

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG  
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TAMOGATÁSÁVAL



LXXII. ÉVFOLYAM



2/2019

---

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

---

# MIBA

---

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

---

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG  
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

---

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

---

		<b>ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK</b>
DR. DOMJÁN GYULA DR. TREMMEL ANNA DR. GADÓ KLÁRA	61	A PLAZMAFERÉZIS JELENTŐSÉGE A BELGYÓGYÁSZATBAN
DR. GASZTONYI BEÁTA DR. PETRILLA PETRA DR. SZENES MÁRIA DR. BATKA GÁBOR DR. TULASSAY ZSOLT	71	A MARIHUÁNA TERÁPIÁS ALKALMAZÁSA, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A GASTROINTESTINALIS BETEGSÉGEKRE
DR. BUZÁS GYÖRGY MIKLÓS	79	A METAANALÍZISEK SZEREPE A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN
		<b>EREDETI KÖZLEMÉNYEK</b>
DR. SZAUDER IPOLY	87	A HIPERTÓNIA SZÍVBETEGSÉG
DR. PÉCSI DÁNIEL DR. TÓTH MÁTYÁS DR. VINCZE ÁRON	95	ENDOSZKÓPOS REGISZTEREK A MINŐSÉG SZOLGÁLATÁBAN
		<b>MŰVÉSZET</b>
MÉSZÁROS ÁKOS	101	A TÜZES SZÍNEK FORRADALMA A NEÓSOK NAGYBÁNYÁN – KIÁLLÍTÁS VIRÁG JUDIT GALÉRIÁJÁBAN
DR. KRUTSAY MIKLÓS	108	PASCAL ÉS A JANSENISTÁK

# MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

## Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Ezek mellett esettanulmányoknak, összefoglaló irodalmi referátumoknak, a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, módszertani leveleknek is szívesen adunk helyet. Várunk társasági híradásokat, előrejelzést tervezett rendezvényekről, kongresszusi beszámolókat, kollégiumi határozatokat, könyvismertetőket és szakmatörténeti írásokat (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

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

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

### Szerzőség

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

### Kéziratok elbírálása

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

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

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

### Orvosi helyesírás

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

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

### Technikai követelmények

A kéziratokat elektronikus úton (e-mail: [szathmari.miklos@med.semmelweis-univ.hu](mailto:szathmari.miklos@med.semmelweis-univ.hu)) kérjük a szerkesztőségbe továbbítani. *Eredeti munka* megírásakor

célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat teljes terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert.

### Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük külön dokumentumban mellékelni. Valamennyi ábrát és táblázatot sorszámmal és címmel kell ellátni. A szövegben minden ábrára és táblázatra hivatkozni kell.

- A táblázatokat Word dokumentumként, szerkeszthető formában kérjük.
- A grafikus ábrákat a Kiadó árajzoltatja.
- **A fényképeket digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel kérjük,** lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvétel fogadható el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatarozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy az ábrákat ne helyezzék Word vagy PowerPoint dokumentumba, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!

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

### Összefoglalás

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

### Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, ezek száma ne haladja meg a harmincat. A hivatkozások az első három szerző nevét felsorolva (további szerzők esetén az „és mtsai” kiegészítéssel), a dolgozat címét és a megjelenés helyét és idejét tartalmazzák a következő módon: Green J, Jot TS, Gold ML: Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; 331: 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos cím rövidítések (*NLM's Title Abbreviation*) szerint történjen (elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>).

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

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

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

Az irodalomjegyzéket az **idézési sorrend szerint sorszámozva** kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

### Curriculum vitae

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

## E SZÁMUNK SZERZŐI

### Dr. Buzás György Miklós

1948-ban született Kolozsváron, 1972-ben végzett a helyi Orvos- és Gyógyszerészeti Intézet Általános Orvosi karán, 1977–1990 között a szilágysomlyói Városi Kórház gastroenterológiai osztályán orvos, majd főorvos, 1990–1996 között a budapesti Balassa János Kórház I. Belgyógyászati Osztályán adjunktus. 1991-ben gastroenterológiai szakvizsgát tett, 2007-ben védte meg PhD-értekezését. Érdeklődési területei: *Helicobacter pylori*, ultrahangvizsgálatok, laktóztolerancia. Több szakmátörténeti könyv (gastroenterológia, diabetológia, peptikus fekély, ultrahang) szerzője. A Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KKNP Kft. gastroenterológiai szakrendelésén, a Józsefvárosi Szent Kozma Egészségügyi Központban, a Szigetszentmiklósi Szakrendelőben és a MEDOC Egészségközpont Kft.-ben dolgozik.

### Dr. Domján Gyula

Egyetemi tanár, belgyógyász, immunológus, hematológus, laboratóriumi szakorvos. A Semmelweis Orvostudományi Egyetemen végzett 1974-ben. Orvostovábbképző Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, illetve a SE-ETK I. Sz. Belgyógyászati és Geriátriai Klinika munkatársa, majd a Szent Rókus Kórház Belgyógyászati Osztály vezetője, később a kórház főigazgatója. Ezt követően az SE-ETK intézetigazgatója, illetve az ÁOK I. Sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa, Laboratóriumi Medicina Intézet egyetemi tanára. Tudományos és klinikai tevékenységét elsősorban a klinikai immunhematológia területén fejezi ki. A Magyar Aferezis Társaság elnöke.

### Dr. Gasztonyi Beáta

1995-ben szerzett diplomát a Pécsi Orvostudományi Egyetemen, 1995–2006 között az egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 2006 óta a Zala Megyei Szent Rafael Kórház Belgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosa, 2016-tól tudományos és oktatási orvos igazgató helyettes. 2000-ben belgyógyászból, 2003-ban gastroenterológiából szerzett szakképesítést. 2015-ben endoszkópos ultrahang licence vizsgát tett. 2002-ben PhD-, 2012-ben habilitált doktor fokozatot szerzett, 2015-ben egyetemi magántanárrá nevezték ki. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának főtitkára (2008–2017), a Veszprémi Akadémiai Bizottság Gastroenterológiai Munkacsoport vezetőségi tagja (2009-től), a Magyar Gastroenterológiai Társaság Endoszkópos Ultrahang Szekciójának vezetőségi tagja (2013-tól), a Magyar Gastroenterológiai Társaság vezetőségi tagja (2014-től), a Magyar Belgyógyász Társaság titkára (2016-tól), a Magyar Gastroenterológiai Társaság Endoszkópos Ultrahang Szekció titkára (2017-től). Számos szakmai és tudományos elismerést kapott: Magyar Gastroenterológiai Társaság Magyar Imre-díj, Pécsi Tudományegyetem: Kiváló gyakorlatvezető, Dávid Károly-díj. Zala Megyei Kórház Nívódíj, Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának Emlékérme, Emberi Erőforrások Minisztériuma által adományozott Pro Sanitate díj, Zala Megyei Kórházért díj.

### Dr. Szauder Ipoly

Belgyógyász, kardiológus, hipertológus, PhD, egyetemi magántanár, European Cardiologist of ESC, European Hypertension Specialist of ESH. Korábban kórházi belgyógyász osztályvezető főorvos (Csepeli Kórház, OPNI), jelenleg a Vecsési és a Pestszentimrei Kardiológia-Hipertónia Szakrendelés és a Budapesti Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ vezetője. Az 1993-ban általa kidolgozott, közreadott szakmai elvi alapok felhasználásával készült a „Cardiotens és CardXplore” nevű egyidejű ambuláns vérnyomás- és EKG-monitor. A hipertóniás szívbetegség kutatója, és mint új, komplex klinikai entitásnak, hazai megismertetője: „Hipertóniás szívbetegség monográfiája” (2011) ötletadó főszerkesztője, három könyvfejezet szer-

# MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

**Dr. Szathmári Miklós**

E-mail: szatmik@bel1.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

**Dr. Hetényi Géza** (1947–1949)

**Dr. Gömöri Pál** (1950–1958)

**Dr. Julesz Miklós** (1959–1962)

**Dr. Magyar Imre** (1963–1982)

**Dr. Lehoczy Dezső** (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

**Dr. Tulassay Zsolt**

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

**Dr. Czákó László**

**Dr. Dank Magdolna**

**Dr. Domján Gyula**

**Dr. Eggenhofer Judit**

**Dr. Gasztonyi Beáta**

**Dr. Herszényi László**

**Dr. Hunyady Béla**

**Dr. Járady Zoltán**

**Dr. Karádi István**

**Dr. Kempler Péter**

**Dr. Masszi Tamás**

**Dr. Patai Árpád**

**Dr. Poór Gyula**

**Dr. Szalay Ferenc**

**Dr. Szekanez Zoltán**

**Dr. Vasas Livia**

**Dr. Wittmann István**

International Editorial Board

**Fabio Farinati** (Padua)

**Gergely István** (Marosvásárhely)

**Günther Krejs** (Graz)

**Peter Malfertheiner** (Magdeburg)

**Harthmuth Neumann** (Freiburg)

**Jaroslav Regula** (Varsó)

**Szabó Gyöngyi** (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

**MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.**

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Mega-Galaxis Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2019

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írás és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

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

zője. 153 publikáció: 5 szakkönyv, 4 könyvfejezet, 1 ismeretterjesztő könyv, 36 közlemény, 118 kongresszusi és orvostovábbképző előadás a belgyógyászat, kardiológia, hipertológia tárgykörében. 1991–2018 között az Orvostovábbképző Egyetem, a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszék oktatója, a Szegedi Orvostudományi Egyetem vendégtanára, posztgraduális orvos- (rezidens-) képzések vezetője.

#### **Dr. Pécsi Dániel**

2016-ban szerzett orvosi diplomát a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. Az egyetem alatti tudományos diákköri tevékenysége a gyomor gyulladós állapotainak vizsgálatára irányult, elsősorban állatmodellekben a tranziens receptorpotenciál ioncsatornák szerepét tanulmányozta. A diplomaszerezést követően nappali tagozatos PhD-hallgatóként folytatta tanulmányait a PTE ÁOK Transzlációs Medicina Intézetében. Fő érdeklődési területe az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) minőségi mutatóinak vizsgálata; témavezetője dr. Vincze Áron. A kutatási téma keretében elindították az országos ERCP-regisztret. Ennek folyamánként több endoszkópos témájú klinikai vizsgálat tervezésében és szervezésében vesz részt. Emellett több – heveny hasnyálmirigy-gyulladásos betegcsoportot érintő – randomizált, kontrollált és megfigyeléses klinikai vizsgálat szervezésében és betegbevonásában is részt vesz. 2018 szeptemberétől gasztroenterológus rezidens. Számos magyar és nemzetközi konferencián tartott poszterprezentációt és előadást (UEG Week, ESGE Days, EPC, Pancreatic Fest, HPSG, MGT). A kórélettan tantárgyat orvostanhallgatók számára magyarul, angolul és németül is oktatja.

---

## **ELŐZETES**

### **A Magyar Belorvosi Archívum 2019/3. számának tervezett tartalomjegyzéke:**

*Alizadeh H:* Immunthrombocytopeniás purpura (ITP, Werlhof-kór)

*Papp V:* Probiotikumok szerepe az alsó gastrointestinalis tünetek kezelésében

*Tóth K:* Kardiovaszkuláris rizikó, primer és szekunder prevenció Európában és hazánkban

*Patai Á:* Fundusmirigy-polypus

*Wohner N:* Célzott kezelés a hematólgiában

*Simon K:* Orvos-beteg viszony régen és ma

*Szabó A:* 150 éve született id. (Gidófalvi) Jancsó Miklós belgyógyász, orvosprofesszor

*Buzády T:* Karinthy Frigyes agyműtétje

# A PLAZMAFERÉZIS JELENTŐSÉGE A BELGYÓGYÁSZATBAN

Dr. Domján Gyula<sup>(1, 2)</sup>, Dr. Tremmel Anna<sup>(1)</sup>, Dr. Gadó Klára<sup>(2, 3)</sup>

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

(2) Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségtudományi Klinikai Tanszék, Budapest

(3) Szent Rókus Kórház, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** *Plazmaferézis alatt olyan eljárásokat értünk, amelyek lehetővé teszik a vér extracorporalis történő szétválasztása révén bizonyos anyagok eltávolítását, majd ezt követően a megmaradó összetevők visszaadását. Amennyiben donor aferézisről beszélünk, olyan véralkotók kerülnek eltávolításra, amelyek mások számára, terápiás célból hasznosíthatók. Az aferézisnek tehát két fő célja van: a nemkívánatos vérösszetevők eltávolítása beteg esetében, illetve egy recipiens beteg számára szükséges vérösszetevő gyűjtése egészséges donortól. Az összegyűjtendő anyag szempontjából beszélhetünk plazmaferézisről, amikor plazmaalkotókat gyűjtünk össze, majd távolítunk el, vagy citaferézisről, amelynek során sejtek (thrombocyták, fehérvérsejtek, vörösvérsejtek, őssejtek) gyűjthetők. Szinte nincs olyan szervrendszer, amelynek betegségei kezelésében ne lenne hatékonyan alkalmazható az aferézis. Ennek ellenére, leginkább akkor kerül sor alkalmazására, amikor a szokványos gyógyszeres kezelési lehetőségek kudarcot vallanak. Ennek részben a komplex kezelés nehéz elérhetősége, a magas költségek, a krónikus betegségek esetében pedig sokszor csak átmeneti eredmény az oka. Fontos, hogy a kezeléseket megfelelő időpontban végezzék, azok ne utolsó lehetőségként történjenek meg. Legnagyobb szerepe a gyorsan progrediáló, igen súlyos állapotot előidéző, gyógyulást eredményező esetekben van, így HELLP-szindróma, thromboticus thrombocytopeniás purpura, Guillain-Barré-szindróma, katasztrofális antifoszfolipid szindróma esetében megkérdőjelezhetetlen alkalmazásának jelentősége.*

**Kulcsszavak:** *terápiás aferézis, immunadszorpció, plazmaferézis, fotoferézis, autoimmun betegség*

**Domján Gy, Tremmel A, Gadó K: SIGNIFICANCE OF PLASMAPHERESIS IN INTERNAL MEDICINE**

**SUMMARY:** *Plasma exchange or apheresis is procedures allowing the removal of certain harmful elements of the blood by extracorporeal separation than giving back the rest. During donor apheresis the removed components can be used for therapeutic purpose for someone else. There are two main goals of apheresis: removal of undesirable blood components in case of diseases and collection of blood components from a healthy donor for a recipient patient. According to the separated substances we can speak about plasmapheresis when plasma components are collected or cytapheresis when cells (red blood cells, leukocytes or thrombocytes) are separated. Almost all organ systems can be found among diseases treatable by apheresis. At the meanwhile it is most commonly applied when treatment results with standard therapy are not satisfactory. This is mainly due to the high costs and also the often only temporary results. Plasmapheresis has the most relevant value in the treatment of rapidly progressive, leading to very severe conditions such as HELLP syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, Guillain-Barré syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome. Application of plasmapheresis in the treatment of these diseases is inevitable.*

**Keywords:** *therapeutic apheresis, immunadsorption, plasmapheresis, photopheresis, autoimmune diseases*

*Magy Belorv Arch 2019; 72: 61–70.*

A terápiás aferézis extracorporalis vértisztító eljárás, amelyet először 1914-ben Abel és mtsai írtak le.<sup>1</sup> Olyan eljárásokat foglal magában, melyek során a beteg véréből bizonyos (rendszerint káros) összetevők összegyűjthetők, eltávolíthatók, majd a maradék összetevők visszaadhatók. A véralkotók szétválasztása történhet centrifugálással, vagy használhatunk féligáteresztő membránt. Manapság a terápiás aferézis automatizált rendszerek segítségével történik, amelyeknek hatalmas előnye, hogy a kezelés során a volumenek

ellenőrizhetők és a kezelt betegek biztonságát nagymértékben fokozzák.<sup>9</sup> Az eljárás során sejtes összetevők (fehérvérsejtek, vörösvérsejtek, thrombocyták) és különböző plazmaalkotók (antitestek, immunkomplexek, lipoproteinek, toxinok) távolíthatók el. Az eltávolított plazma kolloid oldattal vagy albuminnal helyettesíthető. Plazmafiltráció alkalmazásakor lehetőség van arra is, hogy a kívánt makromolekulákat szelektíven másodlagosan távolítsuk el (kaszádfiltráció, kriofiltráció, LDL-aferézis), ilyenkor a beteg saját plazmája

visszaadható, nem szükséges donorplazmát vagy albumint alkalmazni.

## Aferézistechnikák

Többféle aferézistechnikát ismerünk, a legalapvetőbbek ezek közül a centrifugáláson, a filtráción, valamint az immunadszorpción alapuló eljárások. Az első kettő nem szelektív eljárás. Ennek hátránya, hogy az eltávolítani kívánt plazmafrakción (antitestek, krioprecipitátumok, monoklonális fehérjék, keringő immunkomplexek) kívül számos hasznos, nélkülözhetetlen plazmaalkotó is eltávolításra kerül.

A terápiás aferézis fejlődésével olyan szelektív eljárások is alkalmazásra kerültek – pl. immunadszorpció –, amelyek specifikusan bizonyos molekulákat céloznak meg, és így mód nyílik ezek szelektív eltávolítására. A szelektív eljárások nagy előnye, hogy lehetőséget biztosítanak olyan molekulák eltávolítására, amelyek bizonyos betegségben fontos patogenetikai szerepet töltenek be, egyszerre mind megőrizhetőek nélkülözhetetlen plazmaalkotók (alvadási faktorok, albumin, immunglobulinok). Hátránya, hogy meglehetősen költséges.<sup>30</sup>

*Centrifugáláson alapuló eljárás.* Az összetevők szétválasztása fajsúlykülönbség alapján történik. A plazma, a trombocyták, lymphocyták, monocyták, granulocyták és a vörösvérsejtek a centrifugálás során elkülöníthető rétegeket alkotnak. A korábbi rendszerek szakaszos kezeléssel (ún. egytűs rendszer) működtek, ennek során a komponensek eltávolítása, majd a maradék vér visszaadása egymást követő lépésben történt egy vénás hozzáférés segítségével. A későbbiekben az anyagok eltávolítását és a visszaadást folyamatosan, egyidejűleg („kettűs rendszer”) biztosító technikát is kidolgoztak, amelyek sokkal biztonságosabbak.

*Filtráció.* Ez az eljárás olyan membránt alkalmaz, amely átjárható a nagy molekulású plazmafehérjék számára, de a sejttes elemeket nem engedi át. Plazmaferézis céljára alkalmazható, de cit aferézis nem végezhető ezzel a módszerrel.

*Kaszádfiltráció.* Kaszádfiltráció során az első (hagyományos centrifugáláson vagy filtráción alapuló) elválasztást követően egy második membránszűrést is alkalmaznak, amely során csak a nagy molekulákat távolítják el, így a plazma jelentős része, a kisebb plazmaalkotókkal együtt, megőrizhető. Ezt a módszert alkalmazzák pl. az immunglobulinok, az immunkomplexek, az LDL-koleszterin eltávolítására.

*Immunadszorpció.* A centrifugálással vagy filtrációval eltávolított plazmát speciális oszlopon vezetik át. Az oszlopot olyan adszorbens borítja, amely specifikus módon, kémiai kötések kialakításával képes egyes anyagok megkötésére. Ezt a technikát ma kiterjedten alkalmazzák, pl. hypercholesterinaemia dilatatív cardiomyopathia kezelésében. A módszer igen szelektív és nagyon hatékony. Kevés mellékhatással kell számolni alkalmazása során, de az immunglobulinok ha-

tékony eltávolítása miatt immunhiányos állapot kialakulására gondolnunk kell. Magyarországon a különböző technikák alkalmazásában és bevezetésében élen járt Jákó János és Szegedi Gyula.

## *Az immunadszorpció eljárás módjai, alkalmazása*

Az immunadszorpció (IA) három csoportra osztható. Ezek a nem szelektív, félszelektív és nagy szelektivitású adszorbensek alkalmazásával végzett eljárások. Míg a nem szelektív adszorbensek (így a dextranszulfát, triptofán és fenilalanin) többféle anyag (fibrinogén, albumin, lipidek és immunglobulinok) plazmaszintjét képesek csökkenteni, a félszelektív adszorbensek (pl. a *Staphylococcus* protein A nagy aviditással rendelkeznek az IgG1, -2, -4 Fc-részéhez) egyféle plazmakomponenshez mutatnak affinitást. A nagy szelektivitású adszorbensek esetében az oszlophoz kötött antigének, specifikus antitestkötődéssel úgy távolítanak el egy plazmaalkotót, hogy a többi anyag plazmakoncentrációja nem változik meg.

## *Az egyes adszorbensek tulajdonságai*

*Staphylococcus protein A:* A *Staphylococcus* sejtmembránjának egyik alkotórésze a protein A. Nagy affinitást mutat az IgG-hez, elsősorban az IgG1, IgG2 és IgG4 alosztályhoz, kevésbé erősen köti az IgG3-at. Az IgM és az IgA jóval kisebb affinitással kötődik a protein A-hoz. Használata során leukocytostasis alakulhat ki, vasculitist, glomerulonephritist eredményezve.<sup>19</sup>

*Triptofán, poliakrilamid:* Ezek a vegyületek elsősorban hyperlipoproteinaemia kezelésében használatosak, az LDL-lipoproteint kötik meg, így ennek plazmakoncentrációja csökkenthető.

*Dextrán-szulfát:* Főként szepszis és heveny veselégtelenség esetén alkalmazzák, gyakran hemodialízissel és hemofiltrációval kombinálva. A plazmát filtrációs technikával különválasztják, majd dextranszulfáttal töltött oszlopon további patogén vegyületek elválasztására kerül sor: interleukinokat, TNF- $\alpha$ -t, CRP-t tudnak így módon eltávolítani. Az így „megtisztított” plazmát, a sejttes alkotóelemekkel kiegészítve, ezt követően hemodializálják. A dextranszulfátot lipidaferézis céljára is használják.

*Szilikát gél:* A szilikát gél granulomok felszíne negatív töltésű, így az LDL- és VLDL-molekula apoB régiója pozitív töltésével könnyen hozzákapcsolódik. A HDL-koleszterin-partikulumok ezzel szemben nem lépnek reakcióba a szilikátgyöngyökkel.

Az immunadszorpciót leggyakrabban immunpatomechanizmusú kórképek esetében alkalmazzuk, így SLE, antifoszfolipid szindróma, myasthenia gravis, Guillain-Barré-szindróma, dilatatív cardiomyopathia, pemphigus vulgaris, immunpatomechanizmusú vesebetegségek (ANCA-asszociált vasculitis, Goodpasture-szindróma, TTP és cryoglobulinaemia) eseteiben, illet-

ve, transzplantációt követően, a graftkilökődés megelőzése céljából. Szerepe különösen akkor kerül előtérbe, ha a standard kezelés valamilyen okból nem alkalmazható.

Az LDL-aferezis (DALI = Direct Adsorption of Lipoproteins) és a szelektív CRP- és C1q-aferezis is immunadszorpciós eljárások, amelyeket a későbbiekben mutatunk be részletesebben. Bár a módszer már több évtizede ismert, fokozta az érdeklődést irányában az a körülmény, hogy a terápiás aferezis (TA) alkalmazása több autoimmun betegség esetében nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. Az új technikák lehetővé tették az oszlopok ismételt, többszöri felhasználását, ezzel hatékonyabbá téve a kezelést, fokozva a költséghatékonyaságot is.

#### *Immunadszorpció alkalmazása SLE-ben és antifoszfolipid szindrómában (APS)*

Az SLE terápiájában az 1970-es évek óta alkalmaznak extracorporalis kezelést. Bár TA alkalmazása lupus nephritisben szenvedő SLE-s betegekben nem csökkentette a vesekárosodás mértékét, de egyéb terápiára nem válaszoló esetekben kedvező hatás érhető el. Az eredmények értékét csökkentik, hogy a tanulmányok többsége kevés eset, alkalmasint egy-egy eset bemutatására szorítkozik.

