World J Gastroenterol* 2008; 14(4): 493–497. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.493>
15. Guo J, Wang Y, Ma J, et al. Post-liver transplantation bacterial infection: current status, prevention and treatment. *Front Cell Infect Microbiol* 2025; 15: 1698937. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1698937>
16. ESOT Guidelines Taskforce. Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) With or Without Inflammatory Bowel Disease (IBD) – A European Society of Organ Transplantation (ESOT) Consensus Statement. *Transpl Int* 2023; 36: 11729. <https://doi.org/10.3389/ti.2023.11729>

Az incidencián túl: a nemi különbségek változása és a hasnyálmirigy rák növekvő népegészségügyi terhe Magyarországon

Mohácsi Gábor¹, Czákó Bálint¹, Gieszinger Gábor dr.¹, Tajti Máté dr.¹, Terzin Viktória dr.¹, Illés Dóra dr.¹, Kenessey István dr.², Dank Magdolna dr.², Czákó László dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Centrum, Szeged

²Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Correspondence: czako.laszlo@med.u-szeged.hu

A hasnyálmirigy rák világszerte az egyik legnagyobb halálozással járó daganatos megbetegedés, amelynek incidenciája folyamatosan emelkedik, miközben a terápiás lehetőségek fejlődése korlátozott. Jelen vizsgálat célja a hasnyálmirigy rák magyarországi epidemiológiai trendjeinek elemzése volt 2001 és 2022 között, különös tekintettel az incidenciára, a mortalitásra, valamint a nemi és életkori megoszlásra. Országos, regiszteralapú adatok felhasználásával elemeztük a nyers incidenciát és mortalitási rátákat, az éves százalékos változást (APC), a standardizált incidenciát (SIR) és mortalitási hányadost (SMR), valamint a mortalitás/incidencia arányt (MIR). A hasnyálmirigy rák incidenciája 15,9-ről 27,7 esetre emelkedett 100 000 lakosra vetítve, ami 74,1%-os növekedést jelentett (APC: +2,55%; $p < 0,001$). Az emelkedés nőkben kifejezettebb volt (APC: +3,19%), mint férfiakban (+1,56%), és 2022-re a női incidenciát meghaladta a férfiakét. A mortalitás 15,3-ről 21,9/100 000-re nőtt (+42,8%), miközben a MIR 0,96-ről 0,79-ra csökkent. Az 50 éves vagy idősebb betegek aránya 89,4%-ról 94,3%-ra emelkedett ($p < 0,001$). Eredményeink szerint a hasnyálmirigy rák népegészségügyi terhe Magyarországon tovább növekszik; a nőket érintő gyorsabb emelkedés és az idősebb korcsoport dominanciája célzott megelőzési, korai felismerési és kutatási stratégiákat indokol.

KULCSSZAVAK: hasnyálmirigy rák, epidemiológia, incidencia, mortalitás, nemi különbségek, életkori megoszlás

Beyond incidence: changing sex dynamics and the expanding population burden of pancreatic cancer in Hungary

Pancreatic cancer (PC) remains one of the most lethal malignancies worldwide, with rising incidence and limited therapeutic progress. This study evaluated long-term epidemiological trends of pancreatic cancer in Hungary between 2001 and 2022, focusing on incidence, mortality, and sex- and age-specific distributions. Nationwide registry data were used to assess crude incidence and mortality rates, annual percentage change (APC), standardized incidence and mortality ratios (SIR and SMR), and the mortality-to-incidence ratio (MIR). Incidence increased from 15.9 to 27.7 cases per 100,000 population (+74.1%; APC: +2.55%; $p < 0.001$). The increase was more pronounced among women (APC: +3.19%) than among men (+1.56%), and female incidence exceeded male incidence by 2022. Mortality increased from 15.3 to 21.9 per 100,000 (+42.8%), while MIR declined from 0.96 to 0.79. The proportion of patients aged 50 years or older increased from 89.4% to 94.3% ($p < 0.001$). These findings demonstrate a growing population burden of pancreatic cancer in Hungary; the faster increase among women and the predominance of older patients support targeted prevention, earlier detection, and further research.

KEYWORDS: pancreatic cancer, epidemiology, incidence, mortality, sex differences, age distribution

Bevezetés

A hasnyálmirigy rák (pancreas carcinoma, PC) az egyik legrosszabb prognózisú emésztőrendszeri malignus daganat, amely a GLOBOCAN becslései alapján világszerte a hatodik leggyakoribb daganatos halálok, az összes daganatos halálozás mintegy 7-8%-áért felelős (1). Az utóbbi két évtizedben a PC globális incidenciája évi 0,6-1,1%-os emelkedést mutatott, ami részben a diagnosztikai módszerek fejlődésének, részben pedig a társadalmi és gazdasági tényezők, életmódbeli kockázati faktorok (pl. elhízás, dohányzás, diabetes mellitus, krónikus pancreatitis) prevalenciája emelkedésének tudható be (2-4). Az Amerikai Egyesült Államok Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) adatbázisának elemzése alapján a hasnyálmirigy rák előfordulása az elmúlt két évtizedben növekvő tendenciát mutat (5). GLOBOCAN-adatok alapján a hasnyálmirigy rák incidenciája a magas jövedelmű régiókban – különösen Európában és Észak-Amerikában – a legmagasabb, és emelkedő tendenciát mutat (6).

A növekvő incidencia mellett a mortalitás érdemi csökkenése nem következett be, ami elsősorban a betegség késői felismerésével és a hatékony terápiás lehetőségek korlátozottságával magyarázható. A betegek többségét előrehaladott stádiumban ismerik fel, és kuratív sebészeti reszekcióra csak 15-20%-uk alkalmas (7); a szisztémás kezelések fejlődése ellenére a hosszú távú eredmények továbbra is kedvezőtlenek (8). A közép- és kelet-európai régióban, így Magyarországon is magas az incidencia, amiben az életmódbeli kockázati tényezők is szerepet játszhatnak (9; <https://gco.iarc.who.int/en>). A Nemzeti Rákregiszter adatai alapján az évente diagnosztizált új hazai esetek száma a nemzetközi trendekkel összhangban növekszik (10). Mindazonáltal a hosszú távú epidemiológiai változások részletes vizsgálata további információt adhat a PC népegészségügyi terhének alakulásáról és a beavatkozási pontokról.

Emiatt jelen tanulmány célja a PC magyarországi epidemiológiai trendjeinek vizsgálata volt.

Módszerek

Vizsgált populáció, adatgyűjtés

Retrospektív, obszervációs vizsgálatunk során az Országos Onkológiai Intézet Nemzeti Rákregiszter adatbázisából 2001. január elseje és 2022. december vége között hasnyálmirigy rákkal diagnosztizált betegek adatainak bevonását végeztük (<https://stat.nrr.hu/>).

A proporcionális incidenciát és mortalitásmutatókat a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai alapján számítottuk ki (<https://www.ksh.hu/ksh-evkonyvek>). A népesség tápláltsági állapotának változását szintén a KSH adatbázisa alapján közzétettük (https://www.ksh.hu/stadat_files/eg/hu/eg0039.html).

A Nemzeti Rákregiszter a PC 2001–2022 közötti incidenciájára és mortalitására, valamint az esetek nemi és életkori megoszlására vonatkozó adatokat bocsátotta rendelkezésünkre.

Számított epidemiológiai mutatók

A vizsgálat során kiszámítottuk a nyers incidenciát és mortalitási mutatókat 100 000 lakosra. Az időbeli változás jellemzésére abszolút és relatív változást (%), továbbá az éves százalékos változást (annual percent change, APC) határoztuk meg. Vizsgáltuk a nemek közötti arányt (férfi/nő), valamint a mortalitás/incidencia arányt is. A standardizált incidenciahányados (standardized incidence ratio, SIR) a megfigyelt és a referenciapopuláció alapján várható esetszám hányadosa. Meghatároztuk továbbá a proporcionális incidenciát, vagyis a PC új eseteinek az összes új rosszindulatú daganatos esethez viszonyított százalékos arányát.

A standardizált mortalitási hányados (standardized mortality ratio, SMR) a megfigyelt és a várható halálozások arányát írja le. Az SMR segítségével értékelhető, hogy egy adott betegcsoportban a halálozás mértéke hogyan viszonyul a referenciapopulációban észlelhető értékhez képest.

A mortalitás/incidencia arány (mortality-to-incidence ratio, MIR) az adott időszakban mért nyers mortalitási és incidenciaráták hányadosa, amely indirekt módon a túlélés populációs szintű becslésére szolgál. Magas MIR-érték rosszabb túlélést jelezhet.

A proporcionális incidencia a PC új eseteinek arányát fejezi ki az összes daganatos betegség új eseteihez viszonyítva egy adott időszakban. Ez a mutató a betegségek relatív megoszlásának leírására alkalmas. A proporcionális mortalitás azt mutatja meg, hogy az összes haláleset hány százalékaért felelős a PC egy meghatározott időszakban. Az életkori megoszlást a rendelkezésre álló 0–19, 20–44, 45–49 és ≥ 50 éves kategóriákban, a teljes populációban és nemenként írtuk le. Az arányokat az adott év és nem összes PC-esetéhez viszonyítottuk.

Statisztikai módszerek

Az incidenciát és mortalitási rátákat összehasonlítása Poisson-eloszlás feltételezésével történt, a két ráta közötti különbséget Z-próbával vizsgáltuk. A 2001. és 2022. évi életkori megoszlást Pearson-féle χ^2 -próbával hasonlítottuk össze. A kis fiatalori esetszámok miatt a próbában az életkort < 50 és ≥ 50 éves kategóriára vontuk össze; az elemzést a teljes populációban és nemenként is elvégeztük. A statisztikai elemzések során a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. Az elemzések az IBM SPSS Statistics programmal, az adatok előkészítése és rendszerezése a Microsoft Office 365 Excel programban történt.

Eredmények

Az incidenciadatok jellemzése

2001-ben a PC nyers incidenciája 15,9/100 000 fő volt, amely 2022-re 27,7/100 000 főre emelkedett, ami 74,1%-os növekedést jelentett (1. táblázat, 1. ábra). Az esetszámokból számított átlagos évi növekedés +2,49%/év volt. A vizsgálat kezdetén az incidencia férfidominanciát mutatott (17,27 vs. 14,66/100 000 fő).

2022-re a hasnyálmirigy rák incidenciája a nőknél már meghaladta a férfiakét (29,01 vs. 26,31/100 000 fő;

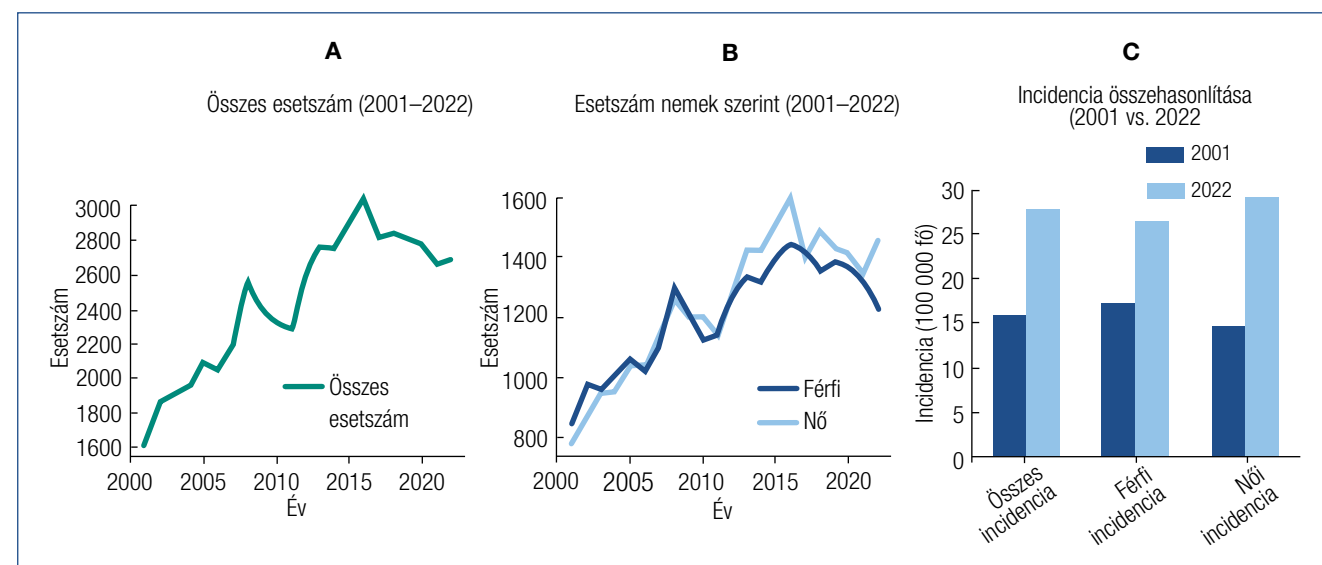
1. táblázat: A pancreasrák 100 000 főre vonatkozó incidenciamutatói

Mutató	2001	2022	Változás (%)
Összes incidencia	15,91	27,7	+74,10%
Férfi incidencia	17,27	26,31	+52,40%
Női incidencia	14,66	29,01	+97,90%
Nemi arány (F/N)	1,09	0,84	-22,9%
Proporcionális incidencia	2,65	3,78	+42,60%

2. táblázat: A pancreaskarcinóma 2022. évi magyarországi nyers incidenciájának és mortalitásának összevetése a GLOBOCAN értékeivel

GLOBOCAN-alapú nyers incidencia	A Magyarországra becsült GLOBOCAN-incidencia
6,5/100 000	25,2/100 000
GLOBOCAN-alapú nyers mortalitás	A Magyarországra becsült GLOBOCAN-mortalitás
5,9/100 000	23,8/100 000

1. ábra: A) Az összes esetszám alakulása 2001 és 2022 között. B) Az összes esetszám nemek szerinti lebontása 2001 és 2022 között. C) Az incidenciáértékek összehasonlítása 2001 és 2022, illetve férfiak és nők között.



$Z=2,53$; $p=0,0115$), ami a nemi arány jelentős eltolódását tükrözi (1,09 [2001] vs. 0,84 [2022]). Ez a változás összhangban áll az éves növekedési ütemekkel is, mivel az incidencia emelkedése a vizsgált időszakban a nőknél gyorsabb volt (APC: 3,19%/év), mint a férfiaknál (1,56%/év).

Az átlagos éves százalékos növekedés (APC) 2,55% volt (95% CI: 2,41–2,69; $p<0,001$) a 2001–2022 közötti időszakban, tehát minden évben átlagosan több mint 2,5%-kal nőtt az újonnan diagnosztizált esetek száma. Az eredmények jól korrelálnak a korábbi leíró statisztikai számításokkal (2,49%/év), emellett a regressziós modell valóban szignifikánsan megerősíti a növekedési trendet. A pancreasdaganatok proporcionális incidenciája 2001 és 2016 között 2,65%-ról 3,87%-ra nőtt (relatív növekedés: $\approx 46\%$; átlagos éves növekedés: $\approx 2,6\%/év$), majd 2020-ban 4,18%-os csúcsot ért el. Ez azt jelenti, hogy a pancreasdaganatok aránya az összes rosszindulatú daganaton belül emelkedett (1. táblázat). Az összes rosszindulatú daganat esetszáma 2001 és 2022 között 86 833-ról 94 699-re nőtt (+9,1%; <https://stat.nrr.hu/>).

A mortalitási adatok elemzése

2001-ben a nyers mortalitási ráta 15,3/100 000 fő volt, amely 2022-re 21,85/100 000 főre emelkedett (+43%) (3. táblázat, 2. ábra). A férfiak mortalitási rátája a vizsgált időszak elején magasabb volt, mint a nőké (15,94 vs. 14,72/100 000 fő), 2022-re azonban a női mortalitás 22,15/100 000 főre nőtt, és szignifikánsan meghaladta a férfiakét (21,54/100 000 fő; $Z=2,1$; $p<0,05$).