Az IA jóval specifikusabb eljárás. Indikációja SLE és APS esetében szintén a terápiarefrakter betegség, illetve az immunsuppresszív kezelés ellenjavallata, és a terhesség. A plazmaferézis, a TA és az IA ezekben az esetekben hatékony alternatíva lehet. Nemcsak az autoantitestek eltávolítása révén fejt ki hatását, hanem az aktiválódott komplement-összetevők, alvadási faktorok, citokinek és mikropartikulumok eliminációjának is fontos szerepe van az eljárás eredményességében. Mindkét módozat (a TA és az IA) biztonságos eljárás, IA esetén a vérzéses szövödmények még ritkábban fordulnak elő.<sup>25</sup> Megjegyezzük, hogy általában véve a vérzéses szövödmények száma csekély.

A katasztrofális antifoszfolipid szindróma (CAPS) ritka, igen gyakran halálos betegség, melynek során néhány nap alatt több szervet érintő thrombosis alakul ki. Kezelése összetett feladat, amelyben a plazmaferézisnek és az immunadszorpciónak is helye van.<sup>11</sup> (Magyarországon Soltész Pál munkássága emelhető ki ezen a területen.)

Számos szisztémás autoimmun betegséggel van összefüggésben több neurológiai indikációval végzett TA, a kezelések száma világviszonylatban és hazánkban is jelentős. E betegségcsoport nem témája ennek a beszámolónak, de feltétlenül meg kell említeni Komoly Sámuel, aki e határterületen tevékenykedik.

Az IA az Ig-k 95%-át képes már két kezelési ciklus során eltávolítani a keringésből, míg TA alkalmazásával 68% alá nem csökkenthető az Ig-szint. A mellékhatásokat tekintve azonban, az Ig-k ilyen nagy mennyi-

ségben történő eltávolítása súlyos humorális immunhiányt okozhat, amire mindig figyelemmel kell lenni az IA alkalmazása esetén.

Ha az SLE a várandós állapot alatt aktiválódik vagy a hyperlipoproteinaemia szorul kezelésre, szükség lehet IA alkalmazására. Terhesség alatt az immunsuppresszív szerek használata általában nem javasolt, ezzel szemben az IA biztonságos, kevés a mellékhatása, kiválthatja a gyógyszeres terápiát, így kivédhető a súlyos betegség anyát és magzatot veszélyeztető következménye.<sup>10</sup>

Terhességi antifoszfolipid szindróma (OAPS) esetén második vonalbeli kezelésként alkalmazható az IA. Amennyiben a kis dózisu aszpirin és az LMWH-terápia nem hatékony, a kezelés kiegészíthető IA-val. Az eljárás igazoltan csökkenti az IgG típusú ACA és B2-GPI antitestek mennyiségét, és hozzásegít a terhesség sikeréhez.<sup>6</sup>

#### **Aferézis alkalmazása a klinikumban**

A terápiás aferézist igen kiterjedten alkalmazzák sok neurológiai, renalis, hematológiai, immunológiai, anyagcsere-, bőrgyógyászati betegség kezelésében. Szisztémás autoimmun betegségekben, transzplantációt követő szervkilökődés kezelésében egyaránt fontos kezelési lehetőség. Legnagyobb szerepe a gyorsan progresszív, igen súlyos állapotot előidéző esetekben van, így HELLP-szindróma, thromboticus thrombocytopeniás purpura, Guillain-Barré-szindróma, katasztrofális antifoszfolipid szindróma esetében megkérdőjelezhetetlen alkalmazásának jelentősége.

A száznál is több betegség közül, amelyben az aferézis kedvező hatását leírták, sok esetben nem rendelkezünk bizonyítékokon alapuló tanulmányokkal a kezelés hatékonyságát illetően. Sokszor a randomizált kontrollált vizsgálat hiánya a betegségek ritkaságának következménye. Az Amerikai Aferézis Társaság (American Society of Apheresis, ASFA) ennek figyelembevételével dolgozta ki ajánlását, amelyet rendszeresen frissít. Ebben minden indikációnál szerepel az ajánlás erőssége (grading): erős ajánlás (grade 1), gyenge ajánlás (grade 2). Emellett azt is közli, hogy az ajánlás milyen szintű bizonyítékon alapul: A: magas szintű bizonyíték, B: közepes szintű bizonyíték, C: alacsony vagy nagyon alacsony szintű bizonyíték. Mindezek alapján a betegségek aferézisindikációját három kategóriába sorolja: I. kategória: 1A, 1B erősségű ajánlás, az aferézis első vonalbeli kezelésként ajánlott (*1. táblázat*); II. kategória: az aferézis második vonalbeli kezelésként ajánlott (*2. táblázat*); III. kategória: rendszerint 2B, 2C erősségű ajánlás, melyek esetében az aferézis optimális szerepe jelenleg nem meghatározott.



**1. táblázat. ASFA I. kategóriájú indikáció:  
aferézis első vonalbeli kezelésként ajánlott**

Szervrendszer	Kórkép
Idegrendszer	Guillain-Barré-szindróma
	Krónikus inflammatoricus demyelinizáló polyneuropathia
	Myasthenia gravis
	Gyerekkori <i>Streptococcus</i> -asszociált autoimmun neuropszichiátriai betegség (PANDAS)
Vér és vérképző rendszer	Thromboticus thrombocytopeniás purpura
	Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma
	Hiperviszkozitás szindróma (paraproteinaemiák)
	Súlyos cryoglobulinaemia
Vese	Goodpasture-szindróma
	ANCA-asszociált glomerulonephritis
	Rekuráló fokális szegmentális glomerulosclerosis
	Antitest-közvetített rejectio vesetranszplantációt követően
Anyagcsere	Familiális homozigóta hypercholesterinaemia
	Fulmináns Wilson-kór

**2. táblázat. ASFA II. kategória:  
aferézis második vonalbeli kezelésként javasolt**

Szervrendszer	Kórkép
Idegrendszer	Lambert-Eaton-féle myastheniás szindróma
	Sclerosis multiplex akut exacerbatiója
	Krónikus fokális encephalitis
	Neuromyelitis optica
Vér és vérképző rendszer	ABO-inkompatibilis őssejt transzplantáció
	Aplasztikus anaemia
	Életveszélyes hideg agglutinin betegség
	Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma (komplementfaktor génmutációval)
Immunrendszer	Myeloma kaszt nephropathiával
	Vörösvérsejt-immunizáció várandósság alatt
	Katasztrofális antifoszfolipid szindróma
	Cerebralis SLE
Anyagcsere	Refsum-betegség

## További felhasználási területek

### LDL-aferézis

Az LDL (low-density lipoprotein) emelkedett plazmaszintjének szerepe az atherosclerosis és a következményes kardiovaszkuláris szövödmények kialakulásában egyértelműen bizonyított. A súlyos hyperlipoproteinaemiában szenvedők körében az átlagnépességhez képest 100-szor gyakrabban és jóval korábbi életkorban alakul ki koszorúér-betegség, arteria carotis szűkület, alsó végtagi verőérszűkület. Szintén igazolt, hogy a koleszterinszint (különösen az LDL-koleszterin-frakció) csökkentésével az atherosclerosis progressziója és a szövödmények kialakulásának gyakorisága csökkenthető.

LDL-aferézis alkalmazásával rövid idő alatt a plazma LDL-koleszterin-szintje jelentősen csökkenthető. Egy 2–4 órás időtartamú kezelés során kb. 10 g LDL-koleszterin távolítható el, mely 70-85%-os plazmaszintcsökkentést eredményez.

Az LDL-aferézis az elmúlt 25 évben került a napi klinikai gyakorlatba. A familiáris hypercholesterinaemia standard kezelésének a gyógyszeres terápián és a diétán kívül az LDL-aferézis is része.

Többféle módszer használható az LDL-koleszterin plazmából történő eltávolítására.<sup>7</sup> A leggyakrabban alkalmazott és klinikai jelentőségű eljárások közé tartozik a fix fázishoz kötött monoklonális vagy poliklonális antitestek alkalmazása, heparinnal végzett extracorporalis LDL-precipitáció (HELP = heparin extracorporalis lipoprotein precipitation), a cellulózhoz kötött dextrán-szulfáttal végzett LDL-koleszterin-adszorpció (DSA), a lipoproteinek direkt adszorpciója poliakrilát felhasználásával (DALI = direct adsorption of lipoproteins) és a félszelektív LDL-immunadszorpció eljárás cellulóz-diacetát segítségével.

A módszerek különböznek egymástól hatékonyságuk és szelektivitásuk tekintetében. Megjegyzendő, hogy a DALI az egyetlen olyan eljárás, amelynek során a lipoproteinek közvetlenül távolíthatók el a teljes vérből, szemben a többi módszerrel, ahol először a plazmát különválasztják, és az LDL eltávolítása csak második lépésben történik.

### *Az egyes lipoproteinaferézis-módszerek rövid bemutatása*

A DSA (*Liposorber*) a pozitív töltésű apoprotein B (apoB) és a negatív töltésű dextrán-szulfát elektrosztatikus kölcsönhatásán alapul. A dextrán-szulfát kovalens kötéssel kapcsolódik a cellulózrészecskékhez. Mivel szerkezete hasonló az LDL-receptoréhoz, pseudo-receptorként viselkedik. Az elsődleges szétválasztást követően a plazmát az oszlopon átáramoltatják, amely minden apoB-t tartalmazó anyagot (LDL, VLDL, triglicerid) megköt. Az így megtisztított plazmát adják vissza a betegnek. Az eljárásnak kevés mellékhatása

van, általában enyhék: hypotonia, hányinger, hypoglykaemia. Előnye, hogy nagy szelektivitással távolítja el az apoB-tartalmú molekulákat és nagyon hatékony. Hátránya a jelentős munkaiány.<sup>2</sup>

A *HELP* lényege, hogy az apoB-t tartalmazó lipoproteint savas közegben a heparin precipitálja. A lipoproteinnal együtt a heparin a fibrinogént is precipitálja, a fibrinogénszint-csökkenés korlátozza a megtisztítható plazma mennyiségét. A precipitátum ezt követően egy polikarbonát-membrán segítségével eltávolításra kerül. A megmaradt szabad heparin csaknem teljes mértékben eltávolítható heparinadszorber felhasználásával. A savas kémhatású plazmát bikarbonátdialízis révén fiziológiás pH-júvá alakítják, és az LDL-től megtisztított plazmát a sejtekkel együtt visszaadják a betegnek.<sup>12</sup> Bár technikailag bonyolult, de biztonságos és hatékony eljárás. Hátránya, hogy nem eléggé szelektív, és a koleszterinen kívül a fibrinogén, komplementfaktorok, plazminogén, VIII. faktor is eltávolításra kerül.

Az *immunadszorpció* során a plazma előzetes szeparációját követően egy szefarózoszlopon áramoltatják keresztül. A szefarózoszlophoz birka apoB-ellenes antitesteket kötnek, az apoB reverzibilisen kapcsolódik az antitestekhez az affinitáskromatográfia elveinek megfelelően. Egy oszlop kb. 3 g LDL-koleszterint tud megkötni. Az oszlopok regenerálhatók és újrafelhasználhatók. Egy oszlop kb. 40 kezeléshez alkalmazható. Ez az eljárás rendkívül szelektív, de kevésbé hatékony, mint a többi módszer. Az LDL-szint a kiindulási érték 30–40%-ára csökkenthető; a vHDL, immunglobulinok, fibrinogén kb. 15–20%-kal csökken, kimutatták a fehérvérszám kismértékű csökkenését és átmeneti komplementaktivációt is.<sup>21</sup>

*DALI*: a módszert Bosch és mtsai írták le.<sup>8</sup> Közvetlen hemoperfúziós módszerről van szó, amelynek során a vért átáramoltatják egy poliakriláttal borított, poliakrilamid-szemcséket tartalmazó porózus szerkezetű mátrixon. A folyamat során az apoB reakcióba lép a negatív töltésű poliakriláttal. A szivacsos szerkezet következtében a reakció igen nagy felületen zajlik, ami a hatékonyságot növeli. Az oszlop nem regenerálható, egy oszlop egy kezelésre használható. Ez a költségeket jelentősen emeli. Mivel az oszlop más pozitív töltésű anyagokat is megköt, az oszlopot először telítik kalciummal és magnéziummal, hogy megelőzzék a hypocalcaemiát és hypomagnesiaemiát. A módszer biztonságos, hatékony, nagyon ritkán idéz elő mellékhatást. Az LDL-szint egy 100 perces kezelés alkalmával >60%-kal csökkenthető.<sup>8</sup>

Mind a DSA, mind a DALI alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik ACE-gátlót szednek, mivel a megemelkedő bradikininszint anafilaxiás shockot okozhat.

#### *Az LDL-aferezis javallatai*

Az LDL-aferezis javallatai közé tartozik a homozigóta vagy kettős heterozigóta familiáris hypercholesterinae-

mia (HC), valamint a heterozigóta HC és más örökletes HC abban az esetben, ha diéta és gyógyszeres terápia nem eredményes, súlyos atherosclerosis áll fenn, valamint ha aorta-coronaria bypassműtét történt és a gyógyszeres kezelés nem biztosítja a stabil állapotot.

*Aferézis alkalmazása dilatatív cardiomyopathiában.* Dilatatív cardiomyopathiában kimutathatók olyan antitestek, amelyeknek jelentős szerepük van a betegség patogenezisében. Ilyen antitestek a mitokondriumok, az aktin, a miolemma, a kalciumcsatornák, az ADP-ATP karrier ellen irányuló ellenanyagok, különösen a  $\beta$ 1-adrenoceptor-ellenes antitest kóroki szerepe bizonyított. Új terápiás lehetőség a DCM kezelésében immunadszorpció technika (Ig-Therasorb) alkalmazása.<sup>14</sup>

A gyógyszeres kezelést aferézissel kombinálva a DCM-ben szenvedő betegeknek nemcsak a  $\beta$ 1-adrenoceptor-ellenes antitest szintje csökkenthető jelentősen, hanem az ejekciós frakció, a verőterefogat és a szivindex emelkedése is kimutatható.

#### **Plazmaferézis alkalmazása a toxikológiában**

Nagy kontrollált vizsgálatok hiányában a plazmaferézis hatékonyságát egyenként kell igazolni az egyes mérgezések kapcsán. Leggyakrabban gyilkosgölgöcmérgezés esetében alkalmazzák, azokban az esetekben, ahol nem áll antidótum rendelkezésre és a mérgezés potenciálisan halálos kimenetelű. A plazmaferézis a halálozást 30–50%-kal csökkenti a megszokott kezeléssel elérhető <20%-hoz képest.

Súlyos triciklikus antidepresszáns (amitriptilin-), L-tiroxin-, verapamil-, diltiazem- és karbamazepinmérgezésben is hatékonyan csökkenti a vér gyógyszer-szintjét. Teofillin, nehézfém- (higany- és vanádium-), valamint szervesfoszfát-mérgezésben is indokolt az alkalmazása.

#### **Extracorporalis májpotló kezelések**

Az idült májelégtelenség akut progressziója alatt a májcirrhosis igen rövid időn (2–4 hét) belül bekövetkező súlyos romlását értjük, amelyet gastrointestinalis vérzés, fertőzés, alkoholfogyasztás, műtéti beavatkozás válthat ki, klinikailag progrediáló sárgaság, hepatitis encephalopathia, hepatorenalis szindróma és sokszervi elégtelenség tüneteinek kialakulása jellemzi. A prognózis rendkívül rossz, kórházi kezelés ellenére a halálozás 50–66%.<sup>20</sup> Akut májelégtelenségben TA-t is alkalmazunk, sajnálatosan alacsony hatásfokkal.

A mesterséges májpotló kezelés („műmáj”) igazoltan csökkenti a halálozást a standard gyógyszeres kezelési módokhoz képest.<sup>22</sup> Segítségével az albuminhoz kötött mérgező anyagok eltávolíthatók, ezzel a máj regenerációja elősegíthető.

A stabil krónikus májelégtelenség akut progressziójában a proinflammatoricus citokineknek fontos kóroki szerepük van, fokozzák a gyulladást, a májsejtek apoptosist, necrosist, a cholestasist és a fibrosist

progresszióját.<sup>35</sup> Az extracorporalis máj pótló kezelések a kóros citokinek eltávolításával jótékony hatásúak a betegség lefolyására. Jelenleg két módszer áll rendelkezésre: a MARS (molecular adsorbent recirculating system) és a Prometheus (fractionated plasma separation, adsorption and dialysis). A két eljárás jelentős mértékben eltér egymástól.

A MARS-kezelés esetében a vért egy albumin számára nem átjárható membránon dializálják át 20%-os humán albuminnal szemben, amely kiszűri a 60 kD-nál nagyobb molekulákat. Ezt követően további tisztítási eljárásként szén és ioncserélő gyantát tartalmazó oszlopon vezetik keresztül a dializátumot, amely a vízdékony anyagokat, így az ammóniát egy alacsony fluxusú rendszer segítségével eltávolítja.<sup>34</sup>

A Prometheus-kezelés egy albumin számára permeábilis szűrőn keresztül történő frakcionált plazmaszeparációs eljárás. Ennek során a beteg plazmájában lévő albumint egy 250 kD-os membránon áramoltatják keresztül, majd közvetlenül kerül két oszlopra, amelyek különböző adszorbenst tartalmaznak. A vízdékony anyagokat egy nagy fluxusú dializáló távolítja el.<sup>27</sup>

Bár a kezelés alkalmas a hatékony detoxikációra, az albuminhoz kötődő vízdékony toxinok és a bilirubinszint jelentős csökkenését eredményezi, bizonyítottan biztonságos eljárás, a teljes túlélés tekintetében, nem szelektált beteganyagon jelentős javulást nem eredményez.<sup>24</sup>

A kezelés hatékonysága azonban lehetőséget biztosít arra, hogy áthidalható legyen általa a végérvényes gyógyulást jelentő transzplantációig tartó időszak.

### CRP-aferezis

Aferézissel jelentősen csökkenthetők különböző gyulladásos és cardialis biomarkerek, így az NT-proBNP, CRP és a prokalcitonin vérszintje.<sup>37</sup>

Az atherosclerost ma gyulladásos eredetű folyamatnak tartják. A CRP az egyik legfontosabb gyulladásos biomediatör. Mivel a CRP fontos szerepet játszik a hyperlipoproteinaemiában kialakuló atherosclerosis patomechanizmusában, eltávolításának nagy jelentősége van. Mind a DALI (direkt lipoprotein adszorpció), mind a DSA (dextrán-szulfát adszorpció) alkalmas módszer a CRP-szint csökkentésére, legnagyobb mértékben a nem szelektív plazmaferézis, legkevésbé a HELP (heparin-mediált extracorporalis LDL-precipitáció) csökkenti a CRP vérszintjét.<sup>18</sup>

Thromboticus microangiopathiában is vizsgálták a CRP-csökkentés szerepét. ADAMTS13-deficiens betegek esetében a kezelés előtti emelkedett CRP-szint hosszabb terápiás válasz időt okozott.<sup>29</sup>

Heveny szívinfarktust követően a CRP további, másodlagos szívizom-károsodás kialakulását okozza. Állatmodellben CRP-aferezis segítségével a CRP szérumszintje és az infarktus területe jelentős mértékben csökkenthető, egyúttal a hegszövetben olyan morfoló-

giai változások is kialakulnak (remodelling), amelyek a verőterfogot (LVEF) megőrzését elősegítik.

Emögött az az elgondolás áll, hogy a vér megemelkedett CRP-koncentrációja aktiválja a komplement-rendszert, ezzel elősegíti a cardialis monocyták és macrophagok pusztulását.<sup>32</sup>

Az ST-elevációval járó heveny infarktus kezelésében hatékony és biztonságos kiegészítő eszköz lehet a CRP-aferezis. Egy jelenleg is folyamatban lévő német multicentrikus, randomizált „proof-of-concept” vizsgálat interim elemzése szerint a standard kezelést (az Európai Kardiológiai Társaság irányelve által ajánlott kezelés, beleértve a teljes koszorúér-revascularisatiót) CRP-aferezissel egészítik ki, 47%-kal csökkenthető az elhalt szívizomterület nagysága. Emellett, a másodlagos végpontként megjelölt LVEF 54,8% volt, ami szignifikánsan jobb eredmény a kontroll csoport (csak standard kezelés) mellett detektált 46,9%-ához képest.

### Extracorporalis citokinadszorpció

A citokinek kis (<40 kDa) szolubilis fehérjék, amelyek fontos szerepet játszanak a szervezet immunvédekezésében. Autokrin, parakrin és hormonális jelátviteli úton sokféle célsejt aktiválódásának, proliferációjának folyamatát közvetítik. A proinflammatoricus és antiinflammatoricus citokinek egyensúlyának megbomlása áll sokféle kórkép, így pl. a szepszis és a sokszervi működészavar (MODS) középpontjában.<sup>4</sup> A szepszis kezelésében régóta alkalmaznak extracorporalis vértisztító eljárásokat.

Ma szinte kizárólag a biokompatibilis adszorpciós hemofiltereket alkalmazzák, ami a citokinek fizikai tulajdonságukon alapuló eltávolítása elvén működik.<sup>5</sup>

Különböző méretű és különböző oldalláncot tartalmazó porózus szemcsékből kialakított adszorbeáló oszlopok felhasználhatók bizonyos mérethatár közötti molekulák megkötésére. A szemcsék nagyságának fizikai módosítása, illetve az oldalláncok kémiai úton történő megváltoztatása révén citokinek, bakteriális endotoxinok és lipopoliszacharidok megkötése válik lehetővé.<sup>3</sup>

A Cytosorb egy olyan hemoadszorpciós rendszer, amellyel mind a proinflammatoricus, mind az antiinflammatoricus citokinek szérumszintjének csökkentése érhető el. Szepszisben akkor találták a leghatékonyabbnak, ha a kezelést a diagnózis felállításához képest 24 órán belül megkezdték.<sup>23</sup> A citokinszint normalizálásával hemodinamikai és metabolikus stabilitás érhető el.

Nemcsak a szepszis kezelésében érhető el kedvező eredmény, hanem egyéb esetekben is sikerrel alkalmazható, mint pl. szívsebészeti beavatkozások vagy posztoperatív heveny veseelégtelenség esetén.

A cardiorespiratoricus elégtelenség támogató kezelésében az extracorporalis membránoxigenizációt (ECMO) kiterjedten alkalmazzák. Az ECMO-kezelés kapcsán a gyulladásos rendszer aktiválódása figyelhe-

tő meg (CPB-indukált gyulladáshoz vezető reakció, SIRS poszt-CPB). Ez nagyon hasonló a sepszisben bekövetkező hyperinflammatoricus folyamatokhoz, és hasonló klinikai következményekkel is jár.<sup>36</sup>

Az ECMO-kezeléshez kapcsolódó citokinvihar hatásainak csökkentésre alkalmazott hemoadszorpciós kezelés eredményeit egyelőre nem támasztják alá kontrollált, randomizált, prospektív vizsgálatok, csak esettanulmányokat találunk. Ezek alapján a csökkentett citokinszinttel párhuzamosan hemodinamikai stabilitás érhető el, és csökken a betegek vazopresszorigénye.<sup>26</sup> Hazánkban Péntes István úttörő munkásságát szeretnénk megemlíteni.