Az évenkénti növekedési ütem (APC) is ezt támasztja alá: a férfiaknál 1,19%-os, míg a nőknél 1,82%-os éves emelkedés látható. Ennek következtében a nemek közötti arány a halálozás tekintetében azonos értékről (1,0), 0,9-re csökkent 2022-re, jelezve a nők körében való gyakoribb előfordulást. A WHO által számolt globális átlag szerinti standardizált mortalitás 4,5/100 000 fő, amely a magyar népesség 2022-es adatai alapján 436 halálesetet jelentene. Ezzel szemben Magyarországon ugyanebben az évben 2117 halálesetet regisztráltak, ami a várthoz képest közel ötszörös többletet jelentett (SMR = 4,86; 95% CI: 4,65–5,10; $p<0,001$). A MIR 2001 és 2022 között 0,96-ról 0,79-ra csökkent (3. táblázat). Bár ez összeegyeztethető mérsékelt

3. táblázat: A különböző mortalitási mutatók értékei

Mutató	2001	2022	Változás
Összes mortalitás	15,3	21,85	42,80%
Férfi mortalitás	15,94	21,54	35,10%
Női mortalitás	14,72	22,15	51%
Nemi arány (F/N)	1	0,9	-10,0%
MIR	0,9618	0,7885	-18,0%

populációs túlélésjavulással, a MIR közvetett mutató, és az incidencia gyorsabb emelkedése önmagában is csökkentheti az értékét.

A pancreaskarcinóma proporcionális mortalitása 2001 és 2022 között 4,69%-ról 6,95%-ra emelkedett, ami közel 50%-os relatív növekedést jelent az összes daganatos halálozáson belül.

Életkori megoszlás

A PC-esetek döntő többsége mindkét vizsgált évben az 50 éves vagy idősebb korcsoportba tartozott. E csoport aránya a teljes populációban 89,4%-ról 94,3%-ra emelkedett; az abszolút esetszám 1451-ről 2533-ra nőtt. Az 50 éves vagy idősebb betegek aránya férfiakban 86,4%-ról 93,1%-ra, nőkben 92,7%-ról 95,4%-ra változott (4. táblázat).

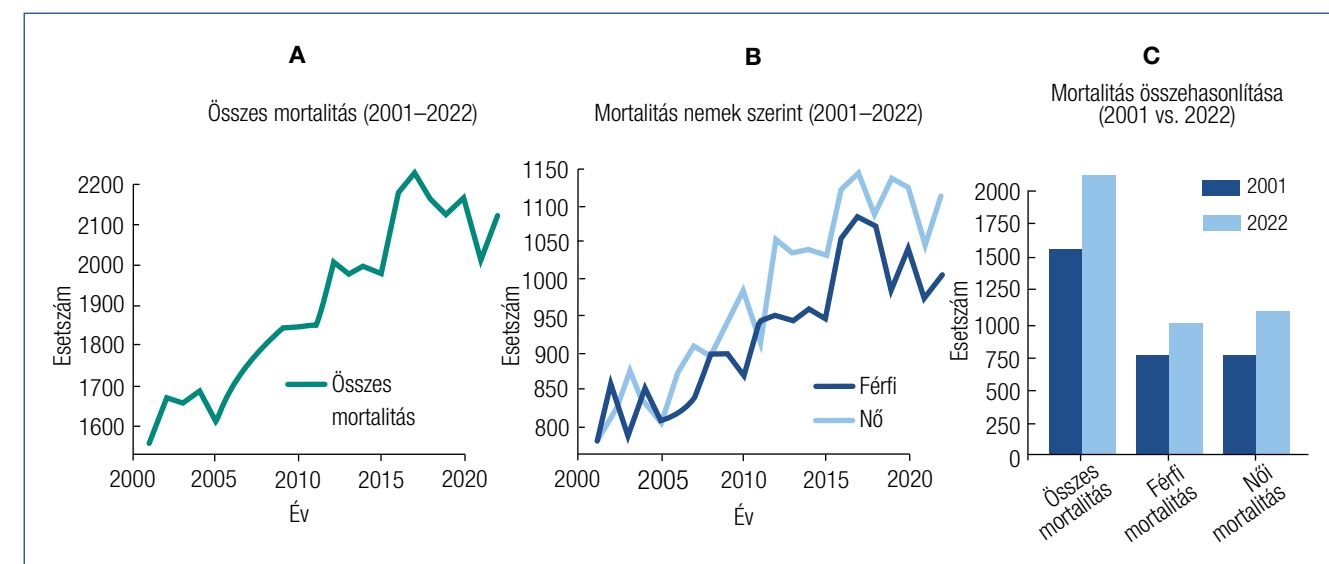
A <50 és ≥ 50 éves kategóriák 2001. és 2022. évi megoszlása a teljes populációban ($\chi^2=35,44$; $p<0,001$), férfiakban ($\chi^2=25,59$; $p<0,001$) és nőkben ($\chi^2=7,24$; $p=0,007$) is szignifikánsan különbözött.

Diszkusszió

A fő eredmények és nemzetközi összevetés

Országos regiszteralapú vizsgálatunkban 2001 és 2022 között a PC nyers incidenciája 74,1%-kal, nyers mortalitása 42,8%-kal emelkedett. A növekedés a nők körében gyorsabb volt, és 2022-re mind az incidencia, mind a mortalitás nyers rátája meghaladta a férfiakét. Eközben a MIR

2. ábra: A) Az öszmortalitás alakulása 2001 és 2022 között. B) Az összes mortalitás nemek szerinti lebontása 2001 és 2022 között. C) A mortalitásértékek összehasonlítása 2001 és 2022, illetve férfiak és nők között.



4. táblázat: A hasnyálmirigyrákos esetek életkori megoszlása a teljes populációban és nemenként, 2001-ben és 2022-ben

Populáció	Év	0–19 év, n (%)	20–44 év, n (%)	45–49 év, n (%)	≥ 50 év, n (%)
Összes	2001	0 (0,0)	82 (5,1)	90 (5,5)	1451 (89,4)
Összes	2022	4 (0,1)	70 (2,6)	78 (2,9)	2533 (94,3)
Férfi	2001	0 (0,0)	52 (6,1)	63 (7,4)	731 (86,4)
Férfi	2022	2 (0,2)	38 (3,1)	45 (3,7)	1143 (93,1)
Nő	2001	0 (0,0)	30 (3,9)	27 (3,5)	720 (92,7)
Nő	2022	2 (0,1)	32 (2,2)	33 (2,3)	1390 (95,4)

Megjegyzés: az arányok az adott populáció és év összes hasnyálmirigyrákos esetéhez viszonyított százalékos megoszlást mutatják; a kerekítés miatt az összeg kismértékben eltérhet 100%-tól.

0,96-ről 0,79-ra csökkent, az 50 éves vagy idősebb betegek aránya pedig 89,4%-ról 94,3%-ra nőtt.

A magyarországi incidenciát +2,55%-os éves növekedése leíró értelemben gyorsabb a nemzetközi összefoglalókban gyakran közölt 0,6-1,1%-os éves globális emelkedésnél (2–4). Egy több országra kiterjedő joint-pointelemzés általános emelkedő mintázatot talált, de jelentős ország- és nem specifikus heterogenitással; a leggyorsabb női incidenciameelkedés évi 3,7-3,9% volt (26). A hazai növekedés ezért a tipikus globális ütemnél gyorsabbnak tűnik, de nem éri el a leggyorsabban növekvő országokban leírt értékeket. A közvetlen számszerű összehasonlítást korlátozza, hogy a hazai APC nyers adatokon alapul, míg a nemzetközi elemzések többsége életkor szerint standardizált rátákat, eltérő időszakokat és adatforrásokat használ.

A kedvezőtlen hazai trend háttere valószínűleg multifaktoriális. A dohányzás, az obesitas, a diabetes mellitus, valamint az akut és krónikus pancreatitis a PC ismert kockázati tényezői (11, 12). Magyarországon a 2-es típusú diabetesz prevalenciája 2001 és 2014 között 4,2%-ról 6,4%-ra emelkedett, és az esetszámok 2015–2019 között tovább növekedtek (13, 14). Az idősebb betegek arányának és abszolút számának növekedése összhangban áll a populáció öregedésének lehetséges szerepével (15), ugyanakkor az eseten belüli életkori megoszlás önmagában nem azonos az életkor-specifikus incidenciaváltozásával.

A női nyers incidenciát és mortalitást gyorsabb emelkedése nemzetközi összevetésben sem példa nélküli, bár a nem specifikus trendek országonként jelentősen eltérnek (26). Lehetséges magyarázat a női dohányzás később jelentkező kohorszhatása (18), az obesitas és a metabolikus betegségek gyakoribbá válása (19), valamint a nők hosszabb várható élettartama. Mivel elemzésünk nyers, nem életkor szerint standardizált rátákra épül, a megfigyelt különbségből nem dönthető el, hogy annak mekkora része tulajdonítható a nemek eltérő korstruktúrájának, a kockázati tényezőknek vagy biológiai sajátosságoknak.

A MIR csökkenése összhangban lehet a diagnosztika, a kombinált kemoterápiák és a támogató kezelés fejlődésével (20), de a MIR nem közvetlen túlélési mutató, és az incidenciát gyorsabb növekedése önmagában is csökkentheti. A proporcionális mortalitás emelkedése ugyanakkor

azt jelzi, hogy a PC relatív súlya az összes daganatos halálozáson belül növekszik, ami összhangban áll a nemzetközi előrejelzésekkel (21). Hazai összehasonlítási alapot elsősorban intézményi és prospektív adatgyűjtések biztosítanak (24), míg más közép-európai országokban is emelkedő incidenciát és mortalitási trendeket írtak le (25).

Limitációk és erősségek

A vizsgálat legfontosabb erőssége a teljes országra kiterjedő rákregiszter használata, a 22 éves megfigyelési idő, valamint az incidenciát és a mortalitást egységes, nemenkénti és életkori elemzése. A nagy esetszám lehetővé tette a hosszú távú trendek és a nemek közötti változások kimutatását.

A retrospektív vizsgálati terv miatt ok-okozati következtetés nem vonható le, és nem álltak rendelkezésre egyéni szintű adatok a kockázati tényezőkről, kezelésről vagy túlélésről. A közölt incidenciát és mortalitási ráták nyers mutatók, ezért az időbeli és nemek közötti összehasonlítást a populáció korstruktúrájának változása torzíthatja. Az életkori adatok széles, különösen a ≥ 50 éves kategóriában összevont csoportokban álltak rendelkezésre, emiatt csak az esetek megoszlását elemeztük. A regisztrációs és kódolási gyakorlat időbeli változásai további torzítást okozhatnak (22, 23).

Klinikai és kutatási implikációk

A növekvő betegségteher indokolja a módosítható kockázati tényezők – különösen a dohányzás, az obesitas és a diabetesz – visszaszorítását, a PC-re utaló tünetekkel jelentkező betegek gyors kivizsgálását, valamint a magas kockázatú csoportok azonosítását és szervezett követését (11, 12). A női és idősebb populációban megfigyelt trendekre a kapacitástervezés és a tájékoztatás során is figyelmet kell fordítani.

Következtetések

Magyarországon 2001 és 2022 között a hasnyálmirigyrák nyers incidenciája 74,1%-kal, mortalitása 42,8%-kal emelkedett, a növekedés a nők körében gyorsabb volt, és az esetek egyre nagyobb hányada az 50 éves vagy idősebb korcsoportba tartozott. A 2,55%-os hazai éves incidenciameelkedés a globális ütemnél gyorsabb. Az eredmények a megelőzés, a korai felismerés és az életkor szerint standardizált, klinikai adatokkal összekapcsolt országos kutatások erősítését indokolják.

Irodalom

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(3): 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(44): 9694–9705. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i44.9694>
- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2018; 24(43): 4846–4861. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
- Lippi G, Mattiuzzi C. The global burden of pancreatic cancer. *Arch Med Sci* 2020; 16(4): 820–824. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94845>
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72(1): 7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: IARC; 2024. <https://gco.iarc.who.int/today> (accessed 24 July 2026).

- Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1605–1617. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0901557>
 - Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, et al. Therapeutic developments in pancreatic cancer: Current and future perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(6): 333–348. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0005-x>
 - Partyka O, Pajewska M, Kwaśniewska D, et al. Overview of pancreatic cancer epidemiology in Europe and recommendations for screening in high-risk populations. *Cancers (Basel)* 2023; 15(14): 3634. <https://doi.org/10.3390/cancers15143634>
 - Kenessey I, Nagy P, Polgár C. A rosszindulatú daganatok hazai epidemiológiai helyzete a XXI. század második évtizedében. *Magy Onkol* 2022; 66(3): 175–184.
 - Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: Understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18(7): 493–502. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00479-5>
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a gastronews.hu weboldalon.

Kardiovaszkuláris szövődmények és rizikóbecslés MASLD-ben

Túri Flóra^{1*}, Kóvágó Karina^{1*}, Drácz Bálint dr.², Egresi Anna dr.², Hagymási Krisztina dr.², Szijártó Attila dr.², Werling Klára dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

Correspondence: dracz.balint@semmelweis.hu

A metabolikus diszfunkcióval társuló steatotikus májbetegség (MASLD), korábbi nevén nem alkoholos zsírmáj betegség, szoros összefüggést mutat a fokozott kardiovaszkuláris (CV) kockázattal, és ennek következtében a kardiovaszkuláris szövődmények gyakoribb előfordulásával. Jelenleg korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a MASLD-ben alkalmazható CV kockázati pontszámokról. Ennek megfelelően egy multicentrikus, retrospektív vizsgálatot végeztünk 251, MASLD-ben szenvedő felnőtt bevonásával, akiket 2007 márciusa és 2025 májusa között vontunk be a kardiovaszkuláris kockázat és a májbetegség súlyosságának felmérése céljából. A kardiovaszkuláris kockázatot a Framingham Risk Score (FRS) és az Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score (ASCVD) segítségével becsültük, míg a májfibrózist a FIB-4 és az APRI indexekkel értékeltük. Minden ötödik beteg (n=23) magasabb CV kockázati kategóriába tartozott, közülük tizenöt betegnél alakult ki kardiovaszkuláris esemény, leggyakrabban stroke (n=6). A medián ASCVD-érték (14%) szignifikánsan nagyobb arányban társult CV szövődményekkel az FRS-hez (12%) képest. Az alacsony CV kockázatú populációban (ASCVD <10%) a májfibrózispontszámok medián értékeinek összehasonlítása során a FIB-4 >1,36 értékkel rendelkező MASLD-betegek szignifikánsan magasabb CV szövődményaránytal társultak az APRI medián értékéhez viszonyítva. Az ASCVD bizonyult a legérzékenyebb prognosztikai markernek MASLD esetén. Ugyanakkor a FIB-4 >1,36 érték önmagában is előre jelezheti a CV szövődmények kialakulásának fokozott rizikóját MASLD-betegekben, az ASCVD-értéktől függetlenül.

KULCSSZAVAK: metabolikus diszfunkcióval társuló steatotikus májbetegség (MASLD), kardiovaszkuláris kockázat, Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score (ASCVD), Framingham Risk Score (FRS), májfibrózis

Cardiovascular risk assessment in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a multicenter retrospective clinical study

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), formerly known as non-alcoholic fatty liver disease, is strongly associated with higher cardiovascular (CV) risk and consequently cardiovascular complications. To date, there are limited data available about CV risk scores in MASLD. Therefore, we conducted a multicenter retrospective study of 251 adults with MASLD recruited between March 2007 and May 2025 to assess cardiovascular risk and liver disease severity. Cardiovascu-

lar risk was estimated using the Framingham Risk Score (FRS) and the Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Score, while liver fibrosis was evaluated by FIB-4 and APRI indices. Each fifth patient (N=23) was associated with higher CV risk, fifteen patients among them developed cardiovascular events, most commonly stroke (N=6). Median ASCVD (14%) was significantly associated with higher rate in CV complications compared to FRS (12%). Comparing the median values of liver fibrosis scores in low CV risk population (ASCVD <10%), FIB-4 >1,36 MASLD patients were significantly associated with higher CV complications ratio related to median APRI. ASCVD was found to be the most sensitive prognostic marker in MASLD. However, FIB-4 >1,36 could trigger the onset of CV complications in patients with MASLD, regardless of ASCVD.

KEYWORDS: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), cardiovascular risk, Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score, Framingham Risk Score, liver fibrosis

Bevezetés

A metabolikus diszfunkcióval társuló steatotikus májbetegség (MASLD) – korábban nem alkoholos zsírmáj betegségként (NAFLD) ismert – világszerte a leggyakoribb krónikus májbetegséggé vált (1). Az új elnevezés a hepatikus steatosis és a metabolikus szindróma közötti szoros kapcsolatot tükrözi, beleértve az obesitást, a 2-es típusú diabetes mellitust (T2DM), a dyslipidaemiát és a hipertóniát (2). Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a MASLD a kardiovaszkuláris betegségek (CVD) egyik jelentős kockázati tényezője, amelyek ebben a populációban a második leggyakoribb haláloknak számítanak (3). A közelmúltbeli prospektív vizsgálatok kimutatták, hogy a MASLD szignifikánsan – akár 45%-kal – növeli mind a fatális, mind a nem fatális kardiovaszkuláris események kockázatát, függetlenül a hagyományos rizikófaktoroktól, mint az életkor, a nem és az adipositas (4, 5). A MASLD és a CVD közötti patofiziológiai kapcsolat multifaktoriális, amelyben szerepet játszik a krónikus szisztémás gyulladás, az inzulinrezisztencia, az oxidatív stressz, az endotheldiszfunkció és a lipidanyagcsere zavara (6). Klinikailag a MASLD számos kardiovaszkuláris szövődménnyel társul, többek között ateroszklerózissal, szívelégtelenséggel (különösen megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenséggel), pitvarfibrillációval és egyéb aritmiákkal (7). A MASLD kezelése elsősorban életmódbeli beavatkozásokon alapul – különösen a kalóriamegkorlátozással és fokozott fizikai aktivitással elért testsúlycsökkentéssel. A statinok széles körben alkalmazottak, és bizonyítottan kardiovaszkuláris előnyökkel járnak MASLD-ben, miközben biztonságosak a májfunkció szempontjából (8). Ezen túlmenően a legújabb gyógyszerfejlesztések, köztük a GLP-1-receptor-agonisták, például a semaglutid, ígéretes eredményeket mutattak mind a máj hisztológiai állapotának, mind a kardiometabolikus profil javításában (9). Tekintettel a MASLD és a kardiovaszkuláris kockázat közötti szoros, kétirányú kapcsolatra, az optimális betegellátás érdekében elengedhetetlen a hepatológusok, kardiológusok, endokrinológusok és háziorvosok együttműködésén alapuló, integrált multidiszciplináris megközelítés.

Anyagok és módszerek

Beteganyag

2007 márciusa és 2025 májusa között 251, NAFLD-ben szenvedő felnőtt beteget vontunk be retrospektív módon a vizsgálatunkba. A NAFLD diagnózisa az alkoholfogyasztás hiányán, a hepatikus steatosis jelenlétén, valamint egyéb etiológiai tényezők kizárásán alapult. A hepatikus steatosis legalább 5%-os intrahepatikus lipidfelhalmozódásként definiáltuk, amelyet májelasztográfiával, mágnesesrezonancia-vizsgálattal meghatározott protondenzitású zsírtartalommal (MRI-PDFF) vagy májbíopsziával igazoltunk.

Minden beteg esetében rögzítettük a NAFLD diagnózisának évét, és ettől az időponttól kezdődően a beteget rendszeres utánkövetésben részesítettük. A vizitek során az elektronikus egészségügyi dokumentációkhoz való hozzáférés lehetővé tette nemcsak a májállapot és a NAFLD súlyosságában bekövetkező változások értékelését, hanem a társbetegségek – beleértve a dokumentált kardiovaszkuláris eseményeket – longitudinális nyomon követését is. Emellett az utánkövetés során rendszeres laboratóriumi vizsgálatok történtek, amelyek lehetővé tették a májfunkciós paraméterek folyamatos monitorozását, valamint a NAFLD progressziójának vagy regressziójának meghatározását.

Továbbá a NAFLD-ben szenvedő betegeket a Delphi-konszenzus legfrissebb irányelvei alapján újraklasszifikáltuk (10). A nemzetközi adatokkal összehangban a NAFLD és a MASLD közötti átfedés aránya 99,6% volt (251/252) (11).

Tudományterv/vizsgálati terv

Retrospektív, multicentrikus vizsgálatot végeztünk elektronikus kórlapokból származó adatok felhasználásával. A minden kétséget kizáróan MASLD-ben szenvedő betegek valamennyi adatát – beleértve a betegjellemzőket és a laboratóriumi eredményeket – rögzítettük és áttekintettük. A vizsgálati protokollt a Nemzeti Egészségügyi Kutatási Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (IV/7946-1/2021/

*A két első szerző egyenlő mértékben vett részt a közlemény elkészítésében.

EKU, Budapest, 2021. 10. 14.). A vizsgálat megfelel a Helsinki Nyilatkozatban rögzített etikai normáknak és előírásoknak. Felvételnél fizikális vizsgálat történt, és részletes, átfogó kórelőzményt vettünk, különös tekintettel a hepatisz steatosis és a májfibrozis klinikai lefolyására és súlyosságára.

A Delphi-konszenzus és a kardiometabolikus kritéria

A Rinella és munkatársai által alkalmazott Delphi-módszert a NAFLD újraklasszifikálására használták. Emellett új nomenklatúrát javasoltak, tekintettel arra, hogy a betegség számára specifikusabb és szakmaibb terminusra volt szükség. Eredményeiket és ajánlásait 2023-ban közzétették a Journal of Hepatologyban (10). Ennek a konszenzusnak az eredményeként a „metabolikus diszfunkcióval társuló steatotikus májbetegség” (metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD) elnevezést fogadták el, és az új klasszifikáció azóta széles körben használatos a szakmai körökben. A diagnosztikus kritériumokban több lényeges változtatás is történt. Első lépésben igazolni kell a steatotikus májbetegség (steatotic liver disease, SLD) fennállását, amely képalkotó eljárásokkal (például ultrahang, FibroScan, MRI-PDFF) vagy májbiopsziával történhet. A második eleme annak megítélése, hogy a beteg teljesíti-e legalább egyet a kardiometabolikus kritériumok közül, amelyek közé tartozik a túlsúly vagy obesitas, a magas vérnyomás, a diabetes mellitus vagy a dyslipidaemia (1. táblázat) (12). Amennyiben a felsorolt kardiometabolikus kritériumok közül legalább egy jelen van, és más steatotikus májbetegséget okozó tényező kizárható, a beteg MASLD diagnózisban részesíthető.

1. táblázat: Az öt kardiometabolikus kritérium. A MASLD diagnózisához legalább egy kritérium fennállása szükséges

Felnőtt betegek kardiometabolikus kritériumai				
1.	2.	3.	4.	5.
BMI ≥ 25 kg/m ² VAGY derékkörfogat >90 cm (férfi); >80 cm (nő)	Éhomi szérumglükóz $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) VAGY 2 óras terhelés utáni glükózsztint $\geq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl) VAGY HbA _{1c} $\geq 5,7\%$ VAGY T2DM VAGY T2DM-kezelés	Vérnyomás $\geq 135/85$ Hgmm VAGY Specifikus antihipertenzív kezelés	Plazmatriglicerid $\geq 1,70$ mmol/l (150 mg/dl) VAGY Lipidcsökkentő kezelés	Plazma- HDL-koleszterin $\leq 1,0$ mmol/l (40 mg/dl) (férfi); $\leq 1,3$ mmol/l (50 mg/dl) (nő) VAGY Lipidcsökkentő kezelés

Rövidítések:
BMI = testtömegindex; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; HDL = nagy sűrűségű lipoprotein; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus

Adatgyűjtés

Laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk a kezdeti (baseline) vizit során, majd az első két évben háromhavonta kontrolláltuk azokat. A laboratóriumi paramétereket rendszeresen meghatároztuk, beleértve a májtranszaminázokat (AST, ALT), a cholestaticus paramétereket (GGT, össz- és direkt bilirubin, ALP), a májfunkciós vizsgálat elemeit (albumin, INR), az LDH-t, a teljes vérképet, a lipidprofil (összkoleszterin, HDL, triglicerid) és a vesefunkciós paramétert (kreatinin). A szisztolés vérnyomást a kiindulási vizit során, valamint az utánkövetés alkalmával rendszeresen mértük. A kiindulási jellemzőket (életkor, rassz, dohányzás, alkoholfogyasztás) és a társbetegségeket (hipertónia, diabetes mellitus, obesitas) a vizsgálat teljes időtartama alatt folyamatosan ellenőriztük. A Fibrosis-4 (FIB-4) index a májhegesedés és -fibrozis nem invazív becslésére szolgáló mutató, amely az életkor, az AST, az ALT és a thrombocytaszám felhasználásával számítható ki (13). Az AST-thrombocytaszám arányon alapuló APRI (AST to platelet ratio index) több laboratóriumi paraméter – köztük az AST, az AST felső referenciaértéke és a thrombocytaszám – felhasználásával becsli a májfibrozis mértékét (14).

Kardiovaszkuláris kockázatbesorolás

A nemzetközi adatok alapján európai és amerikai irányelvek születtek, amelyek hangsúlyozzák a MASLD-ben szenvedő betegek kardiovaszkuláris szűrésének fontosságát (15). A Framingham Risk Score és az Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score széles körben alkalmazott eszközök a klinikai gyakorlatban annak becslésére, hogy mekkora az egyén 10 éves kardiovaszkuláris kockázata, ha korábban nem volt szívbetegsége (16). Mindkét eszköz segíthet az

2. táblázat: A kardiovaszkuláris kockázatértékelő eszközök áttekintése

Pontozási rendszer	Szükséges adatok
Framingham kockázati pontszám (FRS)	Kor
	Nem
	Összkoleszterin
	HDL-koleszterin
	Szisztolés vérnyomás
Ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség (ASCVD) kockázati pontszám	Dohányzás
	Kor
	Nem
	Összkoleszterin
	HDL-koleszterin
	Szisztolés vérnyomás
	Antihipertenzív kezelés
	Diabetes mellitus
	Rassz

orvosoknak eldönteni, hogy elegendő-e az életmód-beli változtatások, vagy szükség van statinterápiára (17, 18). Amint azt a 2. táblázat szemlélteti, a Framingham Risk Score (FRS) és az Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Score olyan klinikailag validált kardiovaszkuláris kockázati mutatók, amelyek magukban foglalják az életkort, a nemet, az összkoleszterinszintet, a HDL-koleszterin-szintet és a szisztolés vérnyomást. A dohányzáson kívül az ASCVD a cukorbetegséget, az antihipertenzív kezelést és a rasszt is tartalmazza, ellentétben az FRS-sel (19). Alacsony kardiovaszkuláris kockázatúnak azokat a betegeket tekintettük, akiknél az FRS- és ASCVD-érték <10%. Ezzel szemben az FRS- és ASCVD-érték >10% esetén a betegeket magas kardiovaszkuláris kockázatú csoportba soroltuk (20).

Statisztikai analízis

A folytonos változókat leíró statisztikákkal mutattuk be: a mintaszámmal (n) és a mediánval, interkvartilis tartománnyal (IQR). A kategorikus változókat gyakorisággal és százalékos aránnyal jellemeztük. Az összes vizsgált változó normalitását Kolmogorov–Smirnov-próbával ellenőriztük. Minden adat nem normál eloszlásúnak és heteroszkedasztikusnak bizonyult. A MASLD-betegek különböző kardiovaszkuláris kockázati kategóriái, valamint a májcirrózis megléte szerinti csoportok kategorikus változóinak összehasonlításához Pearson-féle khi-négyzet-próbát és kétoldali Fisher-exact próbát alkalmaztunk. A folytonos változók esetében Mann–Whitney-féle U-próbát használtunk a magas és alacsony kardiovaszkuláris kockázatú, illetve a cirrotikus/nem cirrotikus MASLD-betegek közötti különbségek szignifikanciájának megállapítására. Az elemzések kétoldaliak voltak, a p<0,05 értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Valamennyi statisztikai elemzést az SPSS 28-as verziójával végeztük (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Eredmények

Kiindulási jellemzők

Összesen 251, klinikailag igazolt MASLD-ben szenvedő beteg adatai szerepelnek a 2. táblázatban. A medián életkor 59 év volt (IQR: 48–69). A medián követési idő 19 hónap volt (IQR: 14–24). A leggyakoribb társbetegségek a hipertónia (41,8%) és a diabetes mellitus (16,7%) voltak. A lipidpanel tekintetében az összkoleszterin- és trigliceridszintek emelkedettek voltak. A májenzimek vonatkozásában a transzaminázok (GOT, GPT) és a kolesztatikus paraméterek a normáltartománynál magasabb értékeket mutattak.

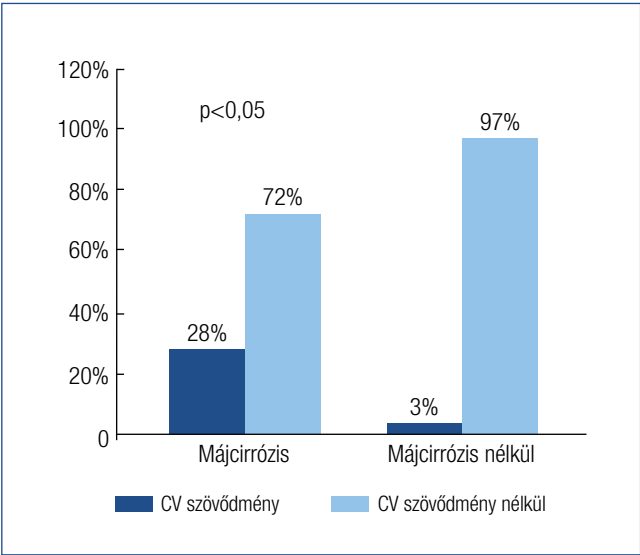
Kardiovaszkuláris szövődmények

A kardiovaszkuláris kockázatértékelés alapján az összes beteg 21%-a (53/251) esetében állapítottunk meg emelkedett kardiovaszkuláris kockázatot mind az ASCVD, mind a Framingham Risk Score szerint. A magas CV kockázatú csoportban a medián ASCVD-érték magasabb volt, mint a Framingham-érték (14% vs. 12%). A követési idő alatt 15 MASLD-betegnél alakult ki kardiovaszkuláris szövődmény. A leggyakoribb szövődmények a stroke (6/15), az akut miokardiális infarktus (AMI; 3/15), a pitvarfibrilláció (3/15) és a szívelégtelenség (3/15) voltak.

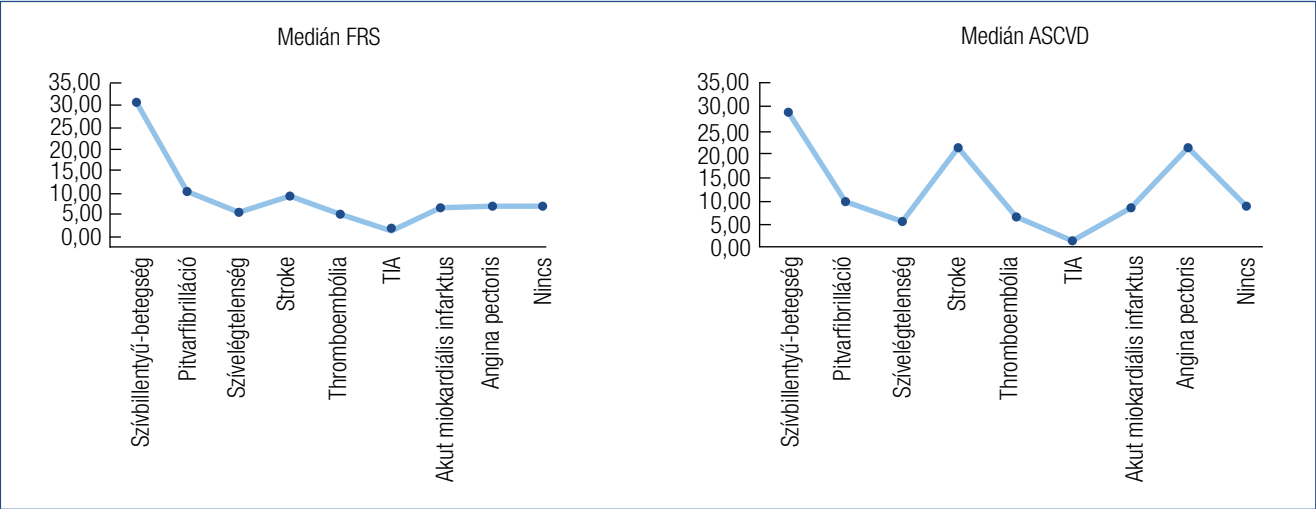
A májbetegség progressziója és CV szövődmények

A 251 beteg közül 32 esetben progrediált a kórkép májcirrózisba a kórházi tartózkodás során. Minden hatodik, cirrózisban szenvedő MASLD-beteghez kardiovaszkuláris szövődmény társult. Amint az 1. ábra szemlélteti, a cirrózisban szenvedő MASLD-betegek körében szignifikánsan gyakoribb volt a CV szövődmények előfordulása, mint a cirrózis nélküli betegeknél (28% vs. 3%; p<0,05).