## CAR T-sejt terápia

A CAR (chimeric antigen receptor) T-sejt terápia (CAR-T terápia) során genetikailag módosított T-sejteket alkalmaznak. Ezek a sejtek specifikus tumorantigének ellen irányuló, hatékony citotoxikus aktivitást fejtenek ki.<sup>28</sup> A módszer az egyik legspecifikusabb génterápián alapuló tumorelles immunterápiának tekinthető. A CAR-T terápia jelentős fejlődésen ment keresztül, a beépített kostimulációs antigént kódoló géneknek megfelelően hatékonysága jelentősen nőtt. Az egyik lehetséges irány szerint a kiméra antigénreceptort úgy alakították, hogy többféle tumorasszociált antigénhez (TAA) is tudjon kapcsolódni, így egy kezelés alkalmazásával többféle daganatsejtet is képes támadni. Ugyanakkor gondot jelent, hogy a célba vett tumorsejteken lévő antigének más sejteken is expresszálnak, így a CD19 nemcsak malignus B-sejtek felszínén található meg. Ez a probléma az egyik legjelentősebb a CAR-T terápia alkalmazása során. A másik lehetséges mellékhatás a citokiniáramlás szindróma.

Ma az anti-CD19 CAR-T terápia legjelentősebb felhasználási területe a lymphoma, a leukaemia és a neuroblastoma kezelése, de az újabb kutatások nem daganatos betegségekre is irányulnak. Így ígéretesnek tűnik a CAR-T terápia felhasználása a sclerosis multiplex, a gyulladáshoz vezető bélbetegségek, valamint a HIV-fertőzés esetében.<sup>13</sup>

## Aferézis és transzplantáció

Szolid szervek transzplantációja kapcsán az aferézis eljárásoknak két területen van fontos szerepük: egyrészt a nem HLA-identikus donorral történő transzplantáció előtt végzett deszenzilizáció területén, másrészt a transzplantációt követő szervkilökődés megakadályozása céljából használható. A deszenzilizáció az allogén „mismatch” össejt-transzplantációk esetén is alkalmazható.

*Deszenzilizációs eljárások transzplantáció előtt.* A deszenzilizáció célja, hogy eliminálja, vagy az elégséges szintre csökkentse a donor HLA és ABO antigének ellen termelődő ellenanyagok szintjét. A tapasztalatok nagy része a veseátültetés kapcsán szerzett ismeretek-

ből származik. A deszenzilizáció eredményeképpen nő a felhasználható donorszervek száma, ezáltal csökkenthető a megfelelő donorszervre történő várakozási idő, ez különösen a szívtranszplantáció esetében jelent nagy előnyt.

Szolid szerv transzplantációja előtti deszenzibilizáció céljára alkalmazható az immunadszorpciós módszer *Staphylococcus* protein A, vagy protein G oszloppal, ami az IgG ellenanyag eltávolítását teszi lehetővé, de kivitelezhető antigénnel fedett oszloppal is, amely specifikusan távolítja el az anti-A vagy az anti-B izoagglutinineket. Intravénás immunglobulin (IvIg) adásával egészítik ki az eljárást, amely alkalmazható nagy dózisu kezelésként, vagy kisebb, frakcionáltan alkalmazott infúziók formájában. Egy további lehetőség plazmaferézis és kis dózisu IvIg-kezelés alternáló alkalmazása.<sup>38</sup> A kezelést többször kell ismételni, mert az extravasalis térből történő gyors diffúzió *antitestbound*ot eredményez.

A proteoszómagátló bortezomibot újabban jó eredménnyel alkalmazták a HLA-ellenes antitestek termelődésének gátlására. Alkalmazását megelőzően plazmaferézissel érzékenyítik a recipiens plazmasejtjeit bortezomibbal szemben. A bortezomib elhúzódoan képes csökkenteni az antitestek mennyiségét.<sup>15</sup>

*Transzplantációt követő akut szerv kilökődés.* Az antitestmediált kilökődési reakció (antibody-mediated rejection, AMR) a szolid szerv transzplantációját követően még mindig jelentős szövödménynek tekinthető. A kompatibilis vesetranszplantációt követően 5%-ban, míg inkompatibilis transzplantáció esetén akár 40%-os gyakorisággal is kialakulhat. Tüdőtranszplantált betegeknél kb. 30%-ban figyelhető meg donorspecifikus antitestek jelenléte, ami rossz prognózist jelez. Rendkívül fontos a beteg gondos követése, a donorspecifikus antitestek és a szervfunkció monitorozása. Az antitest-közvetített rejectio kezelésében a terápiás aferézis és az immunosuppresszív szerek adagjának emelése használatos az antitestszint csökkentése céljából. Összetett kezelést igénylő szövödmény, amelynek része a plazmaferézis, IvIg, rituximab (monoklonális anti-CD20 antitest), bortezomib vagy carfilzomib (újabb generációjú proteoszómagátló).

## Aferézis alkalmazása a nefrológiában

A nefrológiai alkalmazásnak a TA kezdete óta különös jelentősége van.

### *Rapidan progrediáló glomerulonephritis*

Akutan kezdődő és gyorsan progrediáló glomerulonephritis. Szövettani diagnózis, különböző entitások sorolhatók ebbe a csoportba, amelyek más-más okokra vezethetők vissza. Így az glomerularis bazálmembrán elleni antitest okozta (ABM-at-GN), a neutrophil granulocytá citoplazma elleni antitestekkel (ANCA) társult glomerulonephritisek, valamint az IgA-nephritis is

megjelenhet szövettanilag RPGN képében. Az RPGN-ben szenvedő betegek több mint 90%-ának keringésében az anti-GBM antitest kimutatható. Klinikailag a vesefunkció gyors romlása jellemzi, a glomerulusok felében szövettanilag a félholdképződés látható. A terápia részét képezik a nagy adagú kortikoszteroidok, citotoxikus immunuszpresszív szerek, valamint leflunomid, tumornecrosis faktor gátlók, kalcineuringátlók és T-sejt-ellenes antitestek. A plazmaferézis alkalmazása a dialízist igénylő, súlyos veseműködés-romlással járó esetekben nyújt előnyt.<sup>31</sup>

### *Haemolyticus uraemiás szindróma*

A betegség microangiopathiás haemolyticus anaemiával, thrombocytopeniával és heveny veseelégtelenséggel jellemezhető. Több formája van, patomechanizmusuk nem ismert teljes mértékben, a terápia összetett. A terápiás aferézis alkalmazása azzal az előnnyel jár, hogy korai fázisban avatkozhatunk be a kórfolyamatba, és ez lehetőséget teremt az immunkomplexek és toxikus anyagok gyors eltávolítására. A fibrinogén és a fibrindeggradációs termékek, valamint egyéb, a véralvadásban szerepet játszó molekulák eltávolításának szintén szerepe van a kedvező hatásban. A bakteriális és virális toxinok (pl. a Shiga-toxin) eltávolításával a komplementkaskád aktivációja előzhető meg, illetve, amennyiben már bekövetkezett, a komplementkomponensek is eltávolíthatók. A gyermekgyógyászatban ez a betegségcsoport különösen jelentős. A TA alkalmazásában Turi professzor nevét kell megemlítenünk.

A terápiás aferézis eljárások közül HUS esetén plazmaferézis, kettős filtráció és protein-A oszlopot használó immunadszorpció javasolható. A plazmaferézis és eculizumab (monoklonális komplement elleni antitest, anti-C5 antitest) kombinálása szintén eredményes.

### *Immunkomplex-nephritisek*

A glomerulonephritisek több formájában az első lépés, amely a betegség kialakulásához vezet, az immunkomplexek lerakódása, a szövethárosodás ennek a következménye részben azért, hogy az effektorsejtek Fc-receptoraihoz kapcsolódnak, részint elindítják a komplementaktivációt és a gyulladást. A keringő immunkomplexek és a glomerularis bazálmembrán közti interakció gyors megakadályozásában az immunuszpresszív terápia mellett a terápiás aferézis igen hatékony eszköz.

### **Egyéb felhasználási területek**

Thyreototoxicus krízis terápiaefrakter eseteiben, hyperlipidaemia okozta akut pancreatitis esetén a plazmaferézis alkalmazása szintén életmentő lehet. Haemolyticus transzfúziós szövődmény profilaxisaként is sor kerülhet alkalmazására.

Jelen összefoglaló terjedelmi okok miatt nem térhet ki mindazon területekre, ahol a terápiás aferézis alkalmazása segítséget nyújthat a gyógyításban.

### **Extracorporalis fotoferézis (ECP)**

Az eljárás során először leukaferézist végeznek. Az eltávolított mononukleáris fehérvérsejteket fotoszenzitiváló 8-metoxipszoralen-expozíciónak, majd ezt követően ultraibolya A sugárzásnak vetik alá. Az így kezelt sejteket adják vissza a betegnek. Ez a kezelés alkalmas arra, hogy az immunkompetens lymphocytákat a DNS-replikáció és transzkripció szétkapcsolásával inaktiválja, és apoptosist indukáljon.<sup>17</sup> A későbbiekben a hatásmechanizmussal kapcsolatosan az immunmoduláns szerep került előtérbe: a dendritikus sejtek aktivációja, a citokinprofil megváltozása, és többféle T-sejt-alcsoport, elsősorban a regulátoros T-sejtek (T<sub>reg</sub>) aktivációja lehet fontos.<sup>16</sup> Az ECP előnye a hagyományos immunuszpresszív gyógyszerekkel szemben, hogy anélkül eredményez immuntoleranciát és fejt ki gyulladásgátló aktivitást, hogy jelentős szisztémás immunuszpressziót okozna.

Az ECP hatékonyan alkalmazható autoimmun betegségek (pl. scleroderma), cutan T-sejtes lymphoma (Sézary-szindróma), graft versus host betegség (GVHD), valamint szolid szerv transzplantációját követő rejectio kezelésében, de alkalmazták a pemphigus vulgaris kezelésében is. Alkalmazása révén csökkenthető a beteg immunuszpresszív gyógyszer igénye is. Magyarországon Réti Marienne és Debrecenben Zeher Margit munkacsoportjának munkáját említjük.

Sézary-szindrómában az ECP első vonalbeli kezelésként ajánlott, akut és krónikus GVH betegségben, szív- és tüdőtranszplantációt követő rejectióban második vonalbeli kezelésként, sclerodermában, atópiás dermatitisben, Crohn-betegségben, nephrogen szisztémás fibrosisban, súlyos pemphigus vulgarisban és psoriasisban egyedi megfontolás alapján (III-as erősségű ASFA ajánlás) javasolt.<sup>33</sup>

### **Irodalom**

1. **Abel JL, Rowntree LG, Turner BB:** Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J Pharmacol Exp Ther* 1914; **5**: 625–641.
2. **Agishi T, Wood W, Gordon B:** LDL apheresis using the Liposorber® LA-15 system in coronary and peripheral vascular disease associated with severe hypercholesterolemia. *Current Therapeutic Research* 1994; **55**: 879–904.
3. **Bellomo R, Tetta C, Ronco C:** Coupled plasma filtration adsorption. *Intensive Care Med* 2003; **29**: 1222–1228.
4. **Bonavia A, Groff A, Karamchandani K, Singbartl K:** Clinical Utility of Extracorporeal Cytokine Hemoabsorption Therapy: A Literature Review. *Blood Purif* 2018; **46**: 337–349. doi: 10.1159/000492379.
5. **Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, McAuley DF, Blackwood B:** High-volume haemofiltration for

- sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **1**: CD008075.
6. **Bontadi A, Ruffatti A, Marson P, Tison T, Tonello M, Hoxha A, De Silvestro G, Punzi L:** Plasma exchange and immunoadsorption effectively remove antiphospholipid antibodies in pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *J Clin Apher* 2012; **27**: 200-204.
  7. **Bosch T:** Therapeutic apheresis-state of the art in the year 2005. *Ther Apher Dial* 2005; **9**: 459-468.
  8. **Bosch T, Gahr S, Belschner U, Schaefer C, Lennertz A, Rammo J, DALI Study Group:** Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions. *Ther Apher Dial* 2006; **10**: 210-218.
  9. **Dierickx D, Macken E:** The ABC of apheresis. *Acta Clin Belg* 2015; **70**: 95-99. doi: 10.1179/2295333714Y.0000000096. Epub 2014 Nov 4.
  10. **Dittrich E, Schmaldienst S, Langer M, Jansen M, Horl WH, Derfler K:** Immunoadsorption and plasma exchange in pregnancy. *Kidney & Blood Pressure Res.* 2002; **25**: 232-239.
  11. **Diószegi Á, Tarr T, Nagy-Vincze M, Nánágy-Vass M, Veisz R, Bidiga L, Dezső B, Balla J, Szodoray P, Szekanez Z, Soltész P:** Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: the beneficial effect of rituximab treatment. *Lupus* 2018; **27**: 1552-1558. doi: 10.1177/0961203318768890.
  12. **Eisenhauer T, Armstrong VW, Koren E:** Heparin extracorporeal LDL-precipitation (HELP): technical aspects and influence on plasma lipoproteins and apolipoproteins. In Gotto AM, Mancini M, Richter WO et al. (eds): *Treatment of Severe Hypercholesterolemia in the Prevention of Coronary Heart Disease.* Karger, Basle, Switzerland, 1976, p. 3.
  13. **Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, Choi EJ, Mao X, Cho MJ, Di Zenzo G, Lanzavecchia A, Seykora JT, Cotsarelis G, Milone MC, Payne AS:** Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. *Science* 2016; **353**: 179-184.
  14. **Felix SB, Staudt A, Dörffel WV:** Haemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy. *JACC* 2000; **35**: 1590-1598.
  15. **Flechner SM, Fatica R, Askar M, Stephany BR, Poggio E, Koo A, Banning S, Chiesa-Vottero A, Srinivas T:** The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. *Transplant* 2010; **90**: 1486-1492.
  16. **George JF, Gooden CW, Guo L, Kirklin JK:** Role for CD4(+)CD25(+) T cells in inhibition of graft rejection by extracorporeal photopheresis. *J Heart Lung Transplant* 2008; **27**: 616-622.
  17. **Gerber A, Bohne M, Rasch J, Struy H, Ansorge S, Gollnick H:** Investigation of annexin V binding to lymphocytes after extracorporeal photoimmunotherapy as an early marker of apoptosis. *Dermatology* 2000; **201**: 111-117.
  18. **Hershovici T, Schechner V, Orlin J, Harell D, Beigel Y:** Effect of different LDL-apheresis methods on parameters involved in atherosclerosis. *J Clin Apher* 2004; **19**: 90-97.
  19. **Iglesias J, D'Agati VD, Levine JS:** Acute glomerulonephritis occurring during immunoadsorption with staphylococcal protein A column (Prosorba). *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 3155-3159.
  20. **Jalan R, Williams R:** Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002; **20**: 252-261. doi: 10.1159/000047017.
  21. **Jovin IS, Taborski U, Müller-Berghaus G:** Analysis of the long-term efficacy and selectivity of immunoadsorption columns for low density lipoprotein apheresis. *ASAIO J* 2000; **46**: 298-300.
  22. **Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C:** Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003; **289**: 217-222. doi: 10.1001/jama.289.2.217.
  23. **Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M:** Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care* 2017; **21**: 74.
  24. **Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, Sarrazin C, Hoste E, Van Vlierberghe H, Escorsell A, Hafer C, Schreiner O, Galle PR, Mancini E, Caraceni P, Karvellas CJ, Salmhofer H, Knotek M, Ginès P, Kozik-Jaromin J, Rifai K; HELIOS Study Group:** Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012; **142**: 782-789. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.056. Epub 2012 Jan 13.
  25. **Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, Jayne DR:** Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2016; **15**: 38-49.
  26. **Lees NJ, Rosenberg A, Hurtado-Doce AI, Jones J, Marczin N, Zerrouh M, Weymann A, Sabashnikov A, Simon AR, Popov AF:** Combination of ECMO and cytokine adsorption therapy for severe sepsis with cardiogenic shock and ARDS due to Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* pneumonia and H1N1. *J Artif Organs* 2016; **19**: 399-402.
  27. **Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, Haller H, Manns MP, Fliser D:** Prometheus – a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol* 2003; **39**: 984-990. doi: 10.1016/S0168-8278(03)00468-9.
  28. **Sadelain M, Riviere I, Riddell S:** Therapeutic T cell engineering. *Nature* 2017; **545**: 423-431. doi: 10.1038/nature22395
  29. **Samia NI, Friedman KD, Gottschall JL, Raife TJ:** Hematocrit and C-reactive protein predict treatment response times in ADAMTS13-deficient thrombotic microangiopathy. *J Clin Apher* 2011; **26**: 138-45. doi: 10.1002/jca.20284.
  30. **Sanchez API, Cunard R, Ward DM:** The selective therapeutic apheresis procedures. *J Clin Apher* 2013; **28**: 20-29. doi: 10.1002/jca.21265.
  31. **Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connolly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH:** Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 2016; **31**: 149-162. doi: 10.1002/jca.21470.
  32. **Sheriff A, Schindler R, Vogt B, Abdel-Aty H, Unger JK, Bock C, Gebauer F, Slagman A, Jerichow T, Mans D, Yapici G, Janelt G, Schröder M, Kunze R, Möckel M:** Selective apheresis of C-reactive protein: a new therapeutic option in

- myocardial infarction? *J Clin Apher* 2015; **30**: 15–21. doi: 10.1002/jca.21344.
33. **Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, Szczepiorkowski ZM, Williams ME, Wu Y, Shaz BH**: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 2013; **28**: 145–284. doi: 10.1002/jca.21276.
34. **Stange J, Hassanein TI, Mehta R, Mitzner SR, Bartlett RH**: The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers. *Artif Organs* 2002, **26**: 103–110. 10.1046/j.1525-1594.2002.06822.x
35. **Tilg H, Diehl AM**: Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000, **343**: 1467–1476. 10.1056/NEJM200011163432007.
36. **Träger K, Fritzler D, Fischer G, Schröder J, Skrabal C, Liebold A, Reinelt H**: Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: a case series. *Int J Artif Organs* 2016; **39**: 141–146.
37. **Tutarel O, Golla P, Beutel G, Bauersachs J, David S, Schmidt BM, Lichtinghagen R, Kielstein JT**: Therapeutic plasma exchange decreases levels of routinely used cardiac and inflammatory biomarkers. *PLoS One* 2012; **7**: e38573. doi: 10.1371/journal.pone.0038573. Epub 2012 Jun 7.
38. **Zachary AA, Leffell MS**: Desensitization for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Rev* 2014; **258**: 183–207. doi: 10.1111/imr.12150

Levelezési cím: Dr. Domján Gyula  
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika  
1083 Budapest Korányi Sándor u. 2/A  
e-mail: domjan.gyula@med.semmelweis-univ.hu

# A MARIHUÁNA TERÁPIÁS ALKALMAZÁSA, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A GASTROINTESTINALIS BETEGSÉGEKRE

Dr. Gasztonyi Beáta<sup>(1)</sup>, Dr. Petrilla Petra<sup>(1)</sup>, Dr. Szenes Mária<sup>(1)</sup>, Dr. Batka Gábor<sup>(2)</sup>, Dr. Tulassay Zsolt<sup>(3)</sup>

(1) Zala Megyei Szent Rafael Kórház, II. Sz. Belgyógyászati osztály

(2) Intézeti Gyógyszertár, Zalaegerszeg

(3) Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Sz. Belgyógyászati Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A marihuána egyike a világon leggyakrabban használt drogoknak, több mint 500 millió-an élnek vele. Többféle módon állítható elő, többféle formában fogyasztható, népszerűségét biztonságosságának és viszonylag könnyű beszerezhetőségének köszönheti. Bár orvosi alkalmazása régmúltra tekint vissza, elfogadottságában és legalizálhatóságának megítélésében is jelentős különbségek vannak az egyes országok között. A kannabisz növényben lévő több mint száz különféle kannabinoid kémiaiilag hasonló az emberi szervezetben megtalálható endokannabinoidokhoz, így a kannabinoidok számos betegségre (pl. refluxbetegség, irritábilis bél szindróma, gyulladáscélós bélbetegségek, elsősorban Crohn-betegség, sclerosis multiplex, skizofréria, terápiareszakter epilepszia stb.) képesek hatást gyakorolni az emberi endokannabinoid rendszeren keresztül. A közleményben ismertetésre kerülnek a kannabinoidreceptorok, ezeken keresztül a kannabisznak egyes szervrendszerekre kifejtett hatásai, külön kitérve a gastrointestinalis rendszerre vonatkozó feltételezett hatásokra is. A szerzők szólnak a már engedélyezett, illetve engedélyezés alatt álló készítményekről és azok fő alkalmazási területeiről.

**Kulcsszavak:** marihuána, kannabisz, orvosi alkalmazás, gastrointestinalis betegségek

Gasztonyi B, Petrilla P, Szenes M, Batka G, Tulassay Zs: THERAPIC USE OF MARIJUANA, ESPECIALLY IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL DISEASE

**SUMMARY:** Marijuana is one of the most common used drug in the world, more than 500 million people live with it. It can be produced in several ways, and can be consumed in many different form, the popularity of marijuana is due to the safety and relatively easy access. However medical usage looks back on a long time, there are significant differences in acceptance and legalization between the countries. More than a hundred different cannabinoids of the cannabis plants are chemically similar to endocannabinoids in humans, so cannabinoids have effect on many diseases (eg reflux disease, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, and mainly Crohn's disease, multiple sclerosis, schizophrenia, therapy resistant epilepsy, etc.) through the human endocannabinoid system. This publication introduces the cannabinoid receptors, cannabis and their effects on certain organ systems, especially on the gastrointestinal system. The authors mention legalized products and drugs, what waiting approval, their main application areas.

**Keywords:** marijuana, cannabis, medical use, gastrointestinal diseases

Magy Belorv Arch 2019; 72: 71–78.

## A marihuánáról

A marihuána az indiai kender (kannabisz) leveléből és virágzatából szárítás után készült dohányyszerű keve-

rék, amely egyike a leggyakrabban használt élvezeti szereknek. Hasisolaj, tinktúra és kief formájában állítható elő. A hasisolaj a gyantamirigyek többnyire etilalkohollal történő kivonásával nyerhető. A gyantából

**Rövidítések:** anti-TNF-alfa: tumornekrózis faktor-alfa elleni antitest; 5-ASA:5-aminoszalicilsav; AG: arachidonol-glicerin; CB: kannabinoidreceptor; CBD: kannabidiol; CBG: kannabigerol; CBN: kannabinol; CDAI: Crohn's Disease Activity Index (Crohn aktivitási index); CGRP: calcitonin gene-related peptide (calcitonin génhez kapcsolódó fehérje); D9-THC: delta-9-tetrahidrokannabinol; ER: endokannabinoid rendszer; GI: gastrointestinalis; GIT: gastrointestinalis traktus; IBD: inflammatory bowel disease (gyulladáscélós bélbetegség); LES: lower esophageal sphincter (alsó nyelőcsősphincter); MOKE: Magyar Orvosi Kannabisz Egyesület; NADA: N-arachidonol-dopamin; OGYÉI: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; THC: tetrahidrokannabinol; THCV: tetrahidrokannabivarin; TLESR: transient lower esophageal sphincter relaxation (tranzien alsó nyelőcsősphincter-relaxáció)



összegyűjtött és kipréselt anyag a hasis, amelynek színe tisztaságától függően sárgászöldtől feketéig változhat. A másik előállítási forma a tinktúra, mely a marihuána alkoholos oldata, míg a marihuána szárított leveleinek és virágainak rostált, porított állagú változatát kiefnek nevezzük. A marihuána számos formában fogyasztható. A cigarettába sodort, dohányval vegyített kedvelt változat a „joint”, a vízipipán át szívott a „bong”. A vízipipa alkalmazását azért kedvelik, mert a pipában lévő víz a füstben lévő káros anyagok egy részét meg tudja szűrni, ezáltal kevésbé tartják a tüdőre károsnak. A párologtató berendezés (vaporizer) segítségével alkalmazott forma előnye a többi alkalmazási formával szemben, hogy a kannabiszt azáltal, hogy mindössze 185–210 Celsius fokra hevíti és ezen a hőfokon az aktív hatóanyagok már párologásnak indulnak, elvileg csak minimális mennyiségű káros égéstermék keletkezését okozza. A marihuána azáltal, hogy alkotóelemei zsírsavban és alkoholban is oldódnak, élelmiszerekkel (pl. kenderes süti: „space cake”, „zöld sárkány”; alkoholos ital, illetve kannabisztea) is bejuttatható az emberi szervezetbe.<sup>10, 16</sup> A marihuána „tisztasága”, kémiai alkotóinak részaránya nagymértékben befolyásolja hatását.