1. ábra: A kardiovaszkuláris szövődmények incidenciája májcirrózisos és nem cirrózisos betegeknél



2. ábra: A Framingham (felül) és az ASCVD (alul) kockázati pontszámok átlaga különböző kardiovaszkuláris betegségek esetén. Az ASCVD Risk Score esetében az értékek többsége 11% felett van, ami nagyobb érzékenységre utal a Framingham Risk Score-hoz képest.



A leghatékonyabb kardiovaszkuláris kockázati marker

Bár az ASCVD és a Framingham Risk Score egyaránt alkalmazható a kardiovaszkuláris kockázat értékelésére MASLD-betegekben, a célunk az volt, hogy meghatározzuk a legérzékenyebb prognosztikai markert. Amint a 2. ábra szemlélteti, az ASCVD mediánértékei erősebb kapcsolatot mutattak a CV szövődményekkel, mint az FRS.

A nem invazív fibrózismarkerek megoszlása a kardiovaszkuláris kockázat szerint

Mindkét pontszám magasabb értékei emelkedett kardiovaszkuláris kockázattal társultak. A CV kockázattertelés szempontjából a FIB-4- és az APRI-pontszámok

cut-off értéke 1,36, illetve 0,43 volt. Magasabb CV kockázat esetén azoknál a MASLD-betegeknél, akiknek FIB-4-értéke >1,36, szignifikánsan gyakoribb volt a hipertónia, a CV szövődmények – például a stroke – előfordulása, valamint magasabb LDL-szint figyelhető meg (3. táblázat). Amint azt a 4. táblázat összefoglalja, az APRI különböző szintjei szerint nem találtunk statisztikailag szignifikáns eltéréseket MASLD-betegekben.

Követési idő

Vizsgálatunkban a medián követési idő 19 hónap volt. Ez alatt az időszak alatt mindössze egy MASLD-beteg halt meg, szívinfarktusból.

3. táblázat: Az egyének kiindulási jellemzői. Az adatokat mediánként, interkvartilis tartománnyal (IQR) és normáltartománnyal mutatjuk be

Paraméterek	Medián	IQR	Normáltartomány
Kor (évek)	59	48–69	–
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	133	126–153	<120
HDL (mmol/l)	1,28	1,08–1,44	1,03–1,55
Összkoleszterin (mmol/l)	5,64	4,7–6,43	2–5,2
Triglicerid (mmol/l)	2,3	1,8–2,76	<1,7
Összbilirubin (mmol/l)	14	8,11–18,1	0–15
GOT (U/l)	41	28–46	<35
GPT (U/l)	56	27–79	<35
GGT (U/l)	109	64–143	<38
ALP (U/l)	203	103–368	<140
Albumin (g/l)	46	43–48,7	35–52
INR	1,08	0,98–1,04	0,85–1,15
Kreatinin (μmol/l)	78	67,25–90	45–84
Követési idő (hónapok)	19	14-24	12

4. táblázat: MASLD-betegek besorolása alacsony CV kockázat (n=198) esetén a medián FIB-4 Score és medián APRI Score alapján. A vizsgált nyolc paraméter közül négy esetben a p-érték nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét a FIB-4 Score alkalmazásakor. A statisztikailag szignifikáns p-értékeket félkövér betűtípus jelöli.

Paraméterek	FIB-4 <1,36 (n=124)	FIB-4 ≥1,36 (n=74)	p-érték	APRI <0,43 (n=124)	APRI ≥0,43 (n=74)	p-érték
Hipertónia	49% (n=61)	70% (n=52)	p<0,05	44% (n=55)	38% (n=28)	p>0,05
Diabetes mellitus	18,5% (n=23)	14,8% (n=11)	p>0,05	18,4% (n=23)	15% (n=11)	p>0,05
CV szövődmények	4% (n=5)	16% (n=12)	p<0,05	9,6% (n=12)	6,8% (n=5)	p>0,05
Stroke	1,6% (n=2)	5,4% (n=4)	p<0,05	2,4% (n=3)	4,1% (n=3)	p>0,05
HDL (1,03–1,55 mmol/l)	1,35±0,53	1,24±0,27	p>0,05	1,34±0,54	1,26±0,26	p>0,05
LDL (<2,9 mmol/l)	3,87±1,12	14,8% (n=11)	p<0,05	3,99±1,09	4,07±1,33	p>0,05
Éhomi szérumglükóz (3,5–5,5 mmol/l)	6,85±1,96	16% (n=12)	p>0,05	6,89±1,92	6,64±1,80	p>0,05
Triglicerid (0,9–1,7 mmol/l)	2,16±1,62	5,4% (n=4)	p>0,05	2,30±1,75	2,14±1,00	p>0,05

Megbeszélés

Ebben a multicentrikus, retrospektív vizsgálatban, amely 251, metabolikus diszfunkcióhoz társuló steatosisos májbetegségben (MASLD) szenvedő beteget foglalt magában, jelentős kardiovaszkuláris kockázatot figyeltünk meg: minden ötödik beteg (53/251) a Framingham- és ASCVD-pontszám alapján magas kockázatúnak bizonyult. Fontos megállapítás, hogy az ASCVD kockázati pontszáma érzékenyebb előrejelzője volt a kardiovaszkuláris eseményeknek, feltehetően azért, mert magában foglalja a diabetes mellitust, amely a MASLD egyik alapvető kardiometabolikus kritériuma. Eredményeink rámutatnak a májbetegség súlyossága és a kardiovaszkuláris teher közti szoros kapcsolatra, és megerősítik a MASLD-betegek szisztematikus kardiovaszkuláris kockázatfelmérésének szükségességét.

Kardiovaszkuláris kockázat a MASLD-ben

A megfigyelés, hogy a betegeink 21%-a emelkedett kardiovaszkuláris kockázattal bírt, összhangban áll a korábbi prospektív vizsgálatokkal, amelyek MASLD-ben fokozott kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást írtak le (21, 22). A kardiovaszkuláris betegség továbbra is a vezető extrahepatikus halálok ebben a populációban – ahogyan azt Mantovani és munkatársai vizsgálata is mutatja (23) –, ami aláhúzza a korai felismerés és kockázatbesorolás klinikai jelentőségét. A viszonylag csekély abszolút eseményszám szorosan összefügg a 19 hónapos medián követési idővel. Ennek legfőbb oka, hogy a diagnózis felállítása után a betegek egy idő után nem jelentek meg újabb kontrollvizsgálatokon, mivel panaszmentes állapotot értek el, így a rövid utánkövetési idő hátterében főleg

a betegcompliance állt. Krónikus kardiometabolikus állapotok, így MASLD esetén a kardiovaszkuláris szövődmények többnyire évek alatt, nem hónapok alatt fejlődnek ki, ezért eredményeink elsősorban a korai kardiovaszkuláris kimeneteket tükrözik ebben az időablakban. Bár a megfigyelt összefüggések klinikailag jelentősek, hosszabb távú prospektív követés szükséges ahhoz, hogy a kapcsolatok időbeli stabilitását és prognosztikus erejét pontosabban megítélhessük.

ASCVD- kontra a Framingham-pontszám

Noha a Framingham- és az ASCVD-pontszám egyaránt validált eszközök a kardiovaszkuláris kockázat előrejelzésére, elemzésünk arra utal, hogy MASLD-betegekben az ASCVD kockázati pontszáma teljesít jobban. Ez feltehetően annak tulajdonítható, hogy a rendszer figyelembe veszi a 2-es típusú diabetes mellitust, amely a Delphi-konszenzus öt kardiometabolikus kritériuma közül az egyik, egyben a MASLD diagnosztikus kritériumainak és a kardiometabolikus kockázati halmozódásnak kulcs tényezője. Betegeink 16,7%-ában fordult elő diabetes, amely jól ismert hajtóereje a kardiovaszkuláris szövődményeknek (24). Ezek az eredmények alátámasztják az ASCVD-pontszám preferált alkalmazását MASLD-populációban, különösen akkor, ha diabetes vagy több egyidejű metabolikus rizikófaktor áll fenn.

A májbetegség progressziójának hatása

Vizsgálatunkban a cirrózis jelenléte erőteljesen társult a kardiovaszkuláris szövődményekkel: a cirrótikus betegek 28%-ánál fordult elő kardiovaszkuláris esemény, szemben a nem cirrótikus betegek mindössze 3%-ával. Ez a feltűnő különbség arra utal, hogy az előrehaladott májbetegség

fokozhatja a kardiovaszkuláris sérülékenységet, feltehetően olyan mechanizmusokon keresztül, mint a szisztémás gyulladás, a hemodinamikai viszonyok megváltozása és a metabolikus szabályozás zavara (25). Eredményünk összhangban van korábbi tanulmányokkal, amelyek szerint a MASLD progressziója nem csupán a májbetegséget érinti, hanem az extrahepatikus szövödmények – különösen a kardiovaszkuláris betegségek – egyik fontos meghatározója (23, 26).

A nem invazív fibrózismarkerek és a kardiovaszkuláris kockázat

Az értékelte fibrózispontszámok közül a FIB-4 és az APRI szerepelt az elemzésben, és a FIB-4 erősebb prediktív értéket mutatott a kardiovaszkuláris kockázat szempontjából (27, 28). Bár mindkét marker magasabb értékei emelkedett kardiovaszkuláris kockázattal társultak, a FIB-4 jobb diszkriminatív képességet mutatott. Fontos, hogy a FIB-4 jól ismert és széles körben alkalmazott nem invazív fibrózismarker MASLD-ben, és eredményeink tovább erősítik klinikai relevanciáját ebben a populációban. Az alacsony kalkulált ASCVD-kockázatú (<10%) betegek alcsoport-analízise során a FIB-4 érdemi kockázatbesorolást tett lehetővé: azoknál, akiknél a FIB-4 értéke >1,36 volt, szignifikánsan nagyobb valószínűséggel alakultak ki kardiovaszkuláris szövödmények, mint az alacsonyabb FIB-4-értékkel bíró betegeknél (4. táblázat). A betegkiválasztás, a mintanagyság és a követési idő különbségei hozzájárulhatnak az egyes vizsgálatok közti eltérésekhez. Nagy esetszámú, prospektív vizsgálatokra van szükség annak tisztázására, hogy MASLD-populációban melyik nem invazív fibrózismarker a legalkalmasabb a kardiovaszkuláris kockázatbesorolásra (29).

Klinikai következmények

Eredményeink hangsúlyozzák, hogy a MASLD-betegek ellátása integrált megközelítést igényel, amelyben hepatológiai és kardiovaszkuláris szempontok egyaránt érvényesülnek. Az ASCVD kockázati pontszámának rutinszerű alkalmazása a klinikai gyakorlatban elősegítheti a magas kockázatú betegek korai azonosítását, különösen azokat, akiknél diabétesz vagy cirrózis áll fenn. A fibrózis súlyossága és a kardiovaszkuláris kimenetek közötti kapcsolat azt sugallja, hogy a fibrózisstádiumot nemcsak a májprognózis, hanem a tágabb kardiometabolikus kockázatértékelés részeként is figyelembe kell venni. Az életmódváltás továbbra is a terápia sarokköve, ugyanakkor az új farmakológiai lehetőségek – például a GLP-1-receptor-agonisták és az SGLT2-gátlók (30) – ketős előnyt kínálhatnak: javíthatják a máj állapotát, és védhetik a kardiovaszkuláris rendszert (31). E gyógyszerek elsősorban a MASLD fő okait vagy társbetegségeit célozzák, nem közvetlenül magát a MASLD-t, céljuk a tünetek csökkentése és a betegségprogresszió lassítása, így a májra gyakorolt hatásuk többnyire közvetett. A farmakoterápián túl elengedhetetlen a MASLD és szövödményeinek rendszeres kontrollja is. A kardiovaszkuláris szövödmények felmérése érdekében – különösen emel-

kedett ASCVD-kockázat esetén – további diagnosztikai vizsgálatok, például echokardiográfia és Doppler-ultrahang javasoltak (31). Ezek a vizsgálatok fontos szerepet játszanak a MASLD-hez társuló kardiovaszkuláris szövödmények korai felismerésében, lehetővé téve a kellő időben történő klinikai beavatkozást, ami javíthatja az életminőséget, és növelheti a túlélést.

Következtetés

Összefoglalva: eredményeink azt mutatják, hogy a MASLD-ben szenvedő betegek jelentős kardiovaszkuláris kockázati terhet viselnek, különösen diabétesz vagy előrehaladott fibrózis jelenlétében. Ebben a kontextusban az ASCVD kockázati pontszáma érzékenyebb eszköznek tűnik, mint a Framingham-pontszám, ugyanakkor a kardiovaszkuláris kockázat felmérése nem támaszkodhat kizárólag a hagyományos kockázatkalkulátorokra. Az előrehaladott fibrózis és a cirrózis jelentősen fokozza a kardiovaszkuláris sérülékenységet, és az emelkedett FIB-4-értékek prognosztikus többletinformációt nyújtanak. Figyelemre méltó, hogy még az ASCVD szerint alacsony kockázatú (<10%) betegek körében is a FIB-4 >1,36 érték egy, fokozott kardiovaszkuláris kockázattal jellemezhető alcsoportot azonosít. Eredményeink hangsúlyozzák, hogy a májfibrózis-értékelést integrálni kell a kardiovaszkuláris kockázatbesorolásba, és kiemelik a multidiszciplináris ellátás, valamint a nagy, prospektív vizsgálatok szükségességét a kockázatbecslés és terápiás stratégiák további finomítása érdekében MASLD-ben.

Limitációk

Tanulmányunknak több korlátja van. Először: retrospektív felépítése potenciális szelekciós és jelentési torzításokat hordoz magában. Másodsor: a viszonylag rövid követési idő és az alacsony eseményszám korlátozza a hosszú távú kardiovaszkuláris kimenetek becslésének erejét. Harmadsor: bár validált, nem invazív pontozó-rendszereket alkalmaztunk, a májbíopszia – mint gold standard – nem állt minden beteg esetében rendelkezésre. Végül: kohorszunk tercier ellátó intézményekben kezelt betegek populációjából állt, ami korlátozhatja az eredmények általánosíthatóságát a szélesebb MASLD-populációra.

Adatelérhetőség:

Valamennyi adat a levelező szerzőtől kérésre rendelkezésre áll.

Szerzői hozzájárulások:

Adatgyűjtés: K. K., T. F., D. B., H. K., E. A. és W. K.; koncepcióalkotás: K. K., T. F., D. B. és W. K.; módszertan: D. B. és W. K.; szoftver: K. K. és D. B.; kézirat megírása, eredeti vázlat: K. K., T. F., D. B.; kézirat írása és lektorálása: K. K., T. F., D. B., H. K., E. A., SZ. A. és W. K.; supervision: D. B. és W. K.; írás, szerkesztés és formázás: K. K., T. F., D. B. és W. K. Valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta a kézirat végleges, publikált változatát.

Irodalom

- Baek JW, Yang YS, Jung KJ, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, liver fibrosis and risk of cardiovascular disease: A prospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2024; 34(12): 2623–2629. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.09.001>
- Mitrovic B, Obradovic M, Gluvic Z, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Metabolic syndrome, and Type 2 diabetes mellitus: Where do we stand today? *Arch Med Sci*. Published online June 3, 2022. <https://doi.org/10.5114/aoms/150639>
- Zheng H, Sechi LA, Navarese EP, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: a comprehensive review. *Cardiovasc Diabetol* 2024; 23(1): 346. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02434-5>
- Lee HH, Lee HA, Kim EJ, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of cardiovascular disease. *Gut* 2024; 73(3): 533–540. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331003>
- Lv Q, Zhao H. The association of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) with the risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2024; 56(1): 2306192. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2306192>
- Bharaj IS, Brar AS, Kahlon J, et al. Metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease and atrial fibrillation: A review of pathogenesis. *World J Cardiol* 2025; 17(6): 106147. <https://doi.org/10.4330/wjc.v17.i6.106147>
- Moon JH, Jeong S, Jang H, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases the risk of incident cardiovascular disease: a nationwide cohort study. *eClinicalMedicine* 2023; 65: 102292. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102292>
- Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr* 2023; 32(3): 197–213. <https://doi.org/10.7570/jomes23052>
- Al Qassab M, Mneimneh M, Jradi A, et al. The Expanding Role of GLP-1 Receptor Agonists: Advancing Clinical Outcomes in Metabolic and Mental Health. *Curr Issues Mol Biol* 2025; 47(4): 285. <https://doi.org/10.3390/cimb47040285>
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023; 78(6): 1966–1986. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>
- Hashida R, Nakano D, Kawaguchi M, et al. Changing from NAFLD to MASLD: The implications for health-related quality of life data. *J Hepatol* 2024; 80(6): e249–e251. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.02.010>
- Hudson D, Afzaal T, Bualbanat H, et al. Modernizing metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease diagnostics: the progressive shift from liver biopsy to non-invasive techniques. *Ther Adv Gastroenterol* 2024; 17: 17562848241276334. <https://doi.org/10.1177/17562848241276334>
- Blanco-Grau A, Gabriel-Medina P, Rodriguez-Algarra F, et al. Assessing Liver Fibrosis Using the FIB4 Index in the Community Setting. *Diagnostics* 2021; 11(12): 2236. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122236>
- Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the non-invasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol* 2008; 7(4): 350–357.
- Bernhard J, Galli L, Speidl WS, Krychtiuk KA. Cardiovascular Risk Reduction in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *Curr Cardiol Rep* 2025; 27(1): 28. <https://doi.org/10.1007/s11886-024-02185-5>
- Sepehrinia M, Pourmontaseri H, Sayadi M, et al. Comparison of athero-

- rosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and Framingham risk scores (FRS) in an Iranian population. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev* 2024; 21: 200287. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2024.200287>
- Masarone M, Motta BM, Torre P, et al. Evaluating cardiovascular risk in metabolic steatosis with precision medicine non-invasive approaches: insights from a cohort study. *Intern Emerg Med* 2024; 19(8): 2293–2307. <https://doi.org/10.1007/s11739-024-03626-3>
- Mertens J, Weyler J, Dirinck E, et al. Increased prevalence and risk of atherosclerotic cardiovascular disease in individuals with Type 1 diabetes and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Cardiovasc Diabetol* 2025; 24(1): 230. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02764-y>
- Sterling RK, Sternberg AL, Lake JE, et al. The association of steatotic liver disease with cardiometabolic criteria and cardiovascular disease risk in a large cohort of people living with human immunodeficiency virus. *Am J Prev Cardiol* 2025; 24: 101330. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2025.101330>
- Mosepele M, Hemphill LC, Palai T, et al. Cardiovascular disease risk prediction by the American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) risk score among HIV-infected patients in sub-Saharan Africa. *De Socio GV*, ed. *PLOS ONE* 2017; 12(2): e0172897. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172897>
- Baratta F, Pastori D, Angelico F, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated With Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(10): 2324–2331.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.12.026>
- Tamaki N, Kurosaki M, Takahashi Y, et al. Liver fibrosis and fatty liver as independent risk factors for cardiovascular disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36(10): 2960–2966. <https://doi.org/10.1111/jgh.15589>
- Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, et al. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2020; 111: 154170. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154170>
- Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 2018; 41(2): 372–382. <https://doi.org/10.2337/dc17-1902>
- Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest* 2017; 127(1): 55–64. <https://doi.org/10.1172/JCI88881>
- Pipitone RM, Ciccioli C, Infantino G, et al. MAFLD: a multisystem disease. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2023; 14: 20420188221145549. <https://doi.org/10.1177/20420188221145549>
- Accurately Exclude Advanced Fibrosis and Are Associated with Higher Cardiovascular Risk Scores in Patients with NAFLD or Viral Chronic Liver Disease. *Diagnostics* 2021; 11(1): 98. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010098>
- Ciardullo S, Cannistraci R, Muraca E, et al. Liver fibrosis, NT-ProBNP and mortality in patients with MASLD: A population-based cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2024; 34(4): 963–971. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.11.011>
- Lee J, Vali Y, Boursier J, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int* 2021; 41(2): 261–270. <https://doi.org/10.1111/liv.14669>
- Xu R, Lian D, Xie Y, et al. SGLT-2 Inhibitors for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review. *Front Biosci-Landmark* 2023; 28(7): 134. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2807134>
- Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024; 81(3): 492–542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>

„Meglátod, barátom, a sz...ból is lehet tudományt csinálni!”

Beszélgetés prof. dr. Nagy Ferencsel

Székel György dr.

Észak-budai Szt. János Centrumkórház, I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

Correspondence: szekelygy@gmail.com

Nagy Ferenc a Varró Vince professzor által fémjelzett „szegedi iskola” tagjaként szerzett népszerűséget a belgyógyászat, a gasztroenterológia és az ehhez kapcsolódó ultrahang diagnosztika területén egyaránt. Korán felismerte ennek a módszernek az alapvető jelentőségét, és közreműködött a *Belgyógyászati ultrahang diagnosztika* című könyv létrehozásában is. Fő témája a gyulladásos bélbetegségek, a colitis ulcerosa volt, de fontos szerepet játszott az orvosi informatikai rendszer létrehozásában Szegeden. Sok fórumon találkozhattunk vele, közsímet volt a humora is, és mindig büszke volt a munkatársaira. Az 1991-ben megalakult MGT Colon Szekció titkára, majd elnöke volt.

Szüleid és rokonságod között vajon volt-e orvos? Hogyan teltek tanulóéveid?

A szüleim nem orvosok, hanem tanárok voltak, és én is nagyon szerettem tanítani a hallgatókat. A rokonságban azonban voltak orvosok; belgyógyász, sebész, aneszteziológus. Iskolai éveim alatt a legjobban a biológia, az élet alakulása és működése érdekelt, ezzel akartam foglalkozni. Gimnáziumi és orvos egyetemi tanulmányi éveimet Szegeden töltöttem. A tanulás mellett rendszeresen sportoltam, de csak ritkán versenyszerűen; asztalitenisz, tollaslabda, labdarúgás, versenytánc, korcsolyázás. Kedvenc időtöltésem gyermekkorom óta a modellezés. Kezdetben repülő-, kishajó-, majd a vasútmodellezés került a fókuszba. Az utóbbi, a modellek fejlődésével párhuzamosan újabb és újabb terepasztalokon valósult meg. A jelenleg is működő terepasztalom teljesen digitalizált, táblagépről és okostelefonról is vezérelhető.

Az egyetem után miképpen alakultak a lehetőségeid?

Úgy a vasúti terepasztalon, mint az orvosi munkámban a technológia elképesztő fejlődése segítette azokat a lehetőségeket, amelyekkel élni lehetett. Egyetemi éveimben az I. sz. Belgyógyászati Klinikán TDK munkát végeztem, pályadíjas munkám is volt. 1971-ben lettem ennek a klinikának tagja. Mindig vonzódtam a diagnosztikához, a képekhez, a technikához, az elektronikához. A klinikán megkezdett orvosi tevékenység mellett egy számítógépes kórházi információ-rendszert kialakító, programozó matematikusokból álló csoportban dolgoztam. A megbízásból létrejött betegellátó információs rendszer bevezetésére azonban akkor még nem volt igény. 1976-ban belgyógyász szakorvos lettem. A belgyógyászati szakvizsgát követte a további szakosodás, az ultrahangvizsgálat vezette be

számomra a „bélgyógyászatot”. A vizsgálat „láthatást” engedett a hasi szervek ábrázolásába. Új, addig nem volt noninvazív, fájdalomtalan, igény szerint ismételtető (nem sugár, nem izotóp) módszer segítségével voltak ábrázolhatók a hasi szervek és eltéréseik. Majd 1980-ban gasztroenterológiából szakvizsgáztam.

Hogyan alakult tovább a pályád? Milyen tapasztalatokat szereztél a belgyógyászat területén? Kik voltak a mestereid? Mit jelentett számodra az akkor még újdonságnak számító hasi ultrahang-diagnosztika?

Elmondhatom, hogy a témaváltások jellemezték a lehetőségeimet. Minden új téma új kihívást, új lehetőséget rejtett magában. Mindig volt haszna az előző témában megoldott feladatoknak az új lehetőségen belül. Tehát témáról témára léptem, haladtam tovább. A belgyógyászat, a klinikai témák vonzottak elsősorban, orvosi oldalról a beteg, a szerveinek anatómiai, funkcionális működése, elváltozásai, valamint lelki tényezőinek komplex, áttekintő észlelése, kezelése. Mestereim *Szebeni Ágnes*, *Varró Vince* és *Szarvas Ferenc* professzorok voltak.

A nyolcvanas évek elején, dr. *Szebeni Ágnes* főorvosnő kongresszusi előadásain láttam meg először az UH-vizsgálat diagnosztikus előnyeit. Egyéni továbbképzésen vettem részt nála, hogy elsajátítsam a módszer lehetőségeit, és felismerjem műtermékeit. A gyártó promóciójaként egy évig lehetőségem volt dolgozni klinikánkon (a géphez tartozó alapirodalmat elsajátítva) egy szekrény nagyságú, egykristályos ultrahanggépen. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) Ultrahang Szekció létrehozásával bízta meg dr. *Szebeni Ágnes*t, amelynek tagja, később titkára lehettem, és a főorvosnővel közösen dolgoztunk a *Belgyógyászati ultrahang diagnosztika* c. könyvön, amelyet a Medicina kiadott, és hadd legyen büszke, nívódíjjal is jutalmazott. Évek múlva beigazolódott a diagnosztikus módszer jelentősége a belgyógyászatban, a hasi kórképek diagnosztikájában. Volt igény a 2. javított és bővített kiadás megjelenítésére is. Napjainkban a hasi UH-vizsgálatának alkalmazása már nélkülözhetetlen, mert „láttatja” a tapintó kéz észlelését. A módszer a gasztroenterológiai képzés egyik alapkurzusa, tovább specializálódva pedig az IBD diagnosztikájában is nélkülözhetetlenné válik.

Mikor és milyen módon indultál el a gasztroenterológiai szakterületen?

A továbbiakban a „képmutató” téma helyett *Varró professzor* javaslatára a gyulladásos bélbetegségekkel, kolonoszkópiával, a colitis ulcerosa, majd a Crohn-betegség (IBD) klinikai

vonatkozásaival foglalkoztam. Munkámat a Szeged Városi Kórház Belgyógyászati Osztályán is folytatni tudtam, ahova időközben átkerültem. Itt kapcsolódott az IBD témához *dr. Molnár Tamás*, később már újra a klinikán, akinek az együttműködésével, majd vezetésével, a téma után érdeklődő fiatalokkal együtt, ütőképes csapatmunka jött létre. Mert okos lehetsz egyedül, de a győzelemhez csapatmunka kell. Az elkészült betegnyilvántartó rendszerből származó, IBD vonatkozású adatok képezték kandidátusi disszertációm alapját. 1991-ben az MGT által létrehozni kívánt Colon Szekció alapító, majd vezetőségi tagja, később titkára, egy periódusban pedig elnöke voltam. A vezetőség kiadványokkal, meghívott előadókkal, változatos programokkal biztosította a szekció fejlődését.

Miért éppen a gyulladásos bélbetegségek témája lett a fő érdeklődési területed?

Ezt a témát javasolta intézetvezetőm, *Varró Vince professzor* az alábbi szavakkal: „Meglátod, barátom, a szarból is lehet tudományt csinálni”.

1993-ban hívtak vissza az egyetemre az Orvosi Informatikai Intézet vezetője az SZTE betegellátó egységeinek számítógépes információs rendszerre formálására. Szervezője, elindítója, és aktív résztvevője voltam a MedSol – Kórházi Informatikai Rendszer felépítésének és installálásának, és eközben mint gasztroenterológus is dolgoztam. Újra kaptam megbízást az endoszkópos labor vezetésére, folytattam klinikai munkámat az IBD-betegek ellátásában, amelyhez még hallgató korában csatlakozott *dr. Farkas Klaudia*, aki azóta is sikeres vezető. A következő években újabb munkatársakkal egészült ki az IBD-munkacsoport. Minden eredmény egyedi volt, de nehezen ment át a közhasználatba, mert az „expertek” szívesebben használják egymás fogkefét, mint eredményeit. Munkásságomat a Colon Szekcióban „a vastagbélbetegségek oktatásában, kutatásában és gyógyításában kifejtett több évtizedes odaadó munkája elismeréseként” *Dr. Prónay Gábor*-díjjal és -emlékéremmel ismerte el a vezetőség 2005-ben. Ebben a témakörben sok előadást tartottam, az MGT pedig 2008-ban Pro optimo merito in Gastroenterologia kitüntetéssel ismerte el tevékenységemet. Az IBD klinikai kérdéseivel kapcsolatban könyvfejezeteket írtam *A belgyógyászat alapvonalai*, *a Klinikai reumatológia*, *a Gasztroenterológiai sebészet*, *a Gyulladásos bélbetegségek*, *a Klinikai gasztroenterológia*, *a Differenciáldiagnosztikai kalauz* című kiadványokba. A klinikán éveken át vezettem az Endoszkópos Labort. Elsősorban a technikai, majd a digitalizálási folyamatok megoldása volt a kihívás. A kolonoszkópia technikai, diagnosztikai és terápiás kihívásai éveken át foglalkoztattak. Az MGT Endoszkópos Szekciója *Dr. Friedrich László*-emlékéremmel ismerte el a munkásságomat.

Tudományos tevékenységedben mire voltál büszke?

Az informatikai feladatok sikeres elvégzésére, az ultrahangvizsgálatok bevezetésére és jelentőségének hangsúlyozására, az IBD területén végzett klinikai munkákra, a kialakult IBD-munkacsoportra és a Colon Szekcióban végzett úttörő munkákra.

Nyugdíjas éveid hogyan telnek? A már említett modellezés mellett milyen egyéb hobbid van, és szólnál-e néhány szót a családi háttérországról is?

Régi vágyam teljesült: nyugdíjaskorba jutottam, mégis megbízást kaptam az endoszonográfiás technika beszerzé-



**Dr. Nagy Ferenc Brúnó
(1947, Szeged)**

Szegeden született, szülei pedagógusok voltak. Elemi iskoláit a szegedi Madách Imre Általános Iskolában végezte, majd a Radnóti Miklós Gimnázium reálosztályában folytatta. 1971-ben végzett a

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvosi Karán summa cum laude eredménnyel. Első munkahelye az I. sz. Belgyógyászati Klinika volt, gyakornok, tanársegéd, majd adjunktusi munkakört látott el. 1989-ben a Szeged Városi Kórházban kapott adjunktusi állást, ahol részlegvezető lett. 1993-ban került vissza az egyetemre. Részállásban az Orvosi Informatikai Intézetben dolgozott mint tudományos főmunkatárs a MedSol informatikai rendszer bevezetésén, és az I. sz. Belgyógyászati Klinikán adjunktusként. 1996-ban védte meg *A gyulladásos bélbetegségek patogenezisének, klinikai lefolyásának és újabb terápiás lehetőségeinek vizsgálata* című kandidátusi értekezését. 1998-ban egyetemi docensi kinevezést kapott, majd két év múlva habilitált. Fő érdeklődési területébe továbbra is az emésztőszervi endoszkópia, ezen belül a kolonoszkópia, a hasi szervek ultrahangvizsgálata és az orvosi informatika tartozott. 2009-ben egyetemi tanári kinevezést, 2012-ben életműve elismeréseként miniszteri díszoklevelet kapott. 2005-ben MGT *Dr. Prónay Gábor* díj, 2008-ban MGT Pro optimo in gastroenterológia díj kitüntetéttje volt. A Szegedi Tudományegyetem rektora az Alma Mater díszoklevelével tüntette ki 2014-ben. Nyugdíjba vonulásakor 2012-ben a Klinikai Központ Emlékérmét kapta meg. A megkezdett nyugdíj mellett még évekig dolgozott, eleinte teljes állásban, majd fizetés nélküli önkéntes segítőként. 2022-ben fejezte be az aktív klinikai munkát.

sére, bevezetésére, a munkák elindítására. A kerti munkák örömeimre szolgálnak (bokor- és futó rózsák, gyümölcsfák, gyepek ápolása), rendszeres mozgásom ezenkívül most asztalitenisz, a terepasztalon pedig hangos gőzös és dízelmozdonyok által vontatott szerelvények robognak. A feleségem nyugdíjas tanár. A nagyobbik lányom egészségügyi közgazdászdiplomával egy cégnél informatikai munkát végez, a kisebbik lányom vegyész, kémiai kutatóintézetben dolgozik, a fiam pedig informatikai munkákat végez egy cégnél.