### A marihuána farmakológiája

Jelen tudásunk szerint a marihuána 483 ismert vegyületet tartalmaz, ebből a kannabinoidok csoportjába több mint 70 vegyület sorolható. Hatóanyagai közül a pszichoaktív hatású, THC-ként ismert delta-9-tetrahidrokannabinol és a szedatív hatású kannabidiol (CBD) az alkotóanyagok kb. 95%-át teszi ki, ezen kívül ismert összetevője még a kannabinol (CBN), a tetrahidrokannabinavarin (THCV) és a kannabigerol (CBG) is.<sup>14</sup> Az endokannabinoid rendszer (ER) kannabinoidreceptorokból, azokhoz kapcsolódó endogén ligandumokból és enzimekből áll. Az ER szerepet játszik számos folyamat szabályozásában, mint például a fertilitás, étvágy, memória, immunrendszer, hőszabályozás és a fájdalomérzet kialakulásában. A THC három kannabinoidreceptort (CB) aktivál, a CB1 és CB2-t, valamint a GPR 55-öt. A CB-1 receptor elsősorban a központi idegrendszerben (hypophysis, hypothalamus, hippocampus, asszociációs kéreg, kisagy), a here Leydigsejtjeiben, az adipocytákban és a bazális előagyi magvakban található, míg a CB-2 receptor az immunrendszerben, a B-lymphocytákon expresszálódik.<sup>26</sup> Az agytörzsben, a légzési és keringési központokban a CB-1 receptorok kis száma magyarázatul szolgálhat arra a felismerésre, hogy miért nem fordul elő légzésdepresszióhoz, keringés-összeomláshoz vezető halálos kannabisz-túladozás. A GPR 55 receptor kevésbé kutatott és ismert, az irodalmi adatok szerint a myentericus neuronokban és a vastagbélben található.<sup>11, 14</sup> A szervezetben endokannabinoidoknak nevezett endogén ligandok találhatóak, amelyek arachidonsav-származékok (anandamid és 2-arachidonoil-glicerol). Az anandamid

a CB-1 receptor endogén ligandja, kémiai szerkezete hasonló a THC-hoz. A 2-arachidonoil-glicerol (2AG) a CB-1 és CB-2 receptoroknak egyaránt agonistája. A fitokannabinoidok olyan növényi anyagok, amelyek stimulálják a kannabinoidreceptorokat. A THC lipidoldékony, főként fehérjéhez (95–99%-ban) kötődő anyag. Metabolizmusa a hepaticus citokrómoxidázokon (CYP2C9, 3A4) keresztül valósul meg. A THC átjut a placentán, az anyában mérhető koncentráció 10–30%-a mutatható ki a magzat plazmájában. Az anyatejben szintén felhalmozódik a THC. A szervezetben történő hasznosulást követően hidroxilált és karboxilált metabolitok formájában ürül ki főként a széklettel (65%) és a vizelettel (20%). Az elimináció meglehetősen lassú, 25–36 óra közé tehető.<sup>13</sup>

### A marihuána legalizálásának kérdése

A marihuána legalizálásának kérdése megosztja a társadalmakat. Egyes országokban (pl. Hollandia, Ausztrália, Kanada) a marihuána fogyasztása legális, számos híresség (politikus, színész, zenész, egyéb közszereplő) nyíltan kiáll a szer engedélyezett használatá mellett. A legalizálás mellett szóló érvek között szerepel nemcsak a szer viszonylagos biztonságossága, hanem az a feltevés is, hogy a marihuána legalizálásával csökkenthető lenne az egyéb, veszélyesebb illegális szerekhez való fordulás. Nutt és mtsai 2007-ben a Lancetben megjelentetett közleményükben a drogok veszélyességét állították sorrendbe mind függőség, mind testi károsodást okozó hatás szempontjából. Véleményük szerint a kannabisznál nemcsak a benzodiazepinek, az amfetamin, a metadon, a barbiturátok, a kokain és a heroin, de az alkoholfüggőség és a dohányzás is veszélyesebbnek tartható.<sup>29</sup> A kannabisz legalizálása ellen a legerőteljesebb érvek egyike a tizenévesek körében való kontrollálhatatlan terjedés következtében kialakuló negatív hatások. A tájékozási képességek csökkenése, koncentráció és mozgáskoordináció-zavarok, tachycardia azonnali hatásként jelentkezhet. Hosszú távú alkalmazása során a neuroadaptív változások következményeként a társadalmi beilleszkedés képességének elvesztésével, férfiaknál a spermio genesis, nőknél a menstruációs ciklus zavarával lehet számolni. Nem elhanyagolható a tüdőrák incidenciájának növekedése sem (a hagyományos cigarettához viszonyítva a karcinogének mennyisége a jointban 50–70%-kal nagyobb).<sup>22</sup>

A legalizálás ellen voksolók szerint a marihuána elfogadtatásával lehetőség nyílna egyéb, a marihuánánál destruktívabb szerek hozzáférhetőségéhez is („kapudrogelmélet”, „trójai faló elmélet”), amely beláthatatlan következményeket rejtene magában.

Ahhoz, hogy reális képet kapjunk a marihuánáról és a kannabiszról, ismernünk kell e szerek káros, és az elmúlt években egyre több alkalommal megfogalmazott, orvosi szempontból jótékony hatását is.

## A marihuána hatása az egyes szervrendszerekre

A marihuána és a kannabisz számos hatást fejt ki a különböző szervrendszerekre.

### Gastrointestinalis (GI) hatások

- Az endogén és exogén CB-1 receptor ligandok (pl. dronabiol) *gátolják a gastrointestinalis traktus (GIT) motilitását, perisztaltikáját, a „teljes bél” tranzitidőt.* A kannabinoidagonisták a kolinerg neuronok prejunkcionális részén elhelyezkedő CB-1 receptorokon keresztül hatnak, így gátolják az excitatorikus anyagok felszabadulását. Ezek az agonisták a nem kolinerg idegvégződéseken is kifejtik hatásukat, gátolják a non-adrenerg non-kolinerg hatást. Az endokannabinoid rendszer protektíven hat a gyulladás és a fokozott GIT szekréció ellen. Gátolja a CB-1 receptor aktiválásán keresztül a macrophagokból és hízósejtekből a proinflammatorikus citokinek felszabadulását, a degranulációt, ezáltal csökkentve az extravazációt és az oedema kialakulását. A kannabinoidok sebgyógyulást elősegítő hatását is feltételezik a CB-1 receptorok aktiválásán keresztül. A fenti hatásokon túl a hasmenéses panaszok enyhítése révén ígéretesnek tartják gyulladáisos bélbetegségekben, elsősorban Crohn-betegségben, irritábilis bél szindrómában (IBS-ben), diverticulitisben és egyéb fekélyes megbetegedésekben).<sup>36</sup>
- *Csökkenti a LES- (lower esophageal sphincter, alsó nyelőcsősphincter) relaxációt, a nyelőcső motilitását.*<sup>11</sup>
- *Hányáscsillapító, fájdalomcsillapító hatása miatt kemoterápiában részesülő betegekben is jótékony hatásúnak találták. Hasonlóan kedvező lehet HIV-fertőzött betegek esetében is, étvágy-növelő és hányáscsillapító hatása miatt egyaránt. Pszichogén hatása révén csökkenti a szorongást, a félelemérzetet a betegben, ami szintén hozzájárul terápiás hasznosságához.*<sup>12, 33</sup>
- *Étvágy-növelő hatás:* A kannabinoidok étvágygerjesztő hatásúak, elősegítik a napi kalóriabevitel fokozását a hypothalamicus magvakra kifejtett közvetlen hatásukon keresztül. A szervezetben levő endokannabinoidok mennyisége fordítottan arányos a leptinszinttel. A leptin nevű hormont a zsírszövet termeli, amelynek hatására közvetlenül csökken az étvágy. A leptin koncentrációja szabályozza a természetes kannabinoidok, az endokannabinoidok termelődését.<sup>7</sup> A kannabinoidok alkalmazása tumoros betegségekben, cachexiában különösen jótékony lehet, míg a CB-1-receptor-antagonista rimonabant obesitasellenes hatású.<sup>12</sup> Állatkísérletes modellekben patkányokat magas zsírtartalmú ételekkel etettek, amelynek következtében a CB-1 receptorok felülszabályozódá-

sát találták a vékonybélben. A CB-1 gátlásnak szerepe van a hyperphagia megakadályozásában, csökkent mennyiségű táplálékfelvételhez vezet ételmegvonást követően is.<sup>8, 11</sup>

- *Májbetegségekben:* Kannabinoidok és receptoraik számos májbetegségben szerepet játszanak. A CB-1 receptorok aktiválódása steatogenicus hatású, növeli a de novo lipogenezist, csökkenti a  $\beta$ -oxidációt. A CB-2 receptor aktiválódása főleg inzulinrezisztenciával hozható összefüggésbe, és védelmet nyújthat a májfibrosissal szemben.<sup>12, 24</sup>
- *Hasnyálmirigy-betegségekben:* Mind a CB-1, mind a CB-2 receptor expresszálódik a pancreasban. A CB-1 receptor aktiválódása fibrogenicus hatású, a CB-2 hatása ezzel ellentétes. Néhány esettanulmányban beszámolnak kannabisz kiváltotta heveny pancreatitis előfordulásáról is.<sup>12, 25</sup>

### Idegrendszeri hatások:

- *Fájdalomcsillapítás:* Trigemínusneuralgiás, ízületi és egyéb gyulladáisos fájdalom csillapítására hatásos.<sup>9</sup>
- *Sclerosis multiplexben (SM) szenvedő betegekben* előnyös lehet hányáscsillapító, a fájdalmas izomtónust csökkentő hatása miatt, szájspray formájában.<sup>19</sup>
- *Antikonvulzív hatás:* A marihuána új terápiás eszközként szolgálhat, különösen terápiarefrakter esetekben, valamint a rohamok gyakoriságának csökkentésében.<sup>31</sup>
- *Migrén kezelése:* Számos tanulmány igazolja, hogy a kannabisz migrénben szenvedő betegekben is hatásos lehet, különösen azokban az esetekben, amikor más terápia nem bizonyult hatékonynak. Az anandamid csökkenti a dura mater ereinek kalcitonin gene-related peptide (CGRP), kapszaicin és nitrogén-oxid által indukált dilatációját.<sup>2, 3, 32</sup> Állatmodellben megfigyeltek alapján az anandamid csökkenti a nitroglicerinnel indukált neuronaktivációt a nucleus trigeminalis caudalisban és az area postrema-ban, amely hatások szintén hozzájárulhatnak a kannabisz migrénes epizódokban észlelt kedvező hatásához.<sup>32</sup>

### Egyéb szervrendszeri hatások:

- *Immunrendszert befolyásoló hatás:* A kannabinoidreceptorok aktiválódásának szerepe van a GTP-ázok aktiválásában a macrophagokban, neutrophil leukocytákban, hízósejtekből, továbbá a B-sejtek marginális zónába való migrációjának elősegítésében is.<sup>4</sup>
- *Bronchodilatatív hatása* révén a kannabisz rövid idejű alkalmazása hatásos lehet az idült obstruktív tüdőbetegségek kezelésében.<sup>35</sup>
- *Reprodukciót csökkentő hatás:* Krónikusan, nagy

adagban alkalmazott THC dózisfüggő módon elnyomja a petefészkek fiziológiás működését, valamint az LH és az FSH termelését. Hím állatokban megfigyelték a spermatogenesis csökkenését. E hatások révén a fogamzásgátlás egyik új formájává válhat.<sup>6, 30</sup>

A kannabisz egyes szervrendszerekre és működésekre kifejtett feltételezett hatásait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat. A kannabisz feltételezett hatásai
<b>GASTROINTESTINALIS HATÁSOK</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• gátolja a gastrointestinalis traktus motilitását és perisztaltikáját</li> <li>• gátolja a „teljes bél” tranzitidőt</li> <li>• csökkenti a bél permeabilitását és a bélszekréciót</li> <li>• gátolja a macrophagokból és hízósejtekből származó proinflammatorikus citokinek és kemokinek felszabadulását, apoptosist és T-sejt-indukciót eredményez</li> <li>• csökkenti az extravazációt és a nyálkahártya-oedema kialakulását</li> <li>• csökkenti a gyulladást, javítja a nyálkahártya-gyógyulást</li> <li>• csökkenti az alsó nyelőcsősfhincter-relaxációt</li> <li>• csökkenti a nyelőcső-motilitást</li> <li>• hányinger, hányáscsillapító hatás</li> <li>• analgetikus hatás</li> <li>• étvágnövelő hatás</li> <li>• steatogenicus hatás: növeli a de novo lipogenezist, csökkenti a <math>\beta</math>-oxidációt</li> </ul>
<b>IDEGRENDSZERI HATÁSOK</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• antikonvulzív hatás</li> <li>• görcsrohamok, remegés csökkentése</li> <li>• alvászavarok kezelése</li> <li>• migrénes rohamok csökkentése</li> <li>• migrénes fejfájás csökkentése</li> </ul>
<b>EGYÉB SZERVRENDSZERI HATÁSOK</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• immunrendszeri hatások: macrophagokban, neutrofil leukocytákban GTP-ázok aktiválódásának, B-sejtek marginális zónába való migrációjának elősegítése</li> <li>• bronchodilatatív hatás</li> <li>• reprodukciót csökkentő hatások: ovariumok fiziológiás működésének elnyomása, LH-, FSH-termelés csökkentése, spermatogenesis csökkentése</li> </ul>

## Marihuána terápiás alkalmazása

Jelenleg az alábbi THC, illetve kannabidiol hatóanyagú készítmények érhetők el hivatalosan egyes országokban.

GW Pharmaceuticals által forgalmazott kannabidiol hatóanyagú *epidioxol* az Egyesült Államokban már elérhető, 2018-ban Európában is engedélyeztetését tervezik. A készítmény az epilepsziás görcsrohamok csökkentésére és a hagyományos antiepileptikumok hatásának fokozására fejlesztették ki, fő alkalmazási területe a terápiarezisztens epilepszia, elsősorban Dravet- és

Lennox-Gastaut-szindróma kezelése.<sup>20</sup> A legismertebb – és talán legelfogadottabb – THC és kannabidiol hatóanyagú készítmény a szintén a GW Pharmaceuticals által forgalmazott, Kanadában, Új-Zélandon és kilenc európai országban, többek között Olaszországban és Hollandiában is elérhető, sclerosis multiplexben szenvedő betegek görcsrohamainak, fájdalmának, remegésének, valamint alvászavarának kezelésére kifejlesztett *sativex* készítmény, amelyet szájspray formájában alkalmaznak.<sup>21</sup>

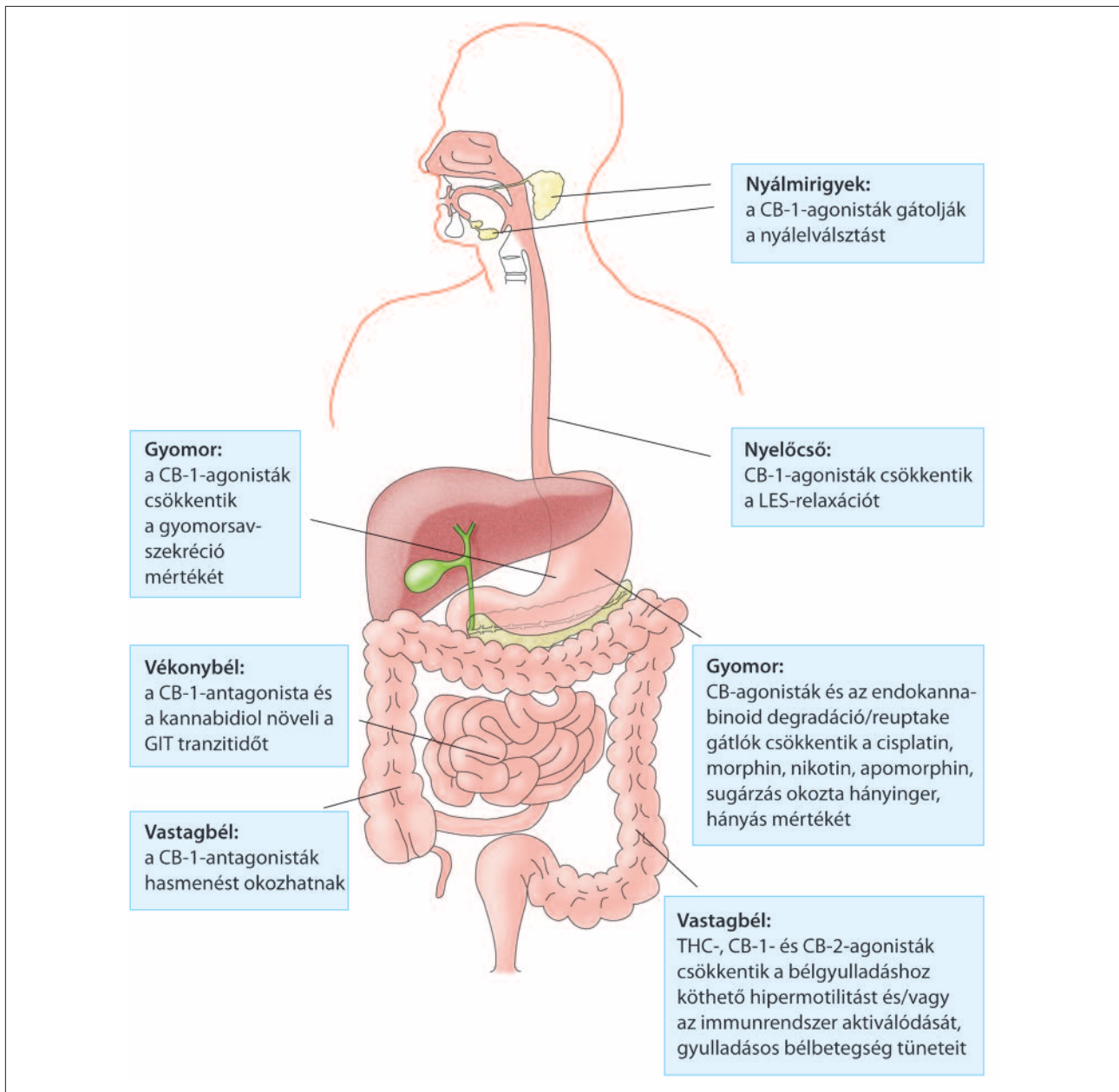
A Valeant Pharma három THC hatóanyagú készítményt dobott a piacra, egyikük a kemoterápia tüneteinek (hányinger, hányás, étvágytalanság) enyhítésére szolgáló, Amerikában, Kanadában, az Egyesült Királyságban és Mexikóban elérhető *cesamet*, a másik készítmény az Amerikában és Kanadában engedélyezett, szintén kemoterápia miatti étvágytalanság kezelésére, valamint anorexia nervosában és AIDS-ben szenvedő betegek étvágyának fokozására és testsúlyának növelésére alkalmazható *nabilon*.<sup>18</sup> A gyártó a harmadik készítményét, a *dronabinolt* szintén Amerikában sikerrel engedélyeztette rákbetegek fájdalmának csillapítására, illetve drogfüggők drogelvonási tüneteinek csökkentésére. Az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában a Solvay Pharmának is sikerült engedélyeztetni THC hatóanyagú *marinol* elnevezésű készítményét, amelyet szintén a kemoterápia miatti étvágytalanság, hányinger, hányás, valamint AIDS-betegek étvágytalanságának és fogyásának kezelésére fejlesztettek ki.<sup>15</sup> A fentiekből is látható, hogy bizonyos „megengedőbb” országokban (Amerika, Kanada) több készítmény, azonos indikációs körrel is elérhető.

## Marihuána terápiás alkalmazása gastrointestinalis betegségekben

A marihuána terápiás alkalmazása a gastrointestinalis rendszer betegségeibe is „beszivárgott”. Egyre több meggyőző, illetve kevésbé meggyőző adat áll rendelkezésünkre a hatásmechanizmus és az ezzel összefüggő tünetek lehetséges kezelésének vonatkozásában. Az alábbiakban a refluxbetegség, a gyulladós bélbetegség kezelésében jelenleg elérhető, általunk fontosnak tartott adatokat vázoljuk fel, valamint a GIT egyes szerveire a THC, a CB-1- és CB-2-receptor-agonisták és -antagonisták hatásait összegezzük (1. ábra).

### Refluxbetegség

Kannabinoidreceptorok (különösen a CB-1 receptorok) szerepet játszanak a GI motilitás szabályozásában. A CB-1 receptor aktiválódása csökkenti az intragastricus nyomást, késlelteti a gyomor ürülését az excitatorikus neuronok gátlásán keresztül. A fentiekén túl a CB-1 receptor aktiválódása csökkenti a spontán nyelési epizódokat is. Jelenleg még kevés irodalmi adat szól a THC nyelőcsőműködésre kifejtett, bizonyított hatásairól. Egy 2017-ben megjelent tanulmányban Got-



1. ábra. A THC-, a CB-1- és CB-2-receptor-agonisták és -antagonisták hatásai a gastrointestinalis traktusban (Abalo és mtsai nyomán<sup>1</sup>)

fried és mtsai vizsgálták a THC nyelőcsöműködésre kifejtett hatását.<sup>11</sup> Tanulmányuk egyik alapját az a megfigyelés képezte, miszerint a nem erózív refluxbetegség (NERD) miatt kezelt betegekben megnövekedett CB-1-expresszió volt észlelhető a gastroesophagealis reflux (GERD) miatt kezelt betegekkel összehasonlítva, ám a CB-1-expresszió kevesebbnek bizonyult, mint egészséges egyéneknél. Eredményeikben a THC csökkentette a nyelőcső alsó záróizom (LES) bazális nyomását és a gyomorsav-szekréció mértékét. Manometriás mérésekkel igazolva a THC a 3-as típusú achalasiában is jó hatással volt a dysphagiás tünetekre.

A CB-1-receptor-antagonista rimonabant viszont fokozza a postprandialis LES-nyomást, növelve ezáltal a refluxos epizódok számát.<sup>11</sup>

Beaumont és munkatársai a D9-THC hatását vizsgálták. A CB-1-agonisták csökkentették a TLESR-t (*transient lower esophageal sphincter relaxations, tranziens alsó oesophagealis sphincter relaxáció*) és a refluxos epizódok számát. 10–20 mg THC heti 3 alkalommal történő adásával szignifikáns csökkenést tapasztaltak a TLESR és a spontán nyelési mechanizmusok számában és nem jelentős csökkenést észleltek a refluxos epizódokban az étkezést követő első órában.<sup>5</sup>

Gyulladásos bélbetegségben (inflammatory bowel disease, IBD) szenvedő betegek gyakran említett panaszai közé tartozik a hasi fájdalom vagy diszkomfortérzés és a hasmenés. Mivel a kannabisznak régóta ismert az analgetikus, gyulladáscsökkentő és a hasmenéses epizódokat enyhítő hatása, nem csoda, hogy a számos mellékhatással rendelkező szteroid alternatív terápiáját látták benne. A kannabisznak azonban nincs hatása magára a betegségre, csupán tüneti kezelést jelenthet. IBD-vel kapcsolatban számos, egymással ellentmondó tanulmány olvasható a szakirodalomban.

Lahat és munkatársai 13 IBD miatt kezelt beteg körében indított vizsgálatot, akik 3 hónapon keresztül fogyasztottak kannabiszt inhalatív formában (50 gramm kannabisz/hó). Testsúlyuk átlagosan  $4,3 \pm 2$  kg-mal, testtömegindexük  $1,4 \pm 0,61$ -gyel növekedett. A betegség aktivitását jelző Harvey-Bradshaw-index átlaga  $11,36 \pm 3,17$ -ről  $5,72 \pm 2,68$ -re csökkent. „Egészségérzetüket” kérdőív alapján  $4,1 \pm 1,43$  pontról  $7 \pm 1,42$  pontra emelkedve értékelték a kezelést követően.<sup>23</sup> Storr és munkatársai egy 2014-ben megjelent közleményükben 313 IBD-s beteg körében vizsgálta a kannabisz hatásait.<sup>34</sup> A betegek főként cigaretta formájában fogyasztották a kannabiszt, kis részben szájon át alkalmazták. Eredményeik szerint a kannabisz használók hasi fájdalma (83,9%), ízületi panaszai (48,2%), hasmenése (28,6%) enyhült.

A kérdőíves felmérés szerint a megkérdezettek 82,1%-a használná továbbra is a kannabiszt és ajánlana más betegek számára is, 10,7% soha többé nem próbálná ki. A betegek 35,7%-a hatásosabbnak érezte, 42,9%-uk kevesebb mellékhatást tapasztalt a kannabisz használatakor a szteroiddal szemben. A leggyakoribb mellékhatások a szájszárazság, az étvágy fokozódása és a kábultság volt. A betegek 19,6%-a úgy érezte, hogy kevesebb IBD gyógyszer is elegendő volt a kannabisz használata mellett, 12,5%-uk elhagyta a gyógyszereit, 10,7% esetében a tervezett műtét halasztható lett. A kannabiszt elutasító betegek egy része úgy érezte, kevés a tudása a kannabiszról, 45,6%-a nem szeretett volna dohányozni, 21,6%-a nem érezte elég szakszerű terápiának, míg mások a várható mellékhatásoktól félték. Más szerzők szerint a kannabisz intermittáló használata nem járt megnövekedett műtéti kockázattal IBD-s betegekben, viszont elnyújtott kannabiszhasználat során a műtéti kockázat növekedett.<sup>34</sup>

Naftali és munkatársai 2011-ben retrospektív tanulmányt végeztek 30 Crohn-betegben.<sup>27</sup> A felmérésben 26 férfi és 4 nő szerepelt, átlagéletkoruk 36 év volt. A kannabiszt cigaretta vagy étel formájában használták. A legtöbben naponta 1–3 cigarettát szívtak el (0,5 mg THC), 4 beteg „bong”, 1 beteg sütemény formájában fogyasztotta, átlagosan két éven keresztül. A kannabiszfogyasztást megelőzően 15 beteg esett már át sebészeti beavatkozáson, 27 beteg kapott 5-aminosalicil-sav- (5-ASA-) kezelést, 26 fő szteroid, 20 fő thiopurin,

6 fő methotrexat, 12 fő tumornekrózis faktor-alfa elleni antitest (anti-TNF-alfa) kezelést. A betegek jelentős javulásról számoltak be vizuális analóg skála alapján (3,1-ről 7,3-ra javult). A betegség aktivitását kifejező Harvey-Bradshaw-index átlaga  $14 \pm 6,7$ -ről  $7 \pm 4,7$ -re javult ( $p < 0,001$ ). A betegek többsége hatékonyabbnak érezte a kannabisz használatát a szteroidnál, és lényeges csökkenést tapasztaltak a korábban szedett gyógyszerek szükségességében is. A kannabiszfogyasztás mellett, illetve azt követően mindössze két esetben volt szükség sebészeti beavatkozásra.

Naftali és mtsai 2013-ban a Clinical Gastroenterology and Hepatologyban újabb összefoglalót jelentettek meg Crohn-betegségben alkalmazott THC-kezeléssel szerzett tapasztalataikról.<sup>28</sup> Közleményükben 21, 14–40 év közötti (13 férfi, 8 nő), 200 feletti CDAI aktivitási indexű, korábban szteroid-, immunmodulátor (thiopurin-) vagy anti-TNF-alfa-terápiával hatástalanul kezelt beteg esetében tapasztalt eredményekről számoltak be. A betegek naponta két alkalommal cigaretta formájában alkalmazták a kannabiszt. A cigaretta 115 mg D9-THC-t vagy placebót tartalmazott. A kezelés 8. hetében és 2 héttel később összegezték az eredményeket. Rövid ideig tartó kezeléssel (8 hét) nem sikerült jelentős remisszióindukciót elérni, de szignifikáns szteroidmentes javulást 11-ből 10 beteg esetében észlelték a placebót kapó páciensekkel összehasonlítva. 11 esetből 5 esetében értek el remissziót (CDAI 150 vagy kevesebb) a THC-t kapó betegek közül, egy fő a placebo-terápiában részesülők közül került ki (a különbség nem érte el a szignifikanciaszintet). A CDAI-ben bekövetkezett változás  $177 \pm 80$  volt a THC-s, illetve  $66 \pm 98$  volt a placebo csoportnál. Számottevő mellékhatás nem alakult ki betegekben, a C-reaktív protein, máj-, vesefunkciós értékekben szintén nem volt szignifikáns változás. Két héttel a terápia leállítása után a betegeknel relapsus következett be, tüneteik visszatértek. A hosszan tartó, elhúzódó kannabiszhasználat során megjelentek a mellékhatások, főként neurológiai változások.

Az eddigi tanulmányok arra utalnak, hogy főleg azoknak a betegnek javasolt a kannabiszterápia, akiknél az egyéb más terápiás lehetőségek már kimerültek. Az eddig közölt tanulmányok ellentmondóak, nem áll rendelkezésre nagy esetszámú, kettős vak, randomizált klinikai vizsgálat, ami magában foglalja a laborparaméterek, endoszkópos leletek, biopsziák eredményeit, hogy objektíven igazolja a kannabiszterápia hatékonyságát.

A legpontosabban 2016-ban Waseem közleménye fogalmazta meg a kannabisz jótékony terápiás alkalmazásának lehetséges hatásmechanizmusait IBD-s betegekben.<sup>37</sup> A szerzők szerint kannabiszterápia mellett ebben a betegcsoportban csökken a hányinger és hányás, nő az étvágy, csökken a fájdalom. A kannabisz lassítja a bélmotilitást, csökkenti a bél permeabilitását és a bélszekréciót. Gátolja a macrophagokból és hízósejtekből származó proinflammatorikus citokinek és kemokinek felszabadulását, apoptosist és T-sejt-induk-

ciót eredményez, gátolja a sejtproliferációt, javítja ezáltal a nyálkahártya-gyógyulást. A gastrointestinalis motilitás szabályozásával, az extravazáció és a nyálkahártya-oedema kialakulásának csökkentésével a klinikai tünetek javulhatnak.

### Hazai helyzet

2016-ban 14 fővel megalakult a Magyar Orvosi Kannabisz Egyesület (MOKE), amely célul tűzte ki, hogy elősegítsék a kannabisz növényvel és annak hatóanyagaival végzett hivatalos orvosi és gyógyászati alkalmazások terjesztését.<sup>17</sup> Az alapító tagok között két orvos, egy gyógyszerész és négy beteg is szerepel, utóbbiak betegségeik tünetének enyhítését kannabiszalapú gyógyszerektől várták. A MOKE (saját tájékoztatásuk szerint) kizárólag az orvosi kannabiszra összpontosít, elősegíti a hozzáférést, támogatja a betegeket az egészségügyi szakma bevonásával. Az egyesület honlapján található információk tájékoztató jellegűek és oktatási célokat szolgálnak, de nem alkalmasak konkrét egészségügyi kérdések vagy betegségekre vonatkozó szakszerű orvosi ellátás helyettesítésére. A MOKE orvosi kannabisz termékek terjesztésével nem foglalkozik.<sup>17</sup>

Fő céljainak és alapelveinek tekintik a betegek legális gyógyászati kannabiszhasználatának társadalombiztosítási finanszírozását, segítségnyújtást a betegek és orvosaik számára a kannabiszalapú készítmények igénylésében és felírásában, valamint az orvosi kannabisz kutatásának előmozdítását, támogatását. Az egyesület tevékenységei közé tartozik a tájékoztatás, mind a kannabisz orvosi és gyógyászati alkalmazásainak lehetőségeiről, mind az orvosi és gyógyászati kutatás és szabályozás helyzetéről. Segítséget és tanácsot ad szakmai, jogi és adminisztratív kérdésekben, szakmai fórumokat, előadásokat, konferenciákat is szervez. Magára vállalja továbbá kutatások, kísérletek támogatását, nemzetközi együttműködések és kapcsolatok kialakítását, szakmai anyagok figyelését, összegyűjtését, közreadását is.<sup>17</sup>

### Összefoglaló megjegyzések

Gyógyászati célra jelenleg Magyarországon csak OGYÉI egyedi import engedélyre szerezhető be Cannabis sativa sclerosus multiplexben (BNO: G35H0) és krónikus fájdalom diagnózisokban (BNO: R5290), de a NEAK egyedi méltányossági támogatása nem igényelhető rá. Az OGYÉI pozitív elbírálása esetén is a térítési díj az értékesítési ár 100%-a.

Bár 2017-ben megtörtént az első, OGYÉI által jóváhagyott hivatalos sativex szájspray igénylés neuropathiás fájdalomcsillapítás céljából,<sup>16</sup> a szerzők véleménye szerint ahhoz, hogy Magyarországon nemcsak elterjedt, de elfogadottá válhasson a terápiás célú marihuána, illetve kannabisz alkalmazása, még több meggyőző és orvos szakmai szempontból alátámasztott adat és vizsgálat szükséges.

### Irodalom

1. **Abalo R, Gruartmoner de Vera G, López-Pérez AE, María Martínez-Villaluenga, Martín-Fontelles MI:** The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: focus on motility. *Pharmacology* 2012; **90**: 1–10.
2. **Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ:** Cannabinoid (CB1) receptor activation inhibits trigeminovascular neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; **320**: 64–71.
3. **Akerman S, Kaube H, Goadsby PJ:** Anandamide is able to inhibit trigeminal neurons using an in vivo model of trigeminovascular-mediated nociception. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; **309**: 56–63.
4. **Basu S, Ray A, Dittel BN:** Cannabinoid receptor 2 is critical for the homing and retention of marginal zone B lineage cells and for efficient T-independent immune responses. *J Immunol* 2011; **187**: 5720–5732.
5. **Beaumont H, Jensen J, Carlsson A, Ruth M, Lehmann A, Boeckstaens G:** Effect of delta9-tetrahydrocannabinol, a cannabinoid receptor agonist, on the triggering of transient lower oesophageal sphincter relaxations in dogs and humans. *Br J Pharmacol* 2009; **156**: 153–162.
6. **Das SK, Paria BC, Chakraborty I, Dey SK:** Cannabinoid ligand-receptor signaling in the mouse uterus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995; **92**: 4332–4336.
7. **Di Marzo V, Sepe N, De Petrocellis L, Berger A, Crozier G, Fride E, Mechoulam R:** Trick or treat from food endocannabinoids? *Nature* 1998; **396**: 636–637.
8. **DiPatrizio NV, Astarita G, Schwartz G:** Endocannabinoid signal in the gut controls dietary fat intake. *PNAS* 2011; **108**: 12904–12908.
9. **Elphick MR, Egertová M:** The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci* 2001; **356**: 381–408.
10. **Fodor M:** A marihuána – napjaink drogja, avagy a jövő ígéretes gyógyszere? *DROG. Medicus Anonymus* 2006; **14**: 17–22.
11. **Goffried J, Kataria R, Schey R: Review:** The Role of Cannabinoids on Esophageal Function—What We Know Thus Far. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2017; **2**: 252–258.
12. **Goyal H, Singla U, Gupta U, May E:** Role of cannabis in digestive disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; **29**: 135–143.
13. **Grotenhermen F:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003; **42**: 327–360.
14. **Gyires K, Fürst Zs, Ferdinandy P:** A farmakológia alapjai. *Medicina*, Budapest, 2011; 601–606.
15. <http://marinol.com/patient/about-marinol>
16. <https://orvosikannabisz.com>
17. <https://orvosikannabisz.com/moke/>
18. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf)
19. <https://www.doki.net/tarsasag/smcentrumok/hirek.aspx?&nid=78287&cid=32>
20. <https://www.gwpharm.com/healthcare-professionals/epidiolex>
21. <https://www.gwpharm.com/healthcare-professionals/sativex%C2%AE-delta-9-tetrahydrocannabinol-and-cannabidiol-eu-nabiximols-usa>
22. <https://www.mondjnetmetadrogokra.hu/drugfacts/marijuana/the-harmful-effects.html>

23. **Lahat A, Lang A, Ben-Horin S:** Impact of cannabis treatment on the quality of life, weight and clinical disease activity in inflammatory bowel disease patients: a pilot prospective study. *Digestion* 2012; **8:** 1–8.
24. **Larrain S, Rinella ME:** A myriad of pathways to NASH. *Clin Liver Dis* 2012; **16:** 525–548.
25. **Lorvellec A, Thiriet L, Andrianjafy C, Gervaise A, Seigne AL, Rey P:** Recurrent cannabis-induced acute pancreatitis. *Presse Med* 2015; **44:** 468–471.
26. **Malik Z, Baik D, Schey R:** The Role of Cannabinoids in Regulation of Nausea and Vomiting, and Visceral Pain. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; **17:** 9.
27. **Naftali T, Lev LB, Yablekovitz D, Half E, Konikoff FM:** Treatment of Crohn’s Disease with Cannabis: An Observational Study. *Isr Med Assoc J* 2011; **13:** 455–458.
28. **Naftali T, Bar – Lev Schleider L, Dotan I, Lansky EP, Benjaminov FS, Konikoff FM:** Cannabis Induces a Clinical Response in Patients With Crohn’s Disease: A Prospective Placebo-Controlled Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; **11:** 1276–1280.
29. **Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C:** Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *The Lancet* 2007; **369:** 1047–1053.
30. **Paria BC, Das SK, Dey SK:** The preimplantation mouse embryo is a target for cannabinoid ligand-receptor signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995; **92:** 9460–9464.
31. **Reddy DS, Golub VM:** The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2016; **357:** 45–55.
32. **Russo EB:** Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2016; **1:** 154–165.
33. **Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S:** Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **11:** CD009464
34. **Storr M, Devlin S, Kaplan GG, Panaccione R, Andrews CN:** Cannabis Use Provides Symptom Relief in Patients with Inflammatory Bowel Disease but Is Associated with Worse Disease Prognosis in Patients with Crohn’s Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; **20:** 472–480.
35. **Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA:** Effects of Marijuana Smoking on Pulmonary Function and Respiratory Complications: A Systematic Review. *Arch Intern Med* 2007; **167:** 221–228.
36. **Xu-Hong L, Ya-Qiang W, Hui-Chao W, Xue-Qun R, Yong-Yu L:** Role of endogenous cannabinoid system in the gut. *Acta Physiologica Sinica* 2013; **65:** 451–460.
37. **Waseem A, Seymour K:** Therapeutic use of Cannabis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Hepatology* 2016; **12:** 668–679.

Levelezési cím: Dr. Gasztonyi Beáta  
 Zala Megyei Szent Rafael Kórház, II. Sz. Belgyógyászati osztály  
 8900 Zalaegerszeg, Zrínyi Miklós u. 1.  
 e-mail: gasztonyi-beata@gmail.com

# A METAANALÍZISEK SZEREPE A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN

Dr. Buzás György Miklós

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KKNP Kft., Gasztroenterológiai szakrendelés, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** *A metaanalízisek és rendszerezett áttekintések az orvosi evidencia legmagasabb fokát képviselik. A szerző áttekinti a gasztroenterológia tárgykerében közölt metaanalízisek tematikai megoszlását, a minőségi metaanalízis ismérveit és képletek nélkül, közérthetően értelmezi a statisztikai fogalmakat (heterogenitás, esélyhányados, relatív kockázat, házardhányados, publikációs torzítás). Bár a metaanalízisek jelentősen gyarapították ismereteinket, beépülésük a nemzetközi irányelvekbe szerény, és ezen javítani kell. Addig is a házi-orvosoknak és gasztroenterológusoknak javasolt a minőségi metaanalízisek tanulmányozása és ismerete betegek jobb ellátása érdekében.*

**Kulcsszavak:** *gasztroenterológia, metaanalízis, randomizált kontrollált tanulmány, rendszerezett áttekintés*

**Buzás GyM: THE ROLE OF META-ANALYSES IN GASTROENTEROLOGY**

**SUMMARY:** *Meta-analyses constitute the highest level of medical evidence. The author takes a look at the main meta-analyses in the field of gastroenterology, analyses the distribution of topics and presents the requirements of high-quality meta-analyses. Some basic statistical terms are explained in plain language, without mathematical formula (heterogeneity, odds ratio, relative risk, hazard ratio, publication bias). Although meta-analyses have made substantial contributions to our knowledge, their implementation into the international guidelines has been rather poor and should be improved. In the meantime, both family physicians/general practitioners and gastroenterologists must be encouraged to read and use high-quality meta-analyses to improve the care of their patients.*

**Keywords:** *gastroenterology, meta-analysis, randomized controlled trial, systematic review*

*Magy Belorv Arch 2019; 72: 79–86.*

A metaanalízis a bizonyítékokon alapuló orvoslásban a legmagasabb szintű besorolást kapta, így az evidencia legfelső fokozatát képviseli, azonos csoportban a randomizált kontrollált tanulmányokkal (RKT). Eredményei bekerülnek a nemzetközi és nemzeti ajánlásokba és onnan a mindennapi klinikai, szakorvosi vagy házi-orvosi gyakorlatba (*1. táblázat*).<sup>37</sup>

Minden ellátási szinten indokolt, hogy az orvosok, ha a metaanalízisek készítését nem is, de olvasását és értelmezését bizonyos fokon elsajátítsák, amiben tankönyvek szolgálnak segítségükre,<sup>1, 12, 13, 24, 41</sup> internetes források állnak rendelkezésükre. *Hegyi Péter* munkacsoportja a Pécsi Orvostudományi Egyetem Transzlációs Medicina tanszékén hat éve szervez tanfolyamokat a metaanalízisek módszertanáról, emellett jelentős publikációs tevékenységük van nemcsak a gasztroenterológia,<sup>14</sup> hanem a diabetológia<sup>43</sup> és több más területen

is. Ez a közlemény nem a metaanalízisek készítéséhez, hanem azok olvasásához és megértéséhez igyekszik támpontot nyújtani, mintegy étvágygerjesztőként olvasásukra, annak tapasztalatán, hogy az első hazai metaanalíziseket a gasztroenterológiában 2000–2007 között a szerző készítette.<sup>3–5</sup> (Meta-analysis AND gastroenterology AND Hungary, <http://www.pubmed.com>, 2018. 12. 1.)

## Történelmi háttér

Tudománytörténeszek szerint a metaanalízis *Blaise Pascal*tól (1623–1662) származik, aki szerencsejátékokban a nyerési esélyeket próbálta matematikailag kiszámítani.<sup>19, 36</sup> Az első orvosi metaanalízist *Karl Pearson* (1857–1936) angol epidemiológus végezte, aki a második búr háborúban (1899–1902) harcoló önkéntes

*Rövidítések:* HR: házardhányados; 95% KT: 95%-os megbízhatósági tartomány; OR: esélyhányados; RR: relatív kockázat; RKT: randomizált kontrollált tanulmány



**1. táblázat. A metaanalízisek helye a bizonyítékokon alapuló orvoslásban (Centre for Evidence Based Medicine, Oxford, 2009)<sup>37</sup>**

1a	1b szintű tanulmányok metaanalízise/szisztematikus áttekintése
1b	RKT-k keskeny megbízhatósági tartománnyal (95% KT)
2a	2b szintű tanulmányok metaanalízise és szisztematikus áttekintése
2b	Kohorszotanulmányok, RKT-k
3a	Eset-kontroll tanulmányok szisztematikus áttekintése
3b	Egyéni eset-kontroll tanulmányok
4.	Esetsorozatok
5.	Szakértői vélemények
RKT: randomizált kontrollált tanulmány	

katonákon mérte fel a tífuszellenes oltás, a megbetegedések és a halálozás kapcsolatát az egész akkori brit birodalomban. Ő dolgozta ki a chi-négyzet tesztet, pályája végén azonban érdeklődése a náciizmus előfutárának tartott eugenika felé fordult, ami beárnyékolta megítélését.<sup>38</sup>

A metaanalízis statisztikai alapjait *Ronald Fisher* (1890–1962) és *Frank Yates* (1902–1994) dolgozta ki: bár mezőgazdasági területen tevékenykedtek, nevüket ma is használatos tesztek viselik.<sup>36</sup> Az első modern metaanalízist a coloradoi egyetemen végezte 1976-ban *George V. Glass*, és tőle származik a módszer neve is.<sup>21</sup>

**Az összefoglaló közlemények osztályozása**

A tudományos kutatások eredményeit minden területen időről időre, a haladás szerint összefoglaló közleményekben ismertetik az olvasókkal. Műfajukat tekintve ezek a alábbiak szerint osztályozhatók:

- a) **Narratív összefoglalás:** Egy adott szakterületen történő kutatások, eredmények elbeszélő jellegű összefoglalása a szerzők preferenciái szerint válogatott közlemények alapján, általában személyes vélemények megfogalmazásával.
- b) **Rendszerezett (szisztematikus) összefoglalás:** Egy témakör részletes elemzése az abban megjelent összes elfogadható közlemény alapján: ebben különbözik a narratív áttekintéstől, amely preferenciálisan válogatott adatokon alapul. Kezdeményezője a Cardiffban dolgozó skót *Archibald Leman Cochrane* (1909–1988), aki 1972-es könyvében<sup>10</sup> a diabetológia területén szorgalmazta olyan módszerek alkalmazását, amelyekkel az RKT-k pontosságát növelni lehet.<sup>26</sup> A Cochrane Database of Systematic Reviews megalakulása óta mintegy 1700 rendszerezett áttekintést közölt CD-ROM formában vagy az interneten. Ilyen jellegű közlemények már a 19. század elejétől megjelentek, a Medline adatbázisban 2 490 174 cím található, az első 1805-ből

származik (Systematic review, <http://www.pubmed.com>, 2018. 11. 16).

- c) **Metaanalízis:** egy szakterület, kérdéskör elemzése a közleményekben megadott statisztikai módszerek alapján, a számszerű adatok kiértékelésével. A metaanalízis a statisztika gyorsan fejlődő szegmense: az utóbbi három évtizedben egyre bonyolultabb módszerek jelentek meg. Hangsúlyozni kell, hogy a metaanalízisek retrospektívek, különböző etnikai, genetikai, földrajzi háttérrel rendelkező népességeken alapulnak, ahol a betegségeknek különböző patogenetikai tényezői hatnak, ezért nem helyettesítik a helyi, jól tervezett, prospektív, megfelelően súlyozott betegszámú randomizált tanulmányokat: ezek eredményei egyezhetnek vagy ellentmondhatnak a metaanalíziseknek.

Szemben a szigorúan ellenőrzött, évekig tartó randomizált tanulmányokkal, a metaanalízisek készítéséhez nem szükséges etikai bizottsági/hatósági engedély, aránylag rövid idő alatt elkészíthető, jól összeállított adatbázisból a modern programcsomagokkal temérdek adat dolgozható fel. Így a metaanalízis az utóbbi évek divatos műfajává vált, amelyet a vezető szakfolyóiratok is örömmel fogadnak és közölnek. A gasztroenterológiában közölt metanalízisek adatai az 2. táblázatban láthatók.