Hogyan látod a fiatal orvosgeneráció helyzetét, milyen tanácsot adnál nekik?

Az önálló munkához fel kell nőni. Ha lehetséges, minden kongresszuson részt kell venni. Előbb szájtátva kell hallgatni, később megértően bólogatni, majd kritikusan szemlélni, hogy innovatív, új gondolattal lehessen előállni, és végül azt megvalósítani. A szakosodás mellett az egész medicinában kell tudni gondolkodni. Ettől lesz önálló arca egy fiatalnak.

Az alvás, alvászavarok és a gasztrointesztinális megbetegedések kapcsolata

A bél–agy tengely, a cirkadián ritmus és az immunológiai folyamatok kölcsönhatásai

Juhász Márk dr.

Gasztro Klinika Budapest

Correspondence: juhasz.mark@gasztroclinika.hu

Az alvászavarok és a gasztrointesztinális (GI) betegségek közötti összefüggés a modern klinikai orvostudomány egyik leggyorsabban fejlődő területe. Bár korábban az alvási panaszokat a krónikus emésztőszervi tünetek (fájdalom, éjszakai reflux, tenesmus) másodlagos következményének tekintették, a legújabb molekuláris genetikai, immunológiai és neurobiológiai kutatások bizonyítják, hogy a kapcsolat szigorúan kétirányú (bidirekcionális). Az alvásmegvonás és a cirkadián diszrupció patológiásan módosítja a bél–agy tengely (gut-brain axis) szignálátviteli útvonalaikat, fokozza a visceralis hiperszenzitivitást, elősegíti az alacsony fokú nyálkahártya-gyulladást, növeli a bél epithelialis áteresztőképességét, valamint fokozza a proinflammatorikus citokinek (TNF α , IL-1, IL-6) elválasztását. Ezzel párhuzamosan mind a funkcionális kórképek (funkcionális dyspepsia, irritábilis bél szindróma), mind egyes szervi GI betegségek (pl. gastrooesophagealis reflux) súlyos alvásfragmentációhoz vezetnek. Jelen kézirat részletesen tárgyalja a háttérben álló élettani és patológiai mechanizmusokat, áttekinti a specifikus klinikai entitásokat, és összefoglalja a multimodális terápiás lehetőségeket.

KULCSSZAVAK: alvászavarok, gasztrointesztinális betegségek, bél–agy tengely, cirkadián ritmus, visceralis hiperszenzitivitás, fitoterápia

The relationship between sleep and gastrointestinal diseases: interactions of the gut-brain axis, circadian rhythms, and immunological processes

The interplay between sleep disorders and gastrointestinal (GI) diseases represents one of the most rapidly expanding fields in modern clinical medicine. Although sleep disturbances were historically viewed as a secondary consequence of chronic digestive symptoms (e.g., pain, nocturnal reflux, tenesmus), recent molecular genetic, immunological, and neurobiological studies demonstrate that this relationship is strictly bidirectional. Sleep deprivation and circadian disruption pathologically alter signal transduction pathways along the gut-brain axis, aggravate visceral hypersensitivity, promote low-grade mucosal inflammation, increase intestinal epithelial permeability, and elevate the secretion of pro-inflammatory cytokines (TNF α , IL-1, IL-6). Concurrently, both disorders of gut-brain interaction (such as functional dyspepsia and irritable bowel syndrome) and organic GI diseases (such as gastroesophageal reflux disease) lead to severe sleep fragmentation. This manuscript comprehensively reviews the underlying physiological and pathological mechanisms, outlines specific clinical entities, and summarizes multimodal therapeutic strategies.

KEYWORDS: sleep disorders, gastrointestinal diseases, gut-brain axis, circadian rhythm, visceral hypersensitivity, phytotherapy

Bevezetés

A fizioiógias alvás a szervezet homeosztázisának, az immunológiai egyensúlynak, a metabolikus szabályozásnak és a neurokognitív funkcióknak az elengedhetetlen feltétele. Felnöttek optimális alvásiigénye éjszakánként 7-9 óra. A krónikus alváshiány vagy az alvás minőségének romlása bizonyítottan növeli a szív-ér rendszeri betegségek, a diabetes mellitus, az elhízás és a szisztémás gyulladás kockázatát. A modern életmód, a váltott műszakos munka és az elektronikus eszközök éjszakai használata miatti cirkadiánszinkronizáció korunk egyik meghatározó egészségügyi kihívásává vált. A gasztrointesztinális (GI) betegségek – mind a diszruptív bél–agy interakciós kórképek (DGBI/funkcionális kórképek), mind a krónikus gyulladásos és szervi megbetegedések – a lakosság jelentős hányadát érintik. A klinikai gyakorlatban megfigyelhető, hogy a GI betegek túlnyomó többsége küzd alvásproblémákkal. Az elmúlt évtized kutatásai igazolták, hogy az alvászavar és a GI patológia között komplex, kétirányú kapcsolat áll fenn: az alvászavar közvetlenül károsítja a bél nyálkahártya-integritását, befolyásolja a motilitást, és fokozza a visceralis fájdalomérzetet, míg a GI tünetek megszakítják az alvás kontinuitását.

Élettani és patofiziológiai alapok

A bél–agy tengely és a vegetatív idegrendszer

A központi idegrendszer (KIR), az autonóm idegrendszer (ANS) és az enterális idegrendszer (ENS) szoros, oda-vissza ható hálózatot alkot (bél–agy tengely). Az ANS szimpatikus és paraszimpatikus (vagus) rostjai modulálják a bélmotilitást, a szekréciót és a helyi keringést. Alvás során a paraszimpatikus tónus dominál, amely elősegíti a regeneratív emésztési folyamatokat. Alvászavarok esetén a szimpatikus tónus kerül túlsúlyba, miközben a vagális aktivitás csökken. Ez az autonóm diszfunkció közvetlenül gyomorakkomodációs zavarhoz, lassult gyomorürüléshez és visceralis hiperszenzitivitáshoz vezet.

A molekuláris cirkadián óra és a melatonin szerepe

A cirkadián ritmust a hypothalamus suprachiasmaticus magvában (SCN) található központi biológiai óra szabályozza (CLOCK, BMAL1, PER, CRY transzkripció hurok). Emellett a GI traktus minden sejtjében jelen vannak perifériás biológiai órák, amelyek a tápanyag-felszívódást, a barrierfunkciót és a sejtmegújulást vezérlik. A tobozmirigy által elválasztott melatonin mellett a GI traktus enterochromaffin sejtjei nagyságrendekkel több melatonint termelnek. A bélben a melatonin parakrin módon gyulladáscsökkentő, szabadgyök-fogó és simaizom-szabályozó hatást fejt ki. A cirkadián ritmus felborulása a melatoninválasztás zavarához és a perifériás GI órágének deszinkronizációjához vezet.

Az immunrendszer, a gyulladásos citokinek és a bélbarrier

Az alvásmegvonás és a fragmentált alvás a proinflammatorikus citokinek (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8) szisztémás szintjének kifejezett emelkedését váltja ki. A GI traktusban az

alváshiány növeli a bél epithelialis áteresztőképességét („szivárgó bél”, gut leakiness) a tight junction fehérjék (occludin, ZO-1) károsítása révén. A lamina propriába jutó endotoxinok degranulálják a hízósejteket, és aktiválják a duodenalis eosinophil granulocytákat. A kiszabaduló triptáz és hisztamin idegingerlékenységet és fokozott fájdalomérzetet indukál.

Patomechanizmusi összefoglaló: Az alvászavar hatásai a bélrendszerre

- Autonóm diszfunkció: szimpatikus túlsúly és vagális hipoaktivitás $\rightarrow$ motilitási zavarok.
- Cirkadián deszinkronizáció: az SCN és a perifériás órágének diszregulációja $\rightarrow$ csökkent nyálkahártya-regeneráció.
- Neuroendokrin elváltozások: módosult tobozmirigy- és enterális melatonintermelés $\rightarrow$ gyengült nyálkahártya-védelem.
- Immunológiai shift: proinflammatorikus citokinfelszabadulás (TNF α , IL-1, IL-6) és hízósejt-degranuláció $\rightarrow$ visceralis hiperszenzitivitás.
- Bélbarrier-károsodás: tight junctionok szétesése $\rightarrow$ endotoxaemia és alacsony fokú szöveti gyulladás.

Alvászavarok és funkcionális gasztrointesztinális betegségek (DGBI)

Funkcionális dyspepsia (FD)

A funkcionális dyspepsia a gyomor-duodenum régió krónikus diszfunkciója, amely endoszkóposan kimutatható szer- vi eltérés nélkül jár. A Róma V. kritériumok szerint két fő klinikai altípusa létezik: a posztprandiális distressz szindróma (PDS) és az epigastriális fájdalom szindróma (EPS), valamint ezek átfedő formája (EPS-PDS overlap). Rendszeres szisztematikus áttekintések igazolják, hogy az FD-ben szenvedő betegek 50-68%-a küzd rossz alvásminőséggel. A PDS-ben szenvedők 51%-ánál és az EPS-ben szenvedők 40%-ánál mutatható ki alvászavar. A patomechanizmus hátterében az alacsony fokú duodenalis gyulladás (eosinophilia és hízósejt-degranuláció) áll, amelyet az alváshiány tovább súlyosbít. A gyomorakkomodációs zavar alvászavar jelenlétében kifejezettebb. Megfigyelték, hogy a megfelelő alvástérápia vagy altatók (pl. zolpidem, suvorexant) alkalmazása az alvásminőség mellett a dyspepsiás tüneteket és az életminőséget (SF-36) is szignifikánsan javítja.

Irritábilis bél szindróma (IBS)

Az irritábilis bél szindróma (IBS) hasi fájdalommal és megváltozott székelési habitussal járó tünetegyüttes. Az IBS-es betegek többsége alvásproblémákról számol be. A klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a szubjektíven megélt rossz éjszakai alvás szignifikánsan előrejelzi a másnapi hasi fájdalom, szorongás és fáradtság mértékét. Bár a kérdőíves felmérések kifejezett alvásromlást mutatnak, a polyszomnográfias (PSG) mérések nem minden esetben igazolnak makroszkópos eltérést az alvás architektúrájában. Ez arra utal, hogy IBS-ben az alvászavar mögött nem feltétlenül az alvási stádiumok torzulása, hanem a normál

1. táblázat: A főbb gasztrointesztinális kórképek és az alvászavarok összefüggéseinek szintézise

Klinikai entitás	Alvászavar jellege/ prevalenciája	Domináns patome- chanizmus	Klinikai következmény	Terápiás fókusz
Funkcionális dyspepsia (FD)	Magas (50-68%); elalvási zavar, éjszakai ébredés	Duodenalis eosinophilia, hízó- sejt-degranuláció, visceralis hiperszenzitivitás	EPS és PDS tünetek súlyosbodása, életminőség romlása	CBT, neuro- modulátorok (TCA), akupunktúra, altatók/ melatonin
Irritabilis bél szindróma (IBS)	Gyakori; rossz szub- jektív alvás, RLS társulása	Központi hiper- szenzitivitás, fokozott éjszakai autonóm arousal, alacsony melatonin	Másnap fokozott fájdalom, szorongás, fáradtság	Melatonin, triptofán, CBT-I, kismintás antibiotikum (SIBO esetén)
Reflux betegség (GERD)	Igen magas (63-79% éjszakai panaszok); inszomnia	Csökkent nyelés és nyáltermelés alváskor, TLESR, negatív intra- thoracalis nyomás	Meghosszabbodott savclearance, erozív oesophagitis, Barrett-oesophagus	PPI/H ₂ -blokkoló esti adása, életmód (fejvég emelése), CPAP (OSA esetén)

élettani ingerekre adott központi hiperszenzitivitás és fokozott nocturnalis autonóm arousal áll. Kimutatták, hogy az IBS-es nők éjszakai melatonin- és triptofánszintje alacsonyabb, emellett az IBS és a vékonybélbaktérium-túlburjánzás (SIBO) társulása esetén gyakran megfigyelhető a nyugtalan láb szindróma (RLS) halmozódása is.

Alvászavarok és szervi gasztrointesztinális betegségek***Gastrooesophagealis reflux betegség (GERD)***

A heti rendszerességgel gyomorégést tapasztaló betegek 79%-a számol be éjszakai refluxos tünetekről, és ezek 63%-ánál a tünetek akadályozzák a pihentető alvást. A GERD-ben szenvedő betegek körében az inszomnia kockázata háromszorosa az átlagpopulációéhoz képest. Fiziológián alvás során a nyelés frekvenciája lecsökken (25-ről ~5 nyelés/órára), a nyáltermelés megszűnik, és a nyelőcső-perisztaltika szünetel. Alvás közbeni reflux esetén a nyelőcsősavclearance ideje jelentősen meghosszabbodik, ami erozív oesophagitishez, Barrett-nyelőcsőhöz és adenocarcinoma kialakulásához vezethet. Obstruktív alvási apnoében (OSA) a belégzési negatív intrathoracalis nyomás elősegíti a refluxot (TLESR). A CPAP-kezelés OSA-ban igazoltan csökkenti a nocturnalis refluxepizódokat.

Összehasonlító klinikai elemzés

A főbb gasztrointesztinális kórképek és az alvászavarok összefüggéseinek szintézisét az 1. táblázat mutatja.

Diagnosztikai és terápiás megközelítések***Diagnosztikai lépések***

A gasztroenterológiai betegellátás során elengedhetetlen az alvásanamnézis rutinszerű felvétele. A szubjektív alvásminőség felmérésére a validált Pittsburgh Sleep

Quality Index (PSQI) kérdőív alkalmazható. Apnoe vagy szervi alvásszabályozási zavar gyanúja esetén poligráfias vagy polyszomnográfias (PSG) vizsgálat, valamint alvás-medicina-szakorvosi konzílium szükséges.

Nem farmakológiai intervenciók

Az alváshigiénés edukáció az alapvető kezelés része: a rendszeres alvás-ébredési ciklus fenntartása, a koffein és az alkohol késő esti fogyasztásának kerülése, valamint az elektronikus eszközök mellőzése a lefekvés előtti 2 órában. A kognitív viselkedésterápia (CBT) csökkenti a szorongást, a depressziót, javítja a bél-agy modulációt, és szignifikánsan mérsékeli mind az alvással, mind a GI traktussal kapcsolatos panaszokat. Az akupunktúra szintén igazoltan képes modulálni a bél-agy tengelyt, és javítani a funkcionális dyspepsiás tüneteket.