**2. táblázat. A metaanalízisek elterjedése a gasztroenterológiai szakirodalomban (www.pubmed.com, 2018. 11. 16)**

Keresőszó	Tanulmányok száma
Tanulmányok száma	151 919
<i>Helicobacter pylori</i>	774
Funkcionális dyspepsia	87
Irritábilis bél szindróma	307
Gyulladásos bélbetegségek	1307
Vastagbélrák	3293
Gyomorrák	2704
Hasnyálmirigyrák	1078
Probiotikumok	107
Magyar metaanalízisek	271
Gasztroenterológia	39

**Adatgyűjtés**

A kezdetben manuális irodalomkutatást felváltotta az adatbázisok számítógépes tanulmányozása: kulcsszavak segítségével összegyűjtik a témára vonatkozó közleményeket, azokat szigorú, egységes elvek szerint elemzik. Robusztus, megbízható metaanalitikai adatok csak a jó minőségű tanulmányok beválogatásával és feldolgozásával nyerhetők. A főbb adatbázisokat a 3.

3. táblázat. A nemzetközi adatbázisok adatai

Név	Alapító	Év	Tartalom	Közlemények	Megjegyzés
Pubmed/Medline	NHI	1966	5000 folyóirat	5 500 000	Ingyenes asztrakt, teljes szöveg: előfizetés
EMBASE	Elsevier	1947	8900 folyóirat	2,3 millió absztrakt	Havi előfizetés 1600 \$
Web of Science	ISI	1975	33 000 folyóirat	1 millió közlemény	Regisztráció, ingyenes
OVID	Wolter Kluwer (1864)	1988	100 adatbázis gyűteménye	30 millió közlemény	Előfizetés vagy egyszeri használat
Science Direct	Elsevier	2004	4000 folyóirat, 28 000 könyv	Több millió közlemény	Regisztráció, használati díj
Google Scholar	Google	2004	Folyóirat, absztrakt, konferenciák, doktori értekezések, könyvek	389 millió közlemény	Regisztráció, ingyenes
Scopus	Elsevier	1988	19 000 kiadvány	69 millió közlemény	Regisztráció, ingyenes
CINAHL	EBSCO	1996	1300 folyóirat	6 millió közlemény	Regisztráció, ingyenes próba + fizetés

Rövidítések: CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied health literature; EBSCO: Elton B. Stephens Company; EMBASE: Excerpta Medica dataBASE; NHI: National Institute of Health, ISI: Institute for Scientific Information

táblázatban ismertetjük. A beválogatási feltételek következetes alkalmazásával gyakran előfordul, hogy több ezer közlemény közül alig 10–15 kerül be a metaanalízisbe. Ugyanakkor hangsúlyozni kell: egyik adatbázis sem teljes, a nyelvi korlátok az adatgyűjtés hibái, a „szürke irodalom” miatt néha fontos dolgozatok, adatok maradhatnak ki. Jellemző, hogy az akadémiai doktori/PhD értekezések eredményei ritkán kerülnek a szakirodalom fő áramlatába.

A számítógépes bűnözés megjelent a metaanalízisekben is: némely adatbázisban fantázianévű szerzők és dolgozatok szerepelhetnek, mások „fabrikált” adatokat közölnek: ilyen esetről a gasztroenterológiai metaanalízisekben nincs tudomásunk (Google Scholar, [http://en.wikipedia.org/wiki/Google\\_Scholar#History](http://en.wikipedia.org/wiki/Google_Scholar#History), 2018. 12. 04.).

### A minőségi metaanalízis ismérvei

Az utóbbi évtizedben a diagnosztikai eljárásokban elterjedt a minőségi követelmények beillesztése a vizsgálat folyamatába: a legismertebb példa az ún. minőségi kolonoszkópia, amelynek követelményeit amerikai és európai szakemberek dolgozták ki,<sup>39</sup> és ezeket már hazánkban is alkalmazzák.<sup>22</sup>

Megbízható metaanalitikai adatok csak a jó minőségű RKT-k beválogatásával és robusztus statisztikai módszerekkel való feldolgozással nyerhetők. 1999-ben David Moher, az ottawai egyetem biostatistikusa dolgozott ki egy kritériumrendszert (QUORUM = Quality of Reporting Meta-analyses),<sup>33</sup> ezt utóbb munkatársaival gazdagította és javította, ebből lett az PRISMA kritériumrendszer (4. táblázat). A PRISMA rendszert 2005-ben Ottawában 3 napos értekezleten a világ 29

vezető statisztikusa dolgozta ki, mindmáig 27 alkalommal módosították és azóta elvárás, hogy a metaanalíziseket ennek a kritériumrendszernek megfelelően végezzék, válaszolva minden kérdésre: ezt tételesen fel kell tüntetni.<sup>34</sup> A rendszer utolsó módosítása 2018-ban történt.<sup>32</sup> A megfigyelési tanulmányok metaanalízisére egy másik rendszert dolgoztak ki (MOOSE).<sup>45</sup>

Fontos a tervezett metaanalízis előzetes regisztrálása. Ezt az angliai York egyetemen kidolgozott PROSPERO rendszerben végzik, amelyben egy kérdőívben vázolni kell a munka célkitűzését, módszereit, főbb eredményeit, és ennek alapján regisztrációs számot kapnak. Ez megfelel egy előzetes „peer review” lektorálásnak, segít a dolgozat közzelésében. (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>, 2018. 11. 30.) Hasonló lehetőség a PRISMA regisztráció: ezt az Oxford és Ottawa egyetemeken dolgozták ki (<http://www.prisma-statement.org>, 2018. 11. 30.) Mindkét rendszer célja a metaanalízisek átláthatóságának biztosítása.

A metaanalízis nem statikus tudomány, megjelenése óta folyamatos statisztikai és tartalmi fejlődés ment át, újabb és újabb módszerek, fogalmak jelentek meg: ilyen a hálózatos (network) metaanalízis, amelyben virtuálisan össze lehet hasonlítani a különböző országokban más-más vizsgálóhelyeken végzett tanulmányokat. Így értékelték ki a colitis ulcerosában használt kezeléseket, kimutatva, hogy a nagy adagú orális és lokális mesalazin hatékonyabb, mint a standard adagolású gyógyszer.<sup>25, 35</sup>

### Mit számítanak ki egy metaanalízisben?

A metaanalízisekben statisztikai módszerekkel valószínűségszámítást és kockázatelemzést végeznek. A leg-

#### 4. táblázat. A minőségi metaanalízis ismérvei (Moher D és McInnes MDF és mtsai után, módosítva)<sup>31-33</sup>

##### Bevezetés

1. A dolgozat címe és jellegének pontos meghatározása (metaanalízis! részletes áttekintés)
2. Strukturált, informatív összefoglaló
3. Bevezetés
4. Az addigi ismeretek összefoglalása, a metaanalízis indoklása
5. Célkitűzés: a metaanalízis céljának pontos megfogalmazása

##### Módszerek: a protokoll leírása, folyamatának ábrázolása

6. A vizsgálati protokoll és a PROSPERO regisztráció ismertetése
7. A beválogatás kritériumainak pontos leírása és a kutatási stratégia ismertetése
8. A felhasznált adatbázisok feltüntetése, nyelvi/egyéb korlátok felsorolása, kapcsolat a szerzőkkel
9. Az adatgyűjtés módszere (egy vagy több szerző, egyeztetés módszere)
10. A begyűjtött adatok felsorolása (klinikai, terápiás, diagnosztikai vagy laboratóriumi módszerek)
11. Az adatgyűjtés módszerének leírása (elektronikus, manuális)
12. Az adatokkal kapcsolatos kételyek forrásának feltüntetése
13. Diagnosztikai módszerek esetén az érzékenység és fajlagosság feltüntetése
14. Az eredmények összegzésének módszere, a statisztikai módszerek felsorolása (OR, RR, HR), a random vagy rögzített modell alkalmazása (Peto, Mantel-Haenszel, Cox-féle regresszió), metaregresszió, érzékenység elemzése
15. További módszerek felsorolása (metaregresszió, érzékenység elemzése)

##### Eredmények

16. A beválogatott dolgozatok száma, a kizárások okai és a kizárt dolgozatok számának megadása, lehetőleg folyamatábrán
17. A beválogatott dolgozatok jellegzetességei (tervezés, célkitűzés, esetszám, index teszt, vizsgálati célok). Minden tanulmányt idézni kell az irodalomjegyzékben
18. A heterogenitás értékelése ( $I^2$ , Cochran Q- vagy tau-teszt)
19. Az eredmények szöveges ismertetése
20. A metaanalízis eredménye (OR, RR, HR, 95%-os konfidenciatartomány) szöveges és grafikus leírása (Forrest-ábra), érzékenységi és alcsoportanalízis
21. Publikációs torzítás magyarázata és grafikai ábrázolása (Beck-, Egger-teszt)

##### Megbeszélés

22. Megbeszélés és összehasonlítás és előnyök előző tanulmányokkal szemben
23. Az eredmények értelmezése, javaslat a következő kutatásokra
24. A metaanalízis hiányosságai
25. Következtetések
26. Támogatás, anyagi érdekeltség feltüntetése

fontosabb indikátorok (jelzők) a heterogenitás, a kockázatbecslés és a publikációs kétely (bias: kétely, elfogultság, ferdeség). Számtalan más jelzőt terjedelmi okok miatt nem részletezünk. Hasonlóan az orvosokhoz, a statisztikusok is állandóan vitatkoznak: mindegyik jelző létjogosultságát megkérdőjelezték, előnyeit-hátrányait hangsúlyozták.

### A heterogenitásról

Az adathalmaz összegyűjtése után igen fontos a heterogenitás kiértékelése. A heterogenitás a beválogatott tanulmányok hatásméretének változékonysága: ennek mérőszáma a variancia (szórásnégyzet), amely a valószínűségszámításban az eloszlásokat jellemző paraméter, és azt mutatja ki, hogy egy változó milyen mértékben szóródik a várható középpértéktől. A heterogenitás lehet véletlenszerű vagy módszertani: ez utóbbi függ a

beválogatástól, valamint a tanulmányok és az esetek számától. A heterogenitás becslésére több módszer dolgoztak ki: mindegyik létjogosultságát vitatják a statisztikusok. Az  $I^2$  tesztet *Julian Higgins* bristoli statisztikus 2002-ben vezette be és azt fejezi ki, hogy a variancia hány százalékát okozzák a hatásméretetek különbségei. Terápiás tanulmányok esetében a hatásméret a kezelések közti különbségek összege elosztva a standard deviációval. Az  $I^2$  értéke 0–100% között változik és értelmezése az alábbi:

- 25% alatt: a tanulmányok heterogenitása csekély, a metaanalízis eredménye megbízható,
- 50% alatt: mérsékelt heterogenitás,
- 75% felett: nagyfokú heterogenitás, kétséges eredmény.

Kisfokú heterogenitásban a metaanalízist rögzített (fix) hatásmodell szerint, nagyfokú  $I^2$ -érték mellett a

random (véletlenszerű) modell szerint kell számolni.<sup>23</sup>

Az I<sup>2</sup> teszt alternatívái a Cochran Q- és a  $\tau^2$ - (tau-) teszt: statisztikusok közt mindegyiknek van híve és ellenzője.

A kockázatbecslés felmérése az alábbi indikátorok kiértékelésével történik:

- *Esélyhányados (odds ratio, OR)*: két betegcsoportban a gyógyult/nem gyógyult esetek szárazának hányadosa; ennek bonyolultabb változata a *Richard Peto* angol statisztikus által kidolgozott Peto-féle OR, amelyet súlyozott átlagok alapján kell kiszámítani.<sup>41</sup>
- *Relatív kockázat és annak csökkenése (relative risk, RR)*: a rizikóhatásnak (pl. diagnosztikus beavatkozásnak, gyógyszeres kezelésnek) kitett és ki nem tett csoportokban megfigyelt események rátáinak hányadosa.
- *Hazárdhányados (hazard ratio, HR)*. A hazard valamely esemény véletlenszerű bekövetkezésének esélye. Értékelésébe bevezetik az idő tényezőt, és a hatásméretet a vizsgált idő függvényében számítják ki. Értéke kevésbé függ az esetszámtól és más tényezőktől, mint az OR vagy RR.

Az OR, RR és HR számszerű értéke nem azonos, általában a HR a legmagasabb, ezért az újabb metaanalízisekben a HR a preferált módszer.<sup>1, 16, 24, 41</sup>

### A publikációs kételyről

A metaanalízisek eredményeinek egyik veszélyforrása az ún. publikációs kétely. Ez abból adódik, hogy az adatgyűjtés során nem minden releváns dolgozat kerül beválogatásra (pl. nyelvi korlátok, adatbázisok nem teljes kutatása). További fontos tényező, hogy a nagy esetszámú pozitív eredményeket (jelentős hatásméret) bemutató tanulmányokat inkább közlik, mint a kisebb esetszámon alapuló, szerényebb eredményeket. Az adatgyűjtés költsége is meghatározó lehet, mivel a szűkös anyagiak miatt a kutatók a költségterítés adatbázisokat nem használják. A többszörös közlés olyan tanulmányokra jellemző, ahol statisztikailag szignifikáns eredményeket több folyóiratban közölnek más-más címen. Kis esetszámú tanulmányokban a hatásméret is

kisebb, így torzíthatja a végeredményt (ún. small study effect). A publikációs kétely kimutatására több módszert dolgoztak ki a statisztikusok. Legelterjedtebb a tölcsergrafikon: ebben a koordináta-rendszerben a függőleges tengelyen az átlag szórását, a vízszintesen a relatív kockázat logaritmusát ábrázolják: homogén adatbázis esetén az adatok a tölcser középtengelye mentén helyezkednek el, amennyiben a kétely fennáll, egyes dolgozatoknak megfelelő érték a tölcseren kívüli területre kerül: ilyenkor indokolt e dolgozatok eltávolítása az adatbázisból és a metaanalízis újraszámolása. A publikációs kétely felmérésére számos módszert dolgoztak ki (Egger-, Beck-teszt), mindegyiknek vannak előnyei és hátrányai: helyes, ha nem az orvos, hanem a statisztikus dönti el, mikor melyiket kell használni.<sup>1, 16, 24, 25</sup>

### Ismételt metaanalízisek

A metaanalízisek eredményei nem tekinthetők véglegesnek, hiszen a gasztroenterológia fejlődésével újabb eredmények születnek, igényelve az ismételt áttekintést. Példaként az 5. táblázatban ismertetjük a *H. pylori* és a Barrett-nyelőcső kapcsolatáról készített metaanalízisek adatait.<sup>14, 17, 20, 40, 46</sup>

A 2002–2018 között készült öt munka – közöttük egy minőségi magyar elemzés – azonos következtetésekre jutott: a *H. pylori* fertőzés csökkenti a Barrett-nyelőcső – és ezáltal a nyelőcsőrák – kockázatát. Az összecsengő eredmények alapján állítható, hogy a kérdésről újabb metaanalízist készíteni nem szükséges egészen addig, amíg új módszerekkel új eredmények nem születnek (5 év? 10 év?), tehát paradigmaváltás következik be.

### Megoldatlan (vagy megoldhatatlan?) kérdések

A metaanalízisek nem mindenhatóak és nem válaszolnak meg minden, a gyakorlatban felmerülő kérdést. Erre jó példa a *H. pylori* fertőzés és a probiotikumok kapcsolata. Kísérletes, bakteriológiai adatok és klinikai vizsgálatok alapján kimutatták, hogy egyes baktériumok (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum et breve*, *Lactobacillus reuteri*, *Saccharomyces boulardi* stb.) *in vitro* gátolják a *H. pylori* növekedését és kolonizációját, baktericid jellegű, antibiotikum-szerű anyagokat termelnek, eradiciós tanulmányokban

5. táblázat. Ismételt metaanalízisek: a *Helicobacter pylori* fertőzés és a Barrett-nyelőcső kapcsolata

Év	Szerzők	Ország	Adatbázis	OR, RR, 95% KT
2002	Gisbert JP és mtsai <sup>19</sup>	Spanyolország	Medline	OR: 0,60 (0,44–0,76)
2007	Rokkas T és mtsai <sup>39</sup>	Görögország	Medline	OR: 0,64 (0,43–0,94)
2009	Wang C és mtsai <sup>45</sup>	Kína	Medline, EMBASE, Cochrane	OR: 0,74 (0,40–1,37)
2012	Fischbach IA és mtsai <sup>16</sup>	USA	Pubmed, OVID	RR: 0,73 (0,66–0,80)
2018	Erőss B és mtsai <sup>13</sup>	Magyarország	Medline, EMBASE, Cochrane	OR: 0,68 (0,58–0,79)

6. táblázat. Probiotikumok a *Helicobacter pylori* fertőzés eradiciójában

Év	Konszenzus	Ajánlás	Megbeszélés
2016	Maastricht/Firenze V. <sup>31</sup>	Válogatott esetben adhatók	A válogatás kritériuma nincs pontosan megadva. A több-fajta baktériumot tartalmazó készítményeket javasolják
2017	Toronto <sup>15</sup>	Probiotikumok adása nem ajánlott	Nincs evidenciaszintű bizonyíték
2017	American College of Gastroenterology <sup>9</sup>	Probiotikumok rutinszerű adása nem ajánlott	Válogatott esetekben adható, <i>H. pylori</i> ellen aktív törzsekkel
2018	IV. Brazíliai konszenzus <sup>11</sup>	Erősen ajánlott	További adatok szükségesek a hatásos probiotikum törzsek és a kezelés idejének meghatározására
2018	5. Kínai konszenzus <sup>27</sup>	Probiotikumok adása javasolt	További tanulmányok szükségesek
2018	Írországi konszenzus <sup>42</sup>	Nincs említve	

csökkentik az antibiotikumok mellékhatásainak gyakoriságát és súlyosságát, és 5–10%-kal növelik a sikeres eradication arányát.<sup>6, 44</sup>

A *H. pylori* és probiotikumok kapcsolatáról a Pubmedben 468 közlemény található, ezek közül 35 metaanalízis (<http://www.pubmed.com>, 2018. 11. 23.). Az eredmények ellentmondásosak, ennek megfelelően az utóbbi években született nemzetközi konszenzusokban az állásfoglalások nem egységesek: ezeket a 6. táblázatban mellékelem. Jellemző, hogy a gazdag országokban nem vagy csak feltételesen javasolják adásukat, míg a fejlődő országok ennél engedékenyebbek a probiotikumok használatát illetően. Említendő még, hogy több konszenzus értekezleten a résztvevők egy része azonos, bár néha ellentétes döntéseket hoz.

### A metaanalízisek sorsáról: a *Helicobacter pylori* esete

Annak ellenére, hogy a metaanalízisek a bizonyítékok legmagasabb fokozatát képviselik, szakirodalmi idézettségük csekély. A szerző 2013-ban áttekintette a *H. pylori* kezelést szabályozó nemzetközi konszenzusok anyagát és az irodalomjegyzékek manuális feldolgozásával kimutatta, hogy ezen értekezletekről született dolgozatokban a metaanalíziseket csupán 10%-ban idézik.<sup>7</sup> A munkát aktualizálva, feldolgoztam az utóbbi években közölt konszenzusokat is: az eredmény változatlan, az idézett metaanalízisek aránya továbbra is csupán 11,49% (7. táblázat). További zavaró tényező a rejtett kettős idézettség: ugyanazokat az RKT-kat idézik az irodalomjegyzékben, de szerepelnek a metaanalízisekben is. Az orvosi evidencia legmagasabb fokozatát képviselő metaanalíziseket szélesebb körben kel-

7. táblázat. A metaanalízisek idézettsége a konszenzusokban: *Helicobacter pylori* esete\*

Év	Konszenzus	Idézetek száma	Metaanalízisek aránya
2002	Maastricht II <sup>28</sup>	100	2 (2%)
2007	Maastricht III <sup>29</sup>	99	10 (9,9%)
2007	American College of Gastroenterology <sup>8</sup>	175	23 (13,1%)
2009	II. Ázsia-Csendes-óceán <sup>18</sup>	118	12 (10,2%)
2012	Maastricht IV-Firenze <sup>30</sup>	325	36 (11,1%)
2016	Maastricht V-Firenze <sup>31</sup>	416	53 (12,7%)
2017	Toronto <sup>15</sup>	140	24 (17,1%)
2017	American College of Gastroenterology <sup>9</sup>	217	28 (1,22%)
2017	Írország <sup>42</sup>	100	12 (12%)
2018	IV. Brazíliai <sup>11</sup>	216	25 (11,6%)
2018	V. Kínai <sup>27</sup>	175	20 (11,4%)
2018	IV. Mexikói <sup>2</sup>	122	13 (10,6%)
	<b>Összesen:</b>	<b>2105</b>	<b>263 (12,49%)</b>

\*Az 1996-os Maastricht I konszenzus 55 címes irodalomjegyzékében metaanalízis nem szerepel

lene idézni és ismertetni nemcsak a konszenzusokban, hanem több fórumon – továbbképzések, szimpoziumok, kongresszusok – ahhoz, hogy bekerüljenek az ismeretek körforgásába és meglegjék helyüket a mindennapi gyakorlatban.

## Összefoglaló megjegyzések

Írásommal az olvasókat arra szeretném biztatni, hogy tekintsenek át kritikus szemmel minél több, tevékenységi területükbe illő metaanalízist, és odafigyelve a fenti támpontokra, azok eredményeit alkalmazzák mindennapi tevékenységükben. Egyedi esetek, kivételek mindig lesznek: a metaanalízisek nem írják felül az orvosi gondolkodást, nem végérvényesek és alkalmazásuk nem kötelező, csupán átmenetet képeznek a tisztán tapasztalati empirikus orvoslás és az egyénre szabott, bizonyítékokon alapuló, a translációs medicina eredményeit is alkalmazó gyógyítás között: mindezeket nagy elődeink, a *Korányiak*, *Hetényi Géza*, *Magyar Imre* metaanalízisek nélkül is tudták.

## Irodalom

1. **Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR:** Introduction to metaanalysis. Chichester, John Wiley and Sons, 2009.
2. **Bosques-Padilla FJ, Remes-Teroche JM, González-Huezo MS, Torres-Lpweu GJ, Abdo-Francis JM, Biwelsaa-Fernandez MV, Esquivel-Ayanegui MCC, Gaerza-González E, Hernández-Guerrero AI, Herrera-Goepfert R, Huerta-Iga FM, Leal-Hjerrera Y, Ortiz-Olvera NX, Riquelme-Pérez A, Sampierei CL, Uscanga LF, Velarde-Ruiz Velasco JA:** IV. consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori*. Rev Gastroenterol Mexico 2018; **83**: 325-341.
3. **Buzás GyM, Józán J:** A *Helicobacter pylori* fertőzés eradikációja Magyarországon (1993-2003): metaanalízis. Orv Hetil 2003; **144**: 1077-1083.
4. **Buzás GyM, Józán J:** A *Helicobacter pylori* fertőzés eradikációja Európában: metaanalízis 1997–2002.) Orv Hetil 2004; **145**: 2035-2041.
5. **Buzás GyM, Józán J:** Nitrofurán-alapú regimensek a *Helicobacter pylori* eradikációjához. J Gastroenterol Hepatol 2007; **22**: 1571-181.
6. **Buzás GyM:** A probiotikumok a gasztroenterológiában. Orv Hetil 2013; **154**: 294-304.
7. **Buzás GyM:** Fate of meta-analyses: the case of *Helicobacter pylori*. World J Meta-Anal 2015; **3**: 20-25.
8. **Chey WD, Wong BC:** American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2007; **102**: 1808-1825.
9. **Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SE:** ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2017; **112**: 212-239.
10. **Cochrane A:** Effectiveness and efficiency: random reflections on health service. Nuffield Provincial Hospital Trust, London, 1972, <http://www.nuffieldtrust.org.uk/sites/files/nuffield/publications>, 2015. 02. 28.
11. **Coelho LGV, Marinho JRE, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, Assumpção PP, Barbosa AAJ, Barbuti R, Braga LL, Breyer H, Carvalhaes A, Chinzon D, Cury M, Dominbguas G, Jorge JL, Maguilnik I, Marinho FP, Moraes-Filho JP, Parente JML, Paula-E-Silva CM, Pedrazzoli-Júnior J, Ramnos JML, Seidler H, Spinelli JN, Zir JV:** IV<sup>th</sup> Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. Arq Gastroenterol 2018; doi: 10.1590/S0004-2803.20180000-20.
12. **Dinya E:** Biometria a klinikumban. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2013.
13. **Dinya E:** Biometria az orvosi gyakorlatban. 3. kiadás. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2017.
14. **Eröss B, Farkas N, Vincze Á, Tinusz B, Szapáry L, Garami A, Balaskó M, Sarlós P, Czopf L, Alizadeh H, Rakonczay Z, Habon T, Hegyi P:** *Helicobacter pylori* infection reduces the risk of Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. Helicobacter 2018; **23**: e12504, doi: 10.1111.hel.12504.
15. **Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontidis GI, Moayyedi P, Marshall JK:** The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. Gastroenterology 2016; **151**: 51-69.
16. **Fayers PM, Machin D:** Quality of life. Assessment, analysis and interpretation. John Wiley & Sonst Ltd, Chichester, 2000, 341.
17. **Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, Gaandhi S, Dick-Onuoha S, Lewis A, El-Serag HB:** The association between Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. Helicobacter 2012; **17**: 163-175.
18. **Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, Lamk SK, Xiao SD, Tan JH, Wu CY, Jung HC, Hoang BH, Kachintorn U, Goh KL, Chiba T, Rani AA:** Second Asia-Pacific Consensus guidelines for *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 2009; **24**: 1587-1600.
19. **Froehling H:** Meta Analysis: a short introduction to its history. CreateSpace Independent Publishing Platform, 2011, 3-128.
20. **Gisbert JP, Pajares RM:** Prevalence of *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. Med Clin Barc 2002; **119**: 217-223.
21. **Glass GV:** Primary, secondary and meta-analysis of research. Educ Researcher 1976; **10**: 3-8.
22. **Hersényi L., Lakatos G, Tulassay Zs:** Minőségi kolonoszkópia: lehetőségek és elvárások. Orv Hetil 2010; **151**: 1331-1339.
23. **Higgins JP, Thomson SG:** Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med 2002; **21**: 1539-1558.
24. **Leandro G:** Meta-analysis in medical research, Blackwell Publishing, BMJ Books, 2005.
25. **Lee PN:** Improving the conduct of meta-analyses of observational studies. World J Meta-Anal 2018; **6**: 21-28.
26. **Lefebvre C:** The Cochrane Collaboration: the role of the UK Cochrane Center in identifying the evidence. Health Libraries Review, 1994; **11**: 2135-242.
27. **Liu WZ, Xie Y, Lu H, Cheng H, Zeng ZR, Zgou LY, Chen Y, Wang JB, Du YQ, Lu NH:** Fifth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2018; **23**: e12475, DOI: 10.1111/hel.12475.
28. **Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham, DY, Tytgat G:** Current concepts in

- the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16**: 167-180.
29. **Malfertheiner P, Mégraud F, O’Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ:** Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus report. *Gut* 2007; **56**: 772-781.
  30. **Malfertheiner P, Mégraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ:** Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; **61**: 646-664.
  31. **Malfertheiner P, Mégraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini nA, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Frugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM:** Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence Consensus report. *Gut* 2017; **66**: 6-30.
  32. **McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGath TA, Bossur OM, the PRISMA-DTA Group, Clifford BT, Cohen JE, Deeks JJ, Gatsonis C, Hooft L, Hunt HA, Hyde CJ, Korevaar DA, Leeftang MMG, Macaskill P, Reitmsa JB, Rodin R, Rutjes AWS, Salameh JP, Stevens A, Takwongl Y, Tonelli M, Weeks L, Whiting P, Will BHJ:** Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA Statement. *JAMA* 2018; **319**: 388-396.
  33. **Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rebennie D, Stroup DF:** Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. *Lancet* 1999; **354**: 1896-1900.
  34. **Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG and the PRISMA Group:** Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; **62**: 1006-1012.
  35. **Nguyen NH, Fumery M, Dulai PS, Prokop LJ, Sandboen WJ, Murad MH, Singh S:** Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analyses. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; **11**: 742-753.
  36. **O’Rourke K:** An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results. *J R Soc Med* 2007; **100**: 579-582.
  37. **Oxford Centre for Evidence-based Medicine –** Levels of Evidence (March 2009). <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009> (2018. 12. 01.)
  38. **Pearson K:** Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ* 1904; **2**: 1243-1246.
  39. **Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J:** Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2015; **110**: 72-90.
  40. **Rokkas T, Pistiolos D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantis G:** Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**: 1413-1417.
  41. **Rosner B:** Fundamentals of biostatistics, Duxbury Thomson Learning, Duxbury, USA, 5. kiadás, 2000, 632-637.
  42. **Smith S, Boyle B, Brennan D, Buckley M, Crotty P, Doyle M, Farrell R, Hussey M, Kevans D, Malfertheiner P, Mégraud F, Nugent S, O’Connor A, O’Morain C, Weston S, McNamara D:** The Irish *Helicobacter pylori* Working Group consensus for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in adult patients in Ireland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; **29**: 552-559.
  43. **Solymár M, Ivic I, Pótó L, Hegyi P, Garami A, Hartmann P, Pétervári E, Czopf L, Hussain A, Gyöngyi Z, Sarlos P, Simon M, Mátrai P, Bérczi B, Balaskó M:** Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly – a meta-analysis. *PlosOne* 2018; doi: 10.1371/pone.0207946, 1-13.
  44. **Song H-Y, Zhou L, Liu D-y, Yao X.Y, Li Y:** What roles do probiotics play in the eradication of *Helicobacter pylori*? Current knowledge and ongoing research. *Gastroenterol Res Pract* 2018, doi: 10.1155/2018/9379480.
  45. **Stroup DF, Berlin JA, Morton SC:** Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000, **283**: 2008-2012.
  46. **Wang C, Yuan Y, Hunt RH:** *Helicobacter pylori* infection and Barrett’s esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 192-500.

A levelezési cím: Dr. Buzás György Miklós  
 Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Kft., Gasztroenterológia  
 1095 Budapest, Mester utca 45.  
 e-mail: drbgym@gmail.com

# HIPERTÓNIA S SZÍVBETEGSÉG

Dr. Szauder Ipoly

Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ

**ÖSSZEFOGLALÁS:** *A hipertónia és a hipertóniás szívbetegség diagnosztikája még napjainkban sem teljes értékű, alulreprezentált. Ennek oka, hogy kardiológiai szempontból nem számít igazán kardiológiai betegségnek, önálló entitásnak. Gyakran részjelenségek, klinikai kép részletek külön-külön észlelése történik, a hipertóniabetegséggel való összefüggés felismerése nélkül. A hipertóniás szívbetegség megnevezéssel korábban elsősorban a balkamra-hypertrophiát és a kardiális érintettség egyes részeit illették, amely nem foglalta magában a teljes körképet, különös tekintettel a mikrovaszkuláris coronariabetegségre. A mai kardiológiai szemléletnek megfelelően, a kóreltani események összefüggéseiből kiindulva, a részjelenségek egységbe foglalását, a körkép összetettségének felismerésére alkalmas, korszerű diagnosztikai módszereket a gyakorló orvos szempontjai szerint ismerteti a szerző.*

**Kulcsszavak:** hipertónia, hipertóniás szívbetegség

**Szauder I: HYPERTENSIVE HEART DISEASE**

**SUMMARY:** *Diagnosis of hypertension and hypertensive heart disease is incomplete and underrepresented even nowadays. The reason for this situation is that it is not really considered as an independent cardiovascular disease. Rather, partial clinical phenomena and manifestations are separately observed, without recognizing their relation to hypertension. Earlier the term hypertensive heart disease was used for the left ventricular hypertrophy and certain elements of the cardiac dysfunction, not involving the complete disorder, especially the coronary microvascular disease. In this work diagnostic methods suitable for recognition of the complexity of the disease are described by exploring the context of the pathophysiological mechanisms and developing an integrated overview of the partial symptoms, according to the current cardiological approach and the needs of the daily cardiology practice.*

**Keywords:** hypertension, hypertensive heart disease

Magy Belorv Arch 2019; 72: 87–94.

## A hipertóniás szívbetegség új fogalma

A hipertónia és a hipertóniás szívbetegség diagnosztikája – különösen hazánkban – még mindig nem teljes értékű, alulreprezentált. Ennek oka részben az, hogy kardiológiai szempontból nem számít igazán kardiológiai betegségnek. Gyakran a kardiológiai részjelenségek, klinikai kép részletek külön-külön észlelése történik a hipertóniabetegséggel való összefüggés felismerése nélkül. Jól ismert pedig, hogy a hipertónia igen magas incidenciájából származóan a szívbetegségek leggyakoribb oki tényezője. A hipertónia valódi népbetegségnek tekinthető, előfordulási aránya világszerte igen magas: a lakosság 30–40%-át is érintheti – hazánkban körülbelül 31–33%-os az előfordulása –, ugyanakkor a hipertónia szerepelhet a szívizominfarktusok okaként mintegy 50%-ban, a stroke-oknál 70%-ban. Ily módon a hipertónia szövődményeként fellépő hipertóniás szívbetegség a leggyakoribb szívbetegség.<sup>5, 6, 9, 10, 13, 22</sup> A hipertónia még tünetmentes stádiumban történő fel-

ismerésével, kezelésével, szekunder prevencióval, bizonyítottan hatásos kardioprotektív gyógyszerekkel a jelentős kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkenthető, amely nemcsak egyéni, hanem társadalmi (gazdasági) érdek is. Hangsúlyozandó, hogy a hipertónia felismerése és kezelése, a tartós normotenzio elérése a már kialakult szívbetegségek esetében is elsődleges fontosságú.<sup>13, 18, 22, 24</sup>

Megfigyeléseink alapján a hipertóniás szívbetegségről kialakított feltételezést a hipertónia kiváltotta ischaemia, angina pectoris egyidejű 24 órás vérnyomás- és EKG-monitorozási, valamint echokardiográfiai vizsgálati eredményeiből kiindulva már korábban közöltük, súlyának megfelelően ismertette a hipertenzív mikrovaszkuláris coronariabetegséget is.<sup>17</sup>

Hipertóniás szívbetegség megnevezéssel ez előtt ugyanis elsősorban a balkamra-hypertrophiát, illetve csupán a kardiális érintettség egyes részeit illették, amely nem foglalta magában a teljes körképet, nem tekintették önálló entitásnak. A hazai írásokban is általában a



hipertóniás szívbetegség ismertetésekor többnyire a balkamra-hypertrophia, a szívelégtelenség, valamint az arrhythmia részjelenségeire szorítkoztak, kimaradt a hipertónia kiváltotta angina pectoris–szívizom-ischaemia, a mikrovaszkuláris coronariabetegség és a szívet érintő strukturális remodeling is: bal pitvari eltérések, mitralis és aortaregurgitáció, aortabillentyű sclerosis/stenosis és ezek következményei. A kórkép összetett mivoltának hangsúlyozására, részletesebb megismertetésére „A hipertóniás szívbetegség monográfiája” című könyv a kardiológiai aspektuson túlmenően a betegség multidiszciplináris megközelítését is adja. Ebben javasoltuk a saját vizsgálatok, valamint a szakirodalmi adatok alapján a hazai gyakorlat számára a „hipertóniás szívbetegség” mint külön entitást figyelembe vevő, önálló klinikai kép elfogadását. Az addigi, a résztüneteket önmagukban tekintő és tárgyalt szemlélet helyett ezek egységbe foglalását, kiemelve a mikrovaszkuláris coronariabetegség–angina pectoris, nők coronariabetegségének jelentőségét.<sup>1, 5, 14, 15, 17, 18, 20, 23, 24</sup>

Az alábbiakban e sokrétű és a hazai orvosi gyakorlatban még meglehetősen alulreprezentált betegséget a felismeréstől a kezelésig terjedően ismertetjük, a gyakorló orvos szempontjait állítva előtérbe. A közlemény a fentiek alapján a hipertóniás szívbetegség komplex kóreléttani eseményeinek összefüggéseiből, új szemléletéből kiindulva, a hipertóniás szívbetegség meghatározásának és diagnosztikájának komplexebb és differenciáltabb megközelítését adja a mai korszerű diagnosztikai módszerek ismertetésével.

### **A hipertóniás szívbetegség fogalmának új jelentéstartalma**

*A hipertóniás szívbetegség új meghatározása:* A hipertónia szövődményeként kialakuló szívbetegség, amely a hipertónia fennállási idejétől, súlyosságától, kezelésétől függően a következő kóros eltéréseket, klinikai formákat foglalhatja magában (előfordulási, időrendbeli, gyakorisági sorrendben):

- bal kamra hypertrophiája,
- bal pitvari eltérések,
- arrhythmiai (extrasystolia, pitvarfibrilláció),
- billentyűbetegségek (kalcifikációval és/vagy regurgitációval),
- coronariabetegség (epicardialis és/vagy mikrovaszkuláris coronariák),
- szívizom-ischaemia,
- szívizominfarktus,
- szívelégtelenség (szisztolés, diasztolés, izolált diasztolés).<sup>2, 4, 5, 6, 9, 10, 14, 16, 19, 23</sup>

### **A hipertóniás szívbetegség kóros eltéréseinek, klinikai formáinak rövid áttekintése**

*Balkamra-hypertrophia.* Legismertebb megjelenési forma, amely a betegek 15–20%-ában alakul ki. Fennállása nincs egyenes arányban a hipertónia diagnosztiki-

zálásával. Kezdeti védőszerpe a perctérfogat fenntartására irányul, később azonban a diasztolés nyomás fokozódása, valamint a szívizom-károsodás szívelégtelenséghez vezethet. Balkamra-hypertrophiában az EKG diagnosztikai érzékenysége kicsi, mintegy 50%-os, fajlagossága viszont nagy. Echokardiográfiával megállapítható a bal kamrai szívmizomtömeg növekedése, amely jól hasznosítható, közvetett jelzője a balkamra-hypertrophiának.<sup>4, 9, 10, 14, 16, 17, 19, 23</sup>

*Szívelégtelenség.* A hipertóniás szívbetegség leggyakoribb szövődménye, amelyet kezdeti tünetmentessége miatt gyakran nem diagnosztizálnak időben. Elsősorban a diasztolés diszfunkció kimutatása lenne fontos, amely korai szakban – a hiányzó vagy releváns tünetek miatt – legkönnyebben hozzáférhetően echokardiográfiával lehetséges. Kezdeti formáját, a relaxációs zavart a hagyományos Doppler-vizsgálatok nem mindig mutatják ki, ezért minden esetben javasolt – az irányelveknek is megfelelően – az annál érzékenyebb szöveti Doppler- (TDI-) vizsgálat is. A bal kamra diasztolés diszfunkciója tünetmentes, kezdetben a szisztolés diszfunkció is, de az utóterhelést (afterload) megváltoztató minden körülmény a szívizom fokozott igénybevételét, majd károsodását okozza, ami a tünetek kialakulásához is vezet. A progresszió mérséklésére elsődleges a korai (echokardiográfiás) diagnózis, ugyanis a tünetmentes stádiumban elkezdett kezeléssel az állapot romlása és/vagy a manifeszt, illetve a tünetekkel járó szívelégtelenség is később alakulhat ki.<sup>7, 8, 9, 12, 14, 15, 16, 22, 23</sup>

*Bal pitvari eltérés.* Korai és gyakori echokardiográfiás jel, amelyet azonban ritkán hoznak összefüggésbe hipertóniával az echokardiográfiás iránydiagnózis során. Már akkor társulhat a hipertóniához, amikor még nincs jele szívbillentyű-betegségnek, vagy szisztolés diszfunkciónak. A bal pitvar megnagyobbodása a bal kamra diasztolés diszfunkciójának súlyosságával függ össze. A pitvari összehúzódás kimaradása miatt kedvezőtlen hemodinamikai változás következik be, ami diasztolés diszfunkciót előidézve elősegíti a szívelégtelenség kialakulását. A bal pitvari szerkezeti elváltozások révén nagyobb az esély a pitvarfibrilláció kialakulására. A bal pitvar tágulata független rizikófaktora a kardiovaszkuláris történéseknek.<sup>8, 9, 14, 15, 16, 23</sup>

*Billentyűbetegségek.* A vérnyomásterhelés aorta-gyök-dilatációt, esetleg mitralis anulus dilatációt okozhat, következményes billentyűelégtelenséggel, regurgitációval. Hemodinamikailag jelentéktelen aortainsufficiencia gyakran észlelhető kezeletlen magas vérnyomás esetében. Kiemelendő, hogy az egyik leggyakoribb – szintén alulértékelt – jel az aortabillentyű sclerosisa – később stenosisa –, amelyet az intima degeneratív elváltozásai következtében kialakuló kalcifikációs elváltozások okoznak, később billentyűelégtelenséggel. Ma az aortabillentyű gyulladással eredetű betegsége igen ritka, gyakori degeneratív megbetegedésének fő oka pedig a fel nem ismert, vagy nem megfelelően kezelt hipertónia.<sup>2, 5, 14, 19, 23</sup>

*A hipertóniás ischaemiás szívbetegségben létrejött szívizom-ischaemia kóréletana.* Hipertóniában a szívizom-ischaemia fő oka a kezeletlen és hosszabb ideig fennálló magas vérnyomás, amely különböző mértékű hemodinamikai, neurohormonális és szerkezeti eltéréseket okoz. Ezek következményeként a koszorúér-keringés nem képes megfelelően ellátni a szívizom oxigénigényét.

Elsődleges a balkamra-hypertrophia, valamint a mechanikus károsodások. Később progresszív metabolikus eltérések alakulnak ki. A szívizomsejtekben az anyagcsere aerob irányból anaerob irányba tolódik el. Ezeket elektromos károsodások követhetik. Végül kialakulhat az epicardialis coronariaerek fix vagy dinamikus stenosisa, a mikrovaszkuláris coronariák kóros összehúzódása vagy csökkent relaxációja (coronaria X-szindróma) és/vagy ezek együttes betegsége. A szívizom-ischaemia azonban többnyire multifaktoriális, a hipertónián kívül az atherosclerosis folyamatát elősegítő egyéb tényezők okozzák. Leggyakoribb klinikai tünete az angina pectoris, amelynek prevalenciája igen jelentős.

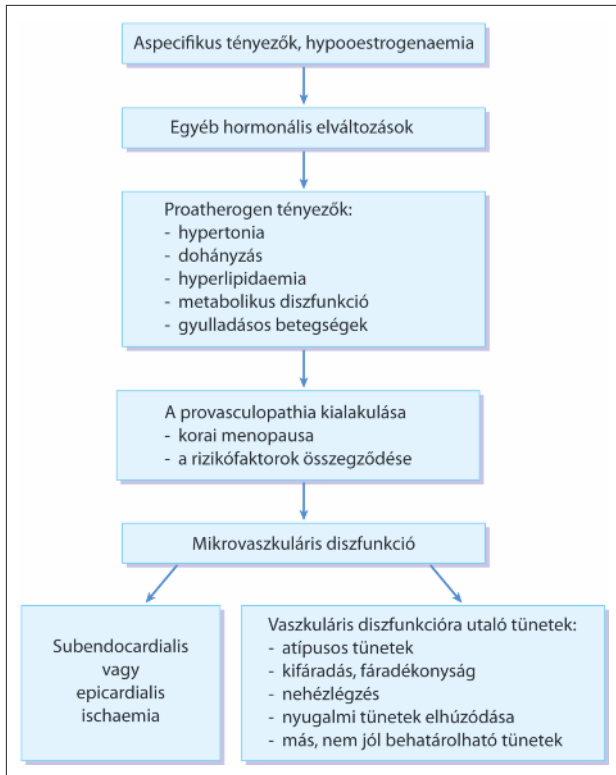
Kardiovaszkuláris oldalról a hipertóniás szívbetegség a szívnek a megnövekedett artériás nyomásra és a teljes perifériás rezisztenciára adott sajátos válaszként határozható meg, a megváltozott balkamra-utóterhelés (afterload), valamint -előterhelés (preload) az alapvető kórosi tényezők. A hipertóniás szívbetegség kórélettaní alapját ezek a hemodinamikai elváltozások jelentik. A további patológiai eltérések a megváltozott biomechanika (myocyták és fibroblastok), a kialakult balkamra-hypertrophiában a meglévő coronariák nem biztosítanak megfelelő vérellátást, valamint a véráramlás csökken az endocardiumban, a megváltozott celluláris és szubcelluláris szignálok, az onkogének aktivációja, az endotheldiszfunkció és a perivaszkuláris fibrosis, amelyek a coronariarezerv kedvezőtlen megváltozásához vezetnek. Ezekhez neurohumorális eltérések és nem hemodinamikai tényezők is (genetikai adottságok, a nem, a kor, az elhízás, a túlzott sófogyasztás, az inzulinrezisztencia), valamint az ún. tradicionális és újabb rizikótényezők, valamint a meglévő vagy kialakult társbetegségek is társulhatnak. A magas vérnyomás hatására tehát a fentiek következtében a szívizom szerkezetében és működésében kedvezőtlen elváltozások jönnek létre: remodeling → szívizom-ischaemia kialakulása → inotropia csökkenése → pangásos szívelégtelenség.

Az invazív vizsgálatok statisztikai eredményeiből ismert, hogy a noninvazív módszerekkel kimutatott hipertóniás, ischaemiás szívbetegségek mintegy 5–20%-ában a negatív coronarogram mögött a szívizom-ischaemiáért felelős mikrovaszkuláris coronariabetegség áll. Az esetek egy részében a hipertónia az egyedüli oki tényező. Más okok: diabetes mellitus, atherosclerosis, hyperlipidaemia, elhízás. Nőkben a menopauza hormonális elváltozásai, autoimmun, gyulladásozó betegségek, hemoreológiai változást okozó betegségek. Az ischaemia a betegséget pontosabban jellemző, átfogóbb je-

lentőségű fogalom, ezért a mai szóhasználatban az eddigi hipertóniás coronariabetegség vagy hipertóniás coronaria-szívbetegség helyett a hipertóniás ischaemiás szívbetegség meghatározás javasolt.