Farmakológiai lehetőségek és neuromodulátorok

A terápiában kiemelt helyet foglalnak el a központi neuromodulátorok. A triciklikus antidepresszánsok (TCA-k, pl. amitriptylin) kis dózisban történő alkalmazása elsővonalbeli lehetőség a refrakter funkcionális dyspepsia és IBS kezelésében, mivel fokozzák a fájdalomcsillapító, gátló útvonalak aktivitását, és javítják az alvás kontinuitását. A melatonin alkalmazása helyreállítja a cirkadián ritmust, javítja az alvás hatékonyságát, miközben közvetlen gyulladáscsökkentő és spazmolitikus hatást fejt ki a bélfalban. IBS-ben végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a melatonin (3 mg/nap lefekvés előtt) jelentősen csökkenti a hasi fájdalmat, és javítja az életminőséget.

Rövid távú alvászavarokban a nem benzodiazepin típusú hipnotikumok (zolpidem, eszopiclon) vagy az orexinreceptor-antagonisták (suvorexant) javíthatják az alvást, ami közvetve a GI tünetek mérséklődését eredményezi.

Konklúziók és jövőbeli perspektívák

Az alvás, a cirkadián ritmus és a gasztrointesztinális rendszer kapcsolata komplex, szorosan összefonódó és bidirekcionális. Az alváshiány és a biológiai óra deszinkronizációja aktív patogenetikai hajtóerő a funkcionális és szervi emésztőszervi betegségek kialakulásában és progressziójában. Ezzel párhuzamosan a GI patológiák jelentős

alvásfragmentációt váltanak ki. A klinikai gyakorlatban elengedhetetlen a szemléletváltás: a gasztroenterológiai betegek ellátása során az alvásminőség felmérése és a cirkadián higiénié rendezése a sikeres gyógykezelés szerves feltétele. A jövő kutatásainak feladata az egyes specifikus alvászavarok molekuláris szintű GI hatásainak tisztázása és a kronofarmakológiai elvek integrálása a mindennapi klinikai gyakorlatba.

Felhasznált irodalom

1. Billey A, Saleem A, Zeeshan B, et al. The Bidirectional Relationship Between Sleep Disturbance and Functional Dyspepsia: A Systematic Review to Understand Mechanisms and Implications on Management. *Cureus* 2024; 16(8): e66098. <https://doi.org/10.7759/cureus.66098>
2. Khanijow V, Prakash P, Emsellem HA, et al. Sleep dysfunction and gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 11(12): 817–825.
3. Rijo-Ferreira F, et al. Genomics of circadian rhythms in health and disease. *Genome Med* 2019; 11(1): 82. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0704-0>
4. Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, et al. A population-based study

showing an association between gastroesophageal reflux disease and sleep problems. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(9): 960–965. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.03.007>

5. Fass R, Fullerton S, Tung S, Mayer EA. Sleep disturbances in clinic patients with functional bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(5): 1195–1200. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02009.x>

6. Vege SS, Locke GR 3rd, Weaver AL, et al. Functional gastrointestinal disorders among people with sleep disturbances: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(12): 1501–1506. <https://doi.org/10.4065/79.12.1501>

7. Bishehsari F, Post Z, Swanson GR, Keshavarzian A. Circadian Rhythms in Gastroenterology: The Biological Clock's Impact on Gut Health. *Gastroenterology* 2025; 169(7): 1380–1396. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.06.017>

A közlemény megjelenését a Phytotec Hungária Bt. támogatta. Az összefoglalóban szereplő információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék felhasználásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Az esszenciális foszfolipidek hatása MASLD-ben egy randomizált, IV. fázisú vizsgálat eredményeinek értékelése alapján

A MASLD (metabolikus diszfunkcióval társult steatotikus májbetegség) előfordulása növekvő tendenciát mutat, globális prevalenciája 38%; ez társbetegségek – obesitas, II. típusú diabetes mellitus, dyslipidaemia – fennállása esetén még magasabb lehet. A MASLD esetenként MASH-sá progrediálhat (metabolikus diszfunkcióhoz társuló steatohepatitis), amely már az előrehaladott fibrózis, cirrózis és hepatocelluláris karcinóma kialakulásának kockázatát rejt magában. Emellett a betegek – fáradtsággal, alvászavarokkal és abdominalis diszkomforttal jellemezhető – életminősége is jelentős mértékben romlik.

A MASLD kezelése az életmódbeli, táplálkozási és alkohol-fogyasztási szokások megváltoztatására és a fizikai aktivitás növelésére irányul. A THR-béta-agonista gyógyszerek a MASH fibrózissal járó formáiban elfogadott terápiát jelentenek, azonban a kezdődő steatosis kezelésében az irányelvek ezeket a hatóanyagokat nem ajánlják. A diagnosztika feladata az is, hogy meghatározza: mely betegek kockázata magas, és kiknek az állapota rejt magában a MASH-be való potenciális átmenetet, ami egyben a terápiás lépéseket is meghatározza. A magasabb kockázatú fibrózis mértékének meghatározását segíti a FibroScan-AST- (FAST-) érték.

Az esszenciális foszfolipidek (EPL) ígéretes szerepet tölthetnek be a terápiás palettán, ugyanis a MASLD-t érintő patofiziológiai folyamatok középpontjában a többszörösen telítetlen foszfatidilkolinok alacsony szintje áll. Az eddigi klinikai vizsgálatok alapján az EPL-ek jótékony hatású adjuváns terápiát biztosítanak: a májenzimek szintjének csökkenését, a lipidprofil javulását és az ultrahanggal megfigyelhető steatosis mérséklődését tapasztalták.

Az EPL-ek szerepét MASLD-ban egy multicentrikus, kettős vak, randomizált, placebokontrollált, IV. fázisú klinikai tanulmányban, az EXCEL-vizsgálatban értékelték. A májat érintő elváltozások mellett a vizsgálat résztvevői obesitasban, II. típusú diabetes mellitusban vagy a lipidanyagcsere zavaraiiban szenvedtek. A vizsgálat elsődleges végpontját a CAP-érték (controlled attenuation parameter score) változásában határozták meg a kezdeti értékek és a kezelés 6. hónapja között. Másodlagos végpontnak az életminőségben bekövetkezett és a tünettanban történt

változást tekintették. A vizsgálatban exploratív végpontokat is vizsgáltak, amelyek a máj induráltságának LSM-mel (liver stiffness measurement) történő mérésére, a vér lipidszintjének változásra, a májenzimekre, valamint a betegelégedettség mérésének eredményeire terjedtek ki. Az eredmények értékelésekor a primer végpont (CAP) tekintetében 6 hónap elteltével szignifikáns csökkenés volt tapasztalható (LSMD [SE]: $-14,81 \text{ dB/m}$ [6,63]; 95% CI: $-27,89$ -tól $-1,72$ -ig; $p=0,0269$). Az EPL-kezelés hatása már a 3 hónapos eredményekben is megmutatkozott, és a kezelés után 3 hónapig fennmaradt. A másodlagos végpontnál hasonló tendencia volt megfigyelhető: a kérdőívek alapján a fáradtság értékelésében szignifikáns javulás következett be, de az életminőségben 6 hónap elteltével tapasztalható javulás nem volt szignifikáns (LSMD [SE]: $0,17$ [0,08]; $p=0,2445$). Az exploratív végpontok vizsgálata során a máj induráltságának mértéke kedvező irányú változást mutatott, azonban a különbség nem volt szignifikáns. A májenzimek közül az AST szintje csökkent a legjobban a kiindulási értékekhez képest. Az LDL- és HDL-koleszterin, a trigliceridek és az összkoleszterin változása többnyire hasonló volt a kezelési csoportokban. Az EPL-csoportban a HbA_{1c} -értékek csökkenése a 6. hónapra statisztikai szignifikanciát mutatott. Különösen az EPL-csoport betegei jelentettek nagy elégedettséget a kezeléssel kapcsolatban. Bár a vizsgálat rövid, 9 hónapos időtartamra korlátozódott, a vizsgálat eredményei azt támasztják alá, hogy az EPL-ek jól tolerálható, ígéretes adjuváns terápiás lehetőséget jelenthetnek a MASLD komplex kezelésében.

Mogyorósi Gabriella dr.

Mérsékelt és súlyos fokú Crohn-betegségben szenvedők risankizumab- és ustekinumab-kezelésének összehasonlítása

A SEQUENCE-vizsgálat célja a risankizumab és az ustekinumab hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása volt Crohn-betegségben. A III. fázisú nyílt, kontrollált, randomizált, 48 héten keresztül folytatott, multicentrumos tanulmányba olyan betegeket válogattak be, akik tumornekrózisfaktor- (TNF-) gátlókra nem jól reagáltak, vagy a terápia következményeként fellépő mellékhatások miatt a kezelést nem tudták folytatni.

A TNF-gátlók használata a gyulladásos bélbetegségek terápiájában elsővonalbeli kezelésnek minősül. Ha az anti-TNF használata nem hoz létre adekvát terápiás választ, akkor a kezelési tervet revideálni kell. A terápiaváltáskor előtérbe kerülő modern, biológiai terápiák közötti választás mind ez idáig a hatóanyagok indirekt összehasonlításán vagy az obszervációs tanulmányok eredményein alapult.

A risankizumab és az ustekinumab IgG1 monoklonális antitestek, amelyek szelektíven kötődnek az IL-23 heterodimer proinflammatorikus citokin p19 (risankizumab esetében), illetve p40 (ustekinumab esetében) alegységéhez. A szerek – placebóval összehasonlítva – klinikailag hatékonyabbak voltak plakkos psoriasis, arthritis psoriatica és Crohn-betegség kezelésekor. A két hatóanyag direkt összehasonlításakor psoriasisban a risankizumab eredményesebb kezelést biztosított az ustekinumabnál, ami arra utal, hogy a p19 alegység gátlása nagyobb hatékonyságot eredményezhet, mint a p40 alegység gátlása.

Módszerek

A vizsgálatok 28 ország 187 centrumában zajlottak, ahol a kutatók és a betegek is tisztában voltak azzal, hogy milyen kezelést kapnak. Ugyanakkor az endoszkópos vizsgálatot végzők nem ismerték a betegek besorolását, így az endoszkópos vizsgálati végpont objektív mérések eredményének köszönhető. A vizsgálatba olyan, 18 és 80 év közötti Crohn-betegségben szenvedőket válogattak be, akiket a tanulmány elkezdése előtt legalább 3 hónappal diagnosztizáltak a betegséggel; a kapott TNF-gátló-terápiára vagy elégtelen választ adtak, vagy nem tolerálható mellékhatás fellépése miatt a kezelést abba kellett hagyniuk. A betegség besorolásánál a Crohn-betegség-aktivitási és -súlyossági skálát (CDAI) vették alapul. A skála a tünetek 0-600 pont közötti értékelésén alapul. A tanulmány betegeinek tünetei ezen a skálán 220-450 pont közötti értékeket mutattak. A vizsgálat második hetében kötelezően, megadott protokoll szerint kezdték meg a glükokortikoidok leépítését. Bármilyen egyéb, anti-TNF-en kívüli biológiai terápia használata szigorúan tilos volt.

A tanulmány hatásossági és biztonságossági értékelése

A tanulmány két primer végpontját a 24. héten mutatott klinikai remisszió (CDAI <150) és a 48. héten elvégzett endoszkópos vizsgálat által mutatott remisszió jelentette. A klinikai remissziót a risankizumab ustekinumabhoz viszonyított noninferioritása tekintetében elemezték a páciensek első 50%-ánál, azok körében, akik a tanulmány 24. hetéig végig kezelés alatt álltak, vagy valamilyen oknál fogva abbahagyták azt. A noninferioritás megállapítása a vizsgálat folytathatósága és a szuperioritás meghatározása miatt volt fontos, ugyanis a vizsgálat tervezésekor a risankizumabot a hatóságok még nem fogadták be a Crohn-betegség terápiájában. A 48. heti, endoszkópos evaluáció – amely a vizsgálat második primer végpontját is jelentette – a risankizumab szuperioritását mutatta. A vizsgálat eredeti protokollja szerint a 48. heti második primer végpontot a klinikai remisszió jelentette volna, azonban ezt 2021. szeptemberében megváltoztatták. Ez a változtatás az endoszkóppal is kimutatható remisszió fontosságát hangsúlyozza, ami

a STRIDE-II irányelvek alapján a gyulladásos bélbetegségek kezelésének hosszú távú céljaival is harmonizál. A szekunder végpontok tekintetében a risankizumab szuperioritása volt mérhető.

Minden olyan beteg esetében, akik a randomizációs eljárásan átestek, és legalább egy adag gyógyszert kaptak, biztonságossági vizsgálat is történt. A mellékhatásokat az adverz események terminológiai kritériumrendszere alapján osztályozták.

Eredmények

A vizsgálatban 527 beteget osztottak két csoportba, 262 beteg risankizumabot, 265 beteg ustekinumabot kapott, legalább egy dózisban. A hatásossági analízisben végül 520 beteg vett részt, akik meghatározott dózisban kapták a hatóanyagokat az indukciós és a fenntartó fázisban egyaránt. A résztvevők demográfiai és egyéb alaptulajdonságait tekintve jól tükrözték a mérsékelt és súlyos fokú Crohn-betegségben szenvedők jellemzőit. A betegek körülbelül 25%-ánál több mint egy anti-TNF-terápia mutatkozott hatástalannak. A páciensek mintegy 25%-a fenntartó glükokortikoid-kezelésben részesült. A risankizumabcsoporthoz képest a betegek nagyobb arányban kapták meg a teljes kezelést, mint az ustekinumabcsoporthoz képest (90,2% vs. 72,8%). A risankizumabmal kezeltéknél a terápia abbahagyásáért a mellékhatások tehetőek felelőssé (3,1%), míg az ustekinumab esetében a terápia felfüggesztésének leggyakoribb oka a hatástalanság volt (13,2%). Azok a résztvevők, akik menet közben léptek vissza a kezelés folytatásától, többnyire a betegség újbóli fellángolására hivatkoztak.

A vizsgálat mindkét végpontját elérte. A risankizumab noninferiornak mutatkozott az ustekinumabhoz viszonyítva a 24. héten mutatott klinikai remisszió tekintetében (58,6% vs. 39,5%). A kiigazított különbség (adjusted difference, AD) 18,4% (95% CI: 6,6–30,3) volt, ami elérte az előre meghatározott 10 százalékpontos noninferioritási küszöböt. A 48. héten végzett endoszkópos remisszió mérésekor a risankizumab szuperior volt az ustekinumabhoz képest (31,8 vs. 16,2%; AD: 15,6% [95% CI: 8,4–22,9; $p < 0,001$]). A primer végpontok szenzitivitási vizsgálatának eredménye és a kiegészítő vizsgálatok eredményei konzisztensek voltak az elsődleges analízis eredményeivel. Ugyancsak konzisztenciát lehetett kimutatni az alcsoport-analízisek primérvégpont-elemzésénél.

A risankizumab szuperiornak mutatkozott a 48. heti másodlagos végpontok vizsgálatánál is: a klinikai és

endoszkópos remisszió, valamint a glükokortikoid-mentes endoszkópos és klinikai remisszió esetében ($p < 0,001$, minden esetben). Mindemellett a risankizumab nagyobb hatékonyságot mutatott az előre felállított kutatási végpontok eredményeinek tanulmányozásakor. Ezek a végpontok a CDAI klinikai válasz, a székletszámmal és hasi fájdalommal jellemezhető CDAI-pontszámok, a biológiai remisszió, a mucosa gyulladás és az életminőség voltak. A risankizumabkaron kevesebb hospitalizációról számoltak be.

Mellékhatások

A mellékhatások száma mindkét karon hasonló értéket mutatott; ezek közül a COVID-19-fertőzés volt a leggyakrabban jelentett mellékhatás mindkét csoportban. A súlyos adverz események száma a risankizumab esetében 10,3%, míg az ustekinumabnál 17,4% volt, amelyek nagy része a gastrointestinumot, főként a Crohn-betegség rosszabbodását érintette. A súlyos infekciók és a májat érintő mellékhatások száma hasonló volt. Ez utóbbi májenzimeltéréseket jelentett, de major hepatikus mellékhatás nem volt megfigyelhető. Mindkét karon egy-egy esetben figyelték meg laphámrák kialakulását. Anafilaxiás reakció, súlyos fokú hyperszenzitivitás, aktív tuberkulózis vagy halál nem fordult elő.