Amennyiben releváns klinikai vizsgálatok igazolják a mikrovaszkuláris coronariabetegséget, akkor az ilyen betegek angina pectorisa esetén a mikrovaszkuláris angina pectoris megnevezés ajánlott. Ez olyan angina pectoris, amely gyakran atípusos tünetekkel és pozitív terheléses EKG-val, esetleg atípusos, foltos perfúziózavar képét mutató perfúziós myocardiumszcintigráfiával (SPECT), de negatív coronarográfival (epicardialis erek) jár, amelyet mikrovaszkuláris coronariadiszfunkció (coronariabetegség) okoz. Megjegyzendő, hogy nincs jelenleg egységes álláspont a „negatív coronarográfia” tekintetében, ugyanis egyes szerzők szerint ehhez nemcsak a teljesen negatív coronarográfia (epicardialis erekben 0% coronariastenosis) fogadható el, hanem egyes szerzőknél 40%, másoknál 50%-ot el nem érő coronariastenosis is. (Az 50% felettit tekintik szignifikánsnak). Tehát angiográfiai szempontból ugyan a vizsgálat eredménye negatív, de már – angiográfival – az epicardialis coronariabetegség jelei kimutathatók. Pozitív noninvazív kardiológiai tesztek (terheléses EKG, echokardiográfia, SPECT, kardio-MR, PET) igazolják és erősítik meg az ischaemiás szívbetegség diagnózisát. Az ischaemia jelentőségét ki kell emelni, tekintettel arra a tényre, hogy az angiográfia anatómiai képei, az erek szűkületei önmagukban a szívizom vérrellátásáról nem adnak információt. Ismeretes ugyanis, hogy amíg a nem szignifikáns coronariastenosis is okozhat perfúziós zavart (ischaemiát), a szignifikancia körüli szűkület nem mindig, ezért szükséges a coronaria frakcionált átáramlási rezerv (FFR) és a coronaria mikrovaszkuláris rezisztencia index (IMR) mérése is. FFR: a coronariastenosisból disztálisan és proximálisan mért nyomások aránya, amely jellemzi a szűkület súlyosságát és a coronariaintervenció során elméletileg elérhető perfúziófokozódás mértékét. Az eddigi megfigyelések szerint a 0,75 FFR az a küszöbérték, amely egyértelmű ischaemiával társul, így az ennél kisebb értékek esetében kétségtelenül javasolt a revaszkularizáció. IMR: a mikrovaszkuláris funkció patofiziológiájának vizsgálatára alkalmas stabil tünetekkel rendelkező betegeknek. Feltételezve, hogy a koszorúér-áramlás és a myocardialis áramlás egyenlő, és a kollaterális áramlás elhanyagolható, akkor: IMR = disztális coronarianyomás / coronariaáramlás. Az IMR normál értéke: <20, emelkedett: >30, az utóbbi mikrovaszkuláris diszfunkcióra utal.

A mikrovaszkuláris angina modellje alapján érthető (lásd *I. ábrán* a mikrovaszkuláris angina modelljét), hogy miért gyakoribb a nonobstruktív coronariabetegség nők esetében. Még nincs teljes mértékben feltárva a mikrovaszkuláris diszfunkció és az epicardialis atherosclerosis közötti összefüggés. Ugyanakkor feltételezhető, hogy bizonyos intimakárosodások, amelyek a nemi eltérések miatt különböző hatások révén jönnek



1. ábra. A mikrovaszkuláris angina modellje

létre, másképp jelentkeznek a mikrovaszkuláris erek strukturális változásában (a vaszkuláris remodelingben) és a különböző hatásokra adott válaszkészségében, a vaszkuláris reaktivitásban. Ez okozhatja a különbséget az epicardialis és a mikrovaszkuláris károsodásban.<sup>1, 3, 5, 6, 14, 20, 24</sup>

#### Szívritmuszavarok

- kamrai extrasystolia,
- paroxysmalis supraventricularis tachycardia,
- pitvarfibrilláció.

A hipertónia célértékre történő, tartós beállításával a hipertónia okozta kamrai extrasystolék többsége megszüntethető. A pitvarfibrillációban szenvedő betegek 50%-ában észleltek hipertóniát.<sup>5, 10, 14, 24</sup>

#### Diagnosztikai eljárások

Az előzőekben ismertetett klinikai képek felismerésére alkalmazható diagnosztikai eljárások:

*Anamnézis és fizikális vizsgálat.* Természetükből adódóan nem széles körű, bár bizonyos kórképek tekintetében igen fontos és releváns információt adnak.

*Hagyományos (mellkas-) röntgenvizsgálat.* Pontatlan és kevés információt nyújt.

*CT, MRI.* Önmagukban főként morfológiai megközelítésre jők (jellemzőjük a viszonylag jelentős sugárterhelés, költségesek).

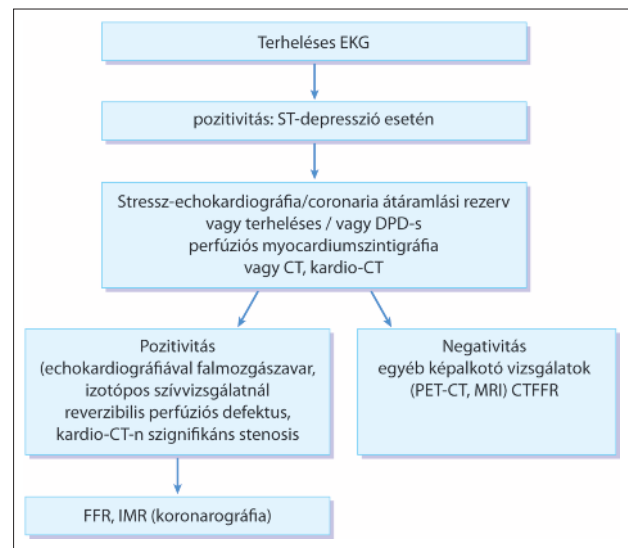
*Kardio-CT, kardio-PET-CT kombináció.* A CT-vel meghatározott frakcionált áramlási (flow) rezerv (CTFFR) segítségével noninvazív módon különíthető el az epicardialis vagy mikrovaszkuláris coronariabetegség

*Hibrid képalkotás.* CT-vel vagy MRI-vel kombinált PET a legfejlettebb technika, amelynek segítségével funkcionális és morfológiai képek nyerhetők (alkalmazásuknak gátat szab költségességük és korlátozott hozzáférhetőségük).

*Echokardiográfia (nyugalmi és stressz).* A legjobban hozzáférhető noninvazív módszer és nincs sugárterhelés, nem olyan költséges, mint a nukleáris kardiológiai eljárások.

*Invazív katéteres diagnosztika.* Koronarográfia, a coronaria frakcionált átáramlási rezerv (FFR) valamint a coronaria mikrovaszkuláris rezisztencia index (IMR) méréseivel a legpontosabb eljárás. A mikrovaszkuláris diagnosztikában szerepe csökkenni fog a fenti noninvazív eljárások elterjedésével, jobb hozzáférhetőségével.<sup>1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 20, 24</sup>

A 2. ábra mutatja be az epicardialis és a mikrovaszkuláris coronariabetegség elkülönítésének diagnosztikus algoritmusát.



2. ábra. A hipertenzív mikrovaszkuláris coronariabetegség és az epicardialis coronariák betegségének elkülönítése  
CT: komputertomográfia; DPD: dipiridamol; PET-CT: pozitronemisziós komputertomográfia; MRI: mágneses rezonancia képalkotás; FFR: frakcionált áramlási (flow) rezerv/coronaria frakcionált átáramlási rezerv; IMR: coronaria mikrovaszkuláris rezisztencia index

A szerző tapasztalata az, hogy a hazai kardiológiai gyakorlatban jellemzően alulértékelt a hipertónia, hipertóniás szívbetegség következtében kialakult és általában a mikrovaszkuláris coronariabetegség. Ez nöbetegek esetében gyakoribb, szövödményei súlyosabbak lehetnek, mint az epicardialis coronariabetegségéknél.

Ennek oka az, hogy a kórképet és súlyosságát nem ismerik kellően, valamint a diagnosztikai hiányosságok. A diagnózis kizárásos módszerrel történik: ischaemiás szívbetegségekre utaló típusos klinikai kép (angina pectoris), pozitív terheléses EKG vagy szívizom-ischaemiára utaló képalkotó módszer és negatív koronarográfia esetén véleményezhető. Eszköz- és szemlélethiány miatt még nem rutin a koronarográfiánál diagnózishoz vezető fracionált áramlási rezerv és a mikrovaszkuláris rezisztencia index mérése. Keveset alkalmazzák a rendelkezésre álló nukleáris kardiológiai módszereket, és gyakori az eredmények nem megfelelő interpretálása.<sup>1, 5, 6, 14, 20, 24</sup>

### **Az echokardiográfia jelentősége a hipertóniás szívbetegség diagnózisában**

Az echokardiográfia adja egyidejűleg a legtöbb releváns, objektív klinikai információt. A legjobban, legkönnyebben elérhető noninvazív módszer minden kardiológiai szakrendelésen rendelkezésre áll. A legköltséghatékonyabb vizsgálat. A súlyossági besorolás komplex módon ennek révén végezhető el a leggyorsabban és költséghatékonyan.

### **Az echokardiográfiával kimutatható kardiális eltérések-szövődmények időbeli kialakulása, reverzibilitása hipertóniában**

*Részben reverzibilis kardiális szövődmények:*

- balkamra-hypertrophia,
- az aortabillentyű sclerosisa,
- mitralis regurgitáció,
- aortaregurgitáció,
- a bal kamrai töltőnyomás emelkedése,
- szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval.

*Többnyire irreverzibilis kardiális szövődmények:*

- Szívelégtelenség:
  - szisztolés diszfunkció,
  - szisztolés és diasztolés diszfunkció,
  - mindegyik szívüreg jelentős tágulata,
  - súlyos mitralis, tricuspidalis és aortaregurgitáció;
- Coronariabetegség (falmozgászavarok):
  - mikrovaszkuláris,
  - epikardialis;
- Szívizominfarktus (falmozgászavarok, intrakardiális thrombus, reziduális pericardialis folyadék).<sup>1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 19, 21</sup>

### **Az echokardiográfias adatokon alapuló, új súlyossági besorolás szükségessége, indokoltsága**

A hipertóniás szívbetegség előző besorolásait anatómiai és funkcionális, klinikai szempontok alapján állították össze, amelyekben ugyan az echokardiográfival nyert egyes adatok (balkamra-hypertrophia, bal-

kamrafunkció) szerepelnek, de az echokardiográfia multimodalitása kihasználatlanul maradt.<sup>2, 5, 9, 14, 23</sup> Ezek a besorolások nem fedik le a hipertóniás szívbetegség minden szegmensét, értve ezen nemcsak a már kialakult szervkárosodásokat-szívbetegségeket, hanem azokat az eltéréseket is, amelyeket korai időszakban echokardiográfiával felismerve, beavatkozás nélkül később szervkárosodáshoz, szívbetegségekhez vezethetnek. Fontos szempont, hogy a hipertónia és az általa okozott, a hipertóniás szívbetegséghez vezethető korai jelek (balkamra-hypertrophia, balpitvarágulat, relaxációs zavar, aortabillentyű-sclerosis) felismerésével-kezelésével a szövődmények megelőzhetők. Az echokardiográfia hatékony diagnosztikus eszköz, a legtöbb információt adó eljárás, amelynek több modalitása révén nemcsak anatómiai, hanem funkcionális adatok is nyerhetők. Mivel echokardiográfiával a kardiális érintettség különböző súlyosságú formáit gyakran egy időben észleljük, a folyamatok összetettsége ismeretének hiányában látszólag önálló klinikai formát jelenthetnek ezek, holott a legtöbb esetben alapvető okuk és eredőjük a hipertónia. Ugyanakkor, az egyszerre zajló folyamatok hatására a szív érintettsége, a klinikai megfigyelések szerint, bizonyos, jól meghatározható sorrendben következik be.

Jól ismert, hogy a hipertóniás szívbetegség kezdeti jele a balkamra-hypertrophia, amelyet, a bal kamrai relaxáció zavara követ, majd a bal pitvar tágulata, ezek után alakul ki az aortabillentyű sclerosisa és az egyéb következmények. Figyelembe véve a hipertóniás szívbetegség kóreltani folyamatait, a klinikai képek kialakulásának időrendiségét, valamint az egyidejűen megjelenő (helyesebben: egyidejűleg észlelt, ugyanis az echokardiográfiával történő észlelés időpontjában már fennálló különböző eltérések különböző időpontokban manifesztálódtak) klinikai képek súlyosságát, a hipertóniás szívbetegség súlyossági besorolása készíthető el.

A fentiekben ismertetett gondolatmenet alapján készítettem el, a szakirodalmi adatokon túlmenően ellenőrzött esettanulmányainkat is figyelembe véve a hipertóniás szívbetegség echokardiográfias adatokon alapuló, újabb súlyossági besorolását, átdolgozva a korábban már általam ismertetett.<sup>19, 21</sup>

### **A hipertóniás szívbetegség új súlyossági besorolása multifaktoriális echokardiográfias értékelési módszerrel**

A hipertóniás szívbetegség echokardiográfias súlyossági besorolását az echokardiográfias szakirodalom általánosan elfogadott adatai segítségével készítettem el

- bal pitvar és aorta ascendens átmérője,
- a balkamra-hypertrophia (szívizomtömeg — LVM),
- regurgitációk: mitralis, tricuspidalis, aortabillentyű,
- aortabillentyű kalcifikációja, ebből eredő aortastenosis, szisztolés gradiens,

- a bal kamra szisztolés és diasztolés funkciója (EF, E/A érték, E deceleráció, IVRT, TDI-vel E/E' érték a septalis anuluson mérve),
- coronariabetegség jellemző echokardiográfiai jelei.<sup>7, 8, 9, 12, 14, 21 23, 24</sup>

Természetesen hangsúlyozni kell, hogy a besorolásban ismertetett eltérések oka – a leggyakoribb hipertónián kívül – számos, jól ismert egyéb kardiológiai ok is lehet, ezért minden eltérés észlelésekor mérésrel is szükséges megerősíteni a hipertóniabetegség fennállását.

Itt még nyitva maradt egy elméleti kérdés: vajon az ateroszklerotikus folyamat megelőzte-e a hipertóniát, vagy annak következményeként jött-e létre? Ennek gyakorlati jelentősége ugyanakkor csekély, ugyanis ha már az eltérések észlelhetőek, akkor a gyakorlatban ezeket az ismert kardiológiai-hipertonológiai irányelveknek megfelelően kell kezelni, illetve a megfelelő prevenciókat kell alkalmazni.

Az echokardiográfiával észlelt eltérések különböző súlyossága, illetve ezek egyidejű megjelenése alapján képeztünk a hipertóniás szívbetegség négy súlyossági

fokozatát: 0-I. kezdeti, I. enyhe-közepes, II. súlyos és III. irreverzibilis súlyossági fokozatok (1. táblázat).

A besorolás segítségül szolgálhat a hipertóniás szívbetegség súlyossági osztályozásán túlmenően további diagnosztikus stratégiára, a betegek követésére és a terápia hatékonyságának felmérésére is. A felsorolt eltérések közül már egy észlelése önmagában is utalhat a hipertónia okozta szívbetegségre, illetve a hipertónia gyakoriságát tekintve leggyakrabban erre, de természetesen más szívbetegségekre is. Ez alapján egy tünet- és panaszmentes betegben a hipertóniabetegség gyanúja is felvetendő, és kivizsgálása javasolható.

### Hipertónia felismerése echokardiográfiával panasz- és tünetmentes betegekben

Panaszmentes egyének szűrővizsgálatakor gyakran észlelhető olyan eltérés echokardiográfiával, amelynek alapján felvetődik a hipertóniás szívbetegség gyanúja. A további vizsgálatok a már meglévő, de fel nem ismert hipertóniát igazolják.

*Eredményeinkből:* A hipertónia echokardiográfiával kombinált szűrővizsgálata kapcsán 155 főből 49-

1. táblázat. A hipertóniás szívbetegség echokardiográfiai súlyossági besorolása

Echoeltérés \ Súlyossági fokozat	Kezdeti 0-I.	Enyhe-közepes I.	Súlyos II.	Súlyos-irreverzibilis III.
Szisztolés balkamra-funkció	EF norm. $\geq 49\%$	EF mérsékelten csökkent 41-49%	EF jelentősen csökkent 35%-40%	EF súlyosan csökkent $\leq 35\%$
Diasztolés balkamra-funkció	Relaxációs zavar E/A <1 E/E' >8 <13	Relaxációs zavar és/vagy A-hullám-pszendonormalizáció E/E': 8-13	Reverzibilis restriktív funkciózavar E/E': >13	Irreverzibilis restriktív funkciózavar E/E': >15
Balkamra-hypertrophia	∅	Mérsékelt LVMI	Szignifikáns LVMI	Szignifikáns LVMI vagy az előzőhöz képest csökkent
Coronariabetegség és angina pectoris	∅	∅	AP + pozitív stressz-echocard.	AP + pozitív stressz-echocard.
Aortabillentyű sclerosisa	∅	Enyhe (denzitásfokozódás)	Kalcifikáció egy vagy több tasakon	Jelentős kalcifikáció több tasakon
Aortaregurgitáció	0-jelzett	Jelzett-I. fokozat	I-II. fokozat	III-IV. fokozat
Aortastenosis	∅	∅	Szisztolés átlag gradiens <50	Szisztolés átlag gradiens >50
Bal pitvar M-mód	<40 mm	40-47 mm	47-52 mm	>52 mm
Aorta ascendens	<30 mm	30-35 mm	>35 mm	35-40 mm
M-mód				
Mitralis regurgitáció	0-jelzett	I-II. fokozat	III. fokozat	III-IV. fokozat
Tricuspidalis regurgitáció	∅	∅	I-II. fokozat	III-IV. fokozat

EF: ejekciós frakció; E: mitralis beáramlás korai diasztolés hulláma; A: mitralis beáramlás pitvari kontrakcióval szinkron hulláma; E': mitralis anuluson septalisan szöveti Doppler- (TDI-) módszerrel mért korai mitralis áramlás hulláma; LVMI: bal kamrai szívmotomég-index; AP: angina pectoris

nél (31%) volt egy vagy több echokardiográfias eltérés: az aortagyök tágulata, a bal pitvar tágulata, az aortabillentyű meszesedése, relaxációs zavar, balkamra-hypertrophia, mitralis regurgitáció. A hipertóniára irányuló vizsgálatok (elsősorban szemfenék, ABPM) 47 esetben (30%-ban) a beteg által addig nem ismert, valószínűleg évek óta fennálló hipertóniára utaltak. Másik vizsgálatunkban a szöveti Doppler (TDI) alkalmazásával, a relaxációs zavar kimutatásával (amely a hagyományos Dopplerrel nem volt észlelhető): 64 betegben az addig nem ismert hipertóniára derült fény echokardiográfia alapján, vérnyomásmérésekkel igazolva.<sup>21, 22</sup>

### Az egyes súlyossági fokozatokban alkalmazható általános terápiás elvek

A beteg kockázati tényezőinek feltárása (a közismert rizikófaktorokon túl, mint koleszterin, triglicerid, vércukor, testkörfogat az újabbak: homocisztein, hsCRP, húgysav, GFR, microalbuminuria, boka-kar index) felismerése és kiküszöbölése szükséges. A célvérnyomás elérésére az esetek többségében kombinált kezdő gyógyszerelés ajánlott a bizonyítottan hatékony céldózisok lehetőség szerinti elérésével. A gyógyszeres terápia kialakítása a beteg korának, fizikai aktivitásának, nemének, társbetegségeinek figyelembevételével történjék, a nem gyógyszeres kezeléssel együtt.

#### *Enyhe fokozat:*

- Célvérnyomás elérése.
- Rizikótényezők kiküszöbölése.
- Kontroll echokardiográfia kétévente.

#### *Közepes fokozat:*

- Célvérnyomás elérése: elsődlegesen a balkamra-hypertrophia csökkenteni képes ACE-gátlók, ARB-k, kalciumcsatorna-blokkolók, diuretikumok (saluretikumok, elsősorban az anyagcsere-semleges indapamid).
- LDL-koleszterin-szint, trigliceridszint célérték elérése (sztatin ajánlott, különösen az aortabillentyű sclerosisában, amelynek progresszióját mérsékelni képesek).
- Kontroll echokardiográfia évente.

#### *Súlyos és irreverzibilis fokozat:*

- Célvérnyomás elérése: ACE-gátlók, ARB-k, kalciumcsatorna-blokkolók (szívelégtelenségben a negatív inotrop hatású fenilalkilamin típusúak nem adhatók), diuretikumok.
- Kacsdiuretikumok, káliumspóroló diuretikumok.
- Kardioszelektív, illetve vazodilatátor típusú béta-receptor-blokkolók.
- Nitrátok.
- A szívizom anyagcseréjét javító szerek.
- Sztatin ajánlott normális szérumszintű koleszterin-értéknél is (újabb vizsgálatok szerint az aortabil-

lentyű stenosisát, kalcifikációjának progresszióját mérsékelhetik).

- Kontroll echokardiográfia 3–6 havonta, illetve a klinikai állapot függvényében.<sup>1, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 14, 15, 20, 24</sup>

### Következtetés

Az orvoslás minden területén kiemelt figyelmet kellene fordítani a hipertóniabetegség felismerésére-kezelésére, ugyanis jól ismert – igen magas incidenciájából származóan –, hogy a hipertónia a szívbetegségek leggyakoribb oki tényezője. A hipertóniás szívbetegség olyan önálló entitás, amely magában foglalja a hipertónia szövődményekénti szívbetegségeket, feltárva ezek összefüggését a hipertóniabetegséggel. Diagnosztikája (különös tekintettel a mikrovaszkuláris coronariabetegségekre) nem kellő mértékű, és ennek következtében kezelése sem mindig teljes értékű. A hipertóniás szívbetegség jelentős kardiovaszkuláris morbiditása és mortalitása már a tünetmentes stádiumban történő felismerésével, a hipertónia megfelelő kezelésével, szekunder prevencióval, bizonyítottan hatásos kardioprotektív gyógyszerekkel csökkenthető. Hangsúlyozni kell, hogy a hipertónia felismerése és kezelése, a tartós normotenzio elérése a már kialakult szívbetegségek esetében is elsődleges fontosságú.

### Irodalom

1. **Aleaddin J, Shirani J:** Angina pectoris. *emedicine.medscape.com/articel/150215*, 2010 jan 8.
2. **Alegria E, González-Juanatey JR, González-Maqueda J:** Hypertensive heart disease: a new clinical classification (VIA)-E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice 2009; 7 (20) 12 Feb.
3. **Almuntaser I, Mahmud A, Brown A:** Blood pressure control determines improvement in diastolic dysfunction in early hypertension. *Am J Hypertens* 2009; **11**: 1227-31. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.173>.
4. **Asbót R:** A bal kamra hypertrophia megítélésének echokardiográfias módszerei. In: Szauder I. (szerk.): A hypertóniás szívbetegség monográfiája. *Vox Medica Kiadói Kft.* 2011; 121-127.
5. **Chim CL, Krum H, Lip GHY:** Complications of hypertension: The Heart. In: Crawford HM, DiMarco JP, Paulus W (eds): *Cardiology* (3rd ed). Mosby-Elsevier, Philadelphia, 2010, 541-550.
6. **Crea F, Lanza GA, Camici PG:** Coronary microvascular dysfunction. Springer, Milan, 2014, 75-213.
7. **Feigenbaum H:** Evaluation of left ventricular diastolic function. In: Armstrong WF, Ryan T, (editors). *Feigenbaum's Echocardiography*. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2010, 159-182.
8. **Galderisi M:** Diagnosis and Management of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in the Hypertensive Patient. *American Journal of Hypertension* 2011; **24**: 507–517. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.235>
9. **Iriarte MM, Murga N, Sagastagoitia JD:** Classification of hypertensive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1993; **14** (Suppl J): 95-101.
10. **Járai Z:** Hipertónia és a szív. In: Farsang Cs (szerk): *Hipertónia*

- és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve. Medintel, Budapest, 2013, 238-248.
11. **Lengyel M:** Diastolés funkció. In: Lengyel M, Asbót R (szerk): Echo-cardiographia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2012; 69-82.
  12. **Nagueh, F, Otto A, Smiseth OA, Appleton CP:** ASE/EACVI Guidelines and Standards. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2016; **29**: 277-314.
  13. **Poór F:** A hipertónia betegség epidemiológiája. In: Szauder I. (szerk.): A hipertóniás szívbetegség monográfiája. Vox Medica Kiadói Kft. 2011; 29-37.
  14. **Riaz K, Alan D, Forker AD, Ahmed A:** Hypertensive Heart Disease, E medicine. medscape.com/article/162449, 1-47.
  15. **Solomon SD, Verma A, Desai A:** Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. Hypertension 2010; **55**: 241-8.
  16. **Strauer BE:** Hypertensive Heart