Következtetések

A terápiás döntéshozatal sok esetben a klinikai vizsgálatok eredményeiből származtatható konklúziók alapján történik. Az ismertetett vizsgálat a TNF-gátló-kezelésre refrakter Crohn-betegség esetén vizsgálta két, a hatóságok által már befogadott biológiai hatóanyag működését. A vizsgálat a risankizumab szuperioritását mutatta minden (klinikai és endoszkópos) vizsgálati végpont tekintetében. A tanulmány legfőbb gátja a vizsgálat nyitott kivitelezése volt, amely a tünetek és a mellékhatások bejelentését befolyásolhatta. Ezt ellensúlyozandó, az endoszkópiát végző szakemberek nem tudták, hogy egyes betegeket mely vizsgálati csoportba sorolták be.

A mérsékelt és súlyos, TNF-gátló-kezelésre nem kellően reagáló, Crohn-betegségben szenvedő páciensek esetében a risankizumab a SEQUENCE-vizsgálat 24. hetében a klinikai remisszió tekintetében noninferioritást, a 48. héten elvégzett endoszkópos remisszióvizsgálat szuperioritást mutatott az ustekinumabhoz képest.

Mogyorósi Gabriella dr.

IBS-C: komplex megközelítés az életmódtól a gyógyszerekig

Az IBS-C krónikus, relapszusokkal járó kórkép, amelynek vezető tünete a visszatérő hasi fájdalom, és a székletürítés gyakoriságának és/vagy formájának megváltozásával társul. A betegség jelentősen befolyásolja a betegek életminőségét. Diagnosztikája és kezelése gyakran multidiszciplináris megközelítést igényel.

Diagnózis, tünetek

A kórkép diagnosztikai megközelítése a Róma IV kritériumokon alapul: az IBS-re jellemző tünetek mellett az alarmtünetek hiányának igazolása alapvető jelentőségű. Patofiziológiai szempontból multifaktoriális, heterogén kórkép: a fájdalom-érzékelés zavara, a visceralis hiperszenzitivitás, a gasztrointesztinális motilitás eltérései, a mikrobiom megváltozása, a bélfal-permeabilitás változása, esetleges gyulladás, dysbiosis, valamint pszichológiai tényezők játszhatnak benne szerepet. A korai traumatikus életesemények, a szorongás és a depresszió nem tekinthetők az IBS közvetlen okának, ugyanakkor jelentősen befolyásolhatják a tünetek intenzitását és az életminőséget. Az IBS-C kezelésében különösen fontos a megfelelő orvos-beteg kapcsolat kialakítása (2).

Életmód-modifikáció

Az IBS-C kezelésének célja a spontán székletürítések gyakoriságának növelése és a hasi diszkomfort csökkentése. A betegség terápiája az életmód-változtatást, laxatívumok alkalmazását, szükség esetén spazmolitikumok adását, a szekretagóg szereket, az antidepresszánsokat és a pszichoterápiás módszereket foglalja magában, miközben mérsékli a tüneteket, és javítja az életminőséget. A hét több napján végzett fizikai aktivitás csökkentheti az IBS egyes tüneteit – a puffadást és a fáradtságot –, miközben kedvezően hat a szorongásra is. A rendszeres étkezés, a megfelelő folyadékbevitel, az alkohol- és koffeinfogyasztás mérséklése szintén része az életmódi kezelésnek. Az oldható rostok, például a psyllium (útifűmaghéj) kedvező hatású az IBS-C tüneteire, míg az oldhatatlan rostok, például a búza- és gabonakorpa fokozhatják a panaszokat. Az alacsony FODMAP-tartalmú étrend az IBS egyik legfontosabb, táplálkozást érintő kezelési lehetősége, amely a fermentálható oligoszacharidok, diszacharidok, monoszacharidok és poliolok bevitelének csökkentését jelenti (3).

Laxatívumok

Az IBS-C kezelésében az egyéni tolerancia és a domináns tünetek figyelembevétele alapvető fontosságú. Az ozmotikus hashajtók, pl. a polietilén-glikol (PEG, makrogol) és a laktulóz hatékonyak a krónikus székrekedés kezelésében. A makrogolt a bélbaktériumok kevésbé bontják le, ezért alkalmazása kevesebb puffadással jár, mint azt a laktulóz használata során tapasztalni lehet. A hagyományos stimuláns hashajtók alkalmazását korlátozhatja az általuk okozott görcsös hasi fájdalom (4). A kórkép kezelésében másodvonalon a bél szekrécióját fokozó vagy a motilitását befolyásoló készítmények alkalmazhatók. A szekretagóg gyógyszerek (linaclotid, lubiproston, plecetanid, tenapanor) a folyadékszékreció fokozásán keresztül lágyítják a székletet. Az 5-HT₄-agonisták a bélmotilitás fokozásán keresztül fejtik ki hatásukat (5).

Pszichoterápia és stresszkezelés

Az IBS-C kezelésében a pszichológiai terápiák az eddigi megfigyelések alapján sikeresnek bizonyultak. A kognitív viselkedésterápia, a pszichodinamikus pszichoterápia és a hipnoterápia egyaránt alkalmazhatók, különösen társuló szorongás, depresszió, elkerülő magatartás vagy jelentős pszichés terheltség esetén. IBS-C-ben pszichológiai társbetegség vagy kifejezett hasi fájdalom esetén elsősorban SSRI-k alkalmazása mérlegelendő (1, 6, 7). A Williams Életkészségek Program magyar változatát az SE Magatartástudományi Intézete adaptálta. Mivel az IBS-C-ben a stressz a tünetek meghatározó tényezője lehet, a program hozzájárulhat a tünetek enyhítéséhez és az életminőség javításához; az ezzel kapcsolatos evidenciaszint azonban egyelőre nem meghatározható (1).

Mogyorósi Gabriella dr.

A probiotikumok kiegészítő alkalmazása gyomorfekély kezelése során

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), a gyomor nyálkahártyáját kolonizáló Gram-negatív baktérium okozta fertőzés világszerte megközelítőleg 4,4 milliárd embert érint (1). A tartós fertőzés szinte minden esetben krónikus gastritist, 10-20%-ban pedig peptikus fekélybetegséget okoz. Emellett gyomornyálkahártya-atrófiát, metapláziát, súlyosabb esetben pedig adenokarcinómát vagy mucosaasszociált limfoid szöveti (MALT) lymphomát hozhat létre. A fertőzés okozta elváltozások mellett valószínűsíthető szerepe van a vashiányos anémia, az idiopátiás thrombocytopeniás purpura és a B₁₂-vitamin-hiány kialakulásában (2). Azokban az országokban, ahol sikeresen valósult meg a *Helicobacter pylori* eradikációja, a gyomorrák incidenciájának számottevő csökkenése figyelhető meg (3, 4).

A Maastricht VI/Florence Konszenzus szerint a *H. pylori* diagnózisának felállítása után minden esetben javasolt a fertőző ágens elleni terápia alkalmazása. Jelenleg a legszélesebb körben alkalmazott standard kezelést a 7-14 napig tartó hármas vagy négyes eradikációs terápia jelenti. Négyes terápia esetén a két antimikrobiális szerből és protonpumpagátlóból álló hármas terápiát bizmutkészítménnyel egészítik ki (4). Az elmúlt két évtizedben azonban világszerte jelentősen megnőtt a *H. pylori* antibiotikumok elleni rezisztenciája, amely a kezelések sikerességének fokozatos csökkenésével járt együtt (1–4). Emellett az antibiotikumok gyakori mellékhatásai – például a hasmenés, a hányinger és a hányás – rontják a betegek együttműködését, ami tovább csökkenti a standard kezelések hatékonyságát (1, 4–6).

Az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb figyelem irányul a probiotikumok kiegészítő alkalmazására. Hazánkban is elérhetők azok az élő mikroorganizmusok – a *Bacillus clausii* O/C, N/R, SIN és T törzseit – tartalmazó készítmények, amelyek megfelelő dózisban kedvező hatást gyakorolnak a gazdaszervezet egészségére, különösen a gasztrointesztinális rendszer működésére (4). A *H. pylori* fertőzés során a baktérium virulenciafaktorai károsítják a gyomor epithelialis sejtjeinek integritását, a gyulladásos folyamatok fokozódását, és apoptosist indukálnak (5). A probiotikumok kompetitíve gátolják a *H. pylori* tapadását az epithelialis sejtekhez (2). A baktérium kiváltotta immunválasz hatására megnövekedett proinflammatorikus citokinek szintjét a

probiotikumok által termelt antibakteriális anyagok (szerves savak, rövid szénláncú zsírsavak, hidrogén-peroxid) csökkentik (2, 3). A probiotikumok a mucin termelődésének fokozásával a gyomor mucosális barrierjének védelmét is ellátják. Ezek a folyamatok hozzájárulnak a baktérium kolonizációjának csökkentéséhez és a gasztrointesztinális diszkomfort enyhítéséhez (1–4, 6). A *Bacillus clausii* spóráképző baktérium, így ellenáll a gyomor savas közegének, és életképes formában jut a bélrendszerbe (2). Az intesztinális traktusban kolonizálódva a természetes antibiotikumrezisztenciája okán képes túlélni az eradikációs kezelést (7).

Az élő baktériumokat tartalmazó probiotikus szerek mérsékelhetik az antibiotikumszedés következtében létrejött mellékhatásokat (nausea, diarrhoea stb.), támogatva a fertőzés által érintett betegek adherenciáját (2, 4). Közvetlen hatásuk a *H. pylori* eradikációjára még nem igazolódott (3, 4, 6). Azonban a Maastricht Konszenzus kritériumai alapján a probiotikumok – többek között a *Bacillus clausii* – ígéretes kiegészítői lehetnek a *H. pylori* eradikációs terápiának, elsősorban a kezelés tolerálhatóságának javítása révén. Ugyanakkor további, nagy betegszámú, jól megtervezett, randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek annak tisztázására, hogy a *B. clausii* milyen mértékben járul hozzá közvetlenül az eradikáció sikerességéhez, illetve mely betegcsoportok profitálhatnak leginkább az alkalmazásából (4).

Mogyorósi Gabriella dr.

Tisztelt orvoskolléga!

A lapunk hasábjain aktuálisan zajló akkreditált továbbképző tanfolyamunk 2 lapszám szakmai anyagára épül, vagyis 2 modulból áll. A továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, amelynek sikeres teljesítése esetén összesen 8 kreditpont szerezhető. Minden lapszámban, vagyis modulonként 12 tesztkérdés található, ezek 75%-ának helyes megválaszolásáért részpontszám jár a következők szerint: 1 modul teljesítése esetén 4 kreditpont, 2 modul teljesítése esetén 8 kreditpont.

A tanfolyamon megszerzett kreditpontok a következő szakvizsgák esetén szakma szerinti pontként kerülnek elszámolásra: belgyógyászat, diabetológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-orvostan, gasztroenterológia, geriátria, gyermek-gasztroenterológia, háziorvostan, infektológia, kardiológia, klinikai onkológia, neurológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül), orvosi rehabilitáció (belgyógyászat). A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

Ha részt kíván venni a lapunk által nyújtott kreditpontoszerző tanfolyamon, kérjük, hogy látogasson el az **orvosikreditpont.hu** internetes oldalra, ahol minden információt megtalál, hogy kitölthesse a tesztkérdéssort. Az oldalra való belépés regisztráció után lehetséges, mivel az oldal zárt szakmai portál. A regisztráció ingyenes.

A tesztkérdéssor megoldása által megszerzett kreditpontokról az **oftex.hu** internetes oldalon tájékozódhat a kitöltési határidő után.

Kitöltési határidő: 2026. december 31.

Mikor gondoljunk májátültetésre?

A transzplantációs referálás időzítése cirrózisban

Gerlei Zsuzsanna dr.

1. Melyik állítás igaz a transzplantációs centrumba történő referálással kapcsolatban?

- A:** A referálás és a várólistára helyezés ugyanazt jelenti.
- B:** A referálás célja a májátültetés időpontjának meghatározása.

C: A referálás célja a beteg transzplantációs alkalmasságának és a várható előnynek a megítélése.

D: Referálásra csak MELD >30 pont esetén van szükség.

2. Miért lehet félrevezető az alacsony MELD-pontszám?

A: Mert minden alacsony MELD-pontszámú beteg azonnal transzplantálandó.

B: Mert nem tükrözi mindig a refrakter ascites, hyponatraemia, encephalopathia vagy HPS/portopulmonalis hipertónia kockázatát.

C: Mert a MELD csak HCC esetén használható.

D: Mert nem tartalmazza a bilirubint.

3. Melyik dekompenzációs esemény miatt javasolt sürgős transzplantációs referálás és a transzplantáció mérlegelése?

A: Az első asciteses epizód miatt.

B: A hepatorenális szindróma (HRS) miatt.

C: A kompenzált cirrózis miatt.

D: Az izolált thrombocytopenia miatt.

4. Melyik állítás írja le a legpontosabban az úgynevezett „low MELD paradoxont”?

A: A beteg klinikai állapota súlyos lehet annak ellenére, hogy a MELD-pontszám viszonylag alacsony marad.

B: A MELD-pontszám nem használható a graftallokáció során.

C: A magas MELD-pontszámú betegek várólistás mortalitása alacsony.

D: A MELD-score kizárólag cholestaticus májbetegségekben alkalmazható.

Transzplantált betegek utógondozása: hosszú távú gondozás és akut gasztroenterológiai helyzetek májtranszplantáció után

Haboub Sandil Anita dr.

5. Mi a májtranszplantált beteg hosszú távú utógondozásának egyik legfontosabb célja?

A: Az immunszuppresszió mielőbbi teljes elhagyása.

- B:** A graftfunkció megőrzése és a korai/késői szövődmények felismerése.
- C:** Csak a májenzimek évenkénti ellenőrzése.
- D:** A képalkotó vizsgálatok rutinszerű mellőzése.

6. Kóros májenzimszintek esetén melyik vizsgálat segít elsőként a vaszkuláris és biliáris szövődmények felismerésében?

- A:** Hasi ultrahang Doppler-vizsgálattal.
- B:** Izolált tumormarker-meghatározás.
- C:** Csak HbA_{1c}-vizsgálat.
- D:** Terheléses EKG.

7. Melyik állítás igaz a májtranszplantált betegek infekcióira?

- A:** Súlyos infekció csak magas láz esetén merülhet fel.
- B:** Az élő, attenuált vakcinák transzplantáció után általában szabadon adhatók.
- C:** A klasszikus infekciós tünetek immunszuppresszió mellett hiányozhatnak.
- D:** A multidrogrezisztens kórokozók nem befolyásolják az ellátást.

8. PSC-IBD miatt gondozott, májtranszplantált betegnél melyik szűrés kiemelten fontos?

- A:** A rendszeres kolonoszkópos surveillance.
- B:** Csak évente mellkasröntgen.
- C:** Rutin májbiopszia minden kontroll alkalmával.
- D:** A lipidprofil.

Az incidencián túl: a nemi különbségek változása és a hasnyálmirigyrák növekvő népegészségügyi terhe Magyarországon
Mohácsi Gábor dr. és munkatársai

9. Hogyan változott a hasnyálmirigyrák nyers incidenciája Magyarországon 2001 és 2022 között?

- A:** Lényegében változatlan maradt.
- B:** 20%-kal csökkent.
- C:** Mintegy 74%-kal emelkedett.
- D:** Több mint a kétszeresére emelkedett.

10. Melyik nem esetében emelkedett gyorsabban a hasnyálmirigyrák incidenciája a vizsgált időszakban?

- A:** A férfiaknál.
- B:** A nőknél.
- C:** A két nemnél azonos mértékben.
- D:** Egyik nemnél sem mutatkozott emelkedés.

11. Melyik tartozik a hasnyálmirigyrák kockázati tényezői közé?

- A:** Dohányzás.
- B:** Obesitas.
- C:** Diabetes mellitus.
- D:** Valamennyi fenti tényező.

12. Hogyan változott a hasnyálmirigyrák mortalitás/incidencia aránya (MIR) Magyarországon 2001 és 2022 között?

- A:** 0,79-ről 0,96-ra emelkedett.
- B:** 0,96-ról 0,79-ra csökkent.
- C:** Lényegében változatlan maradt.
- D:** 0,96-ról 0,50 alá csökkent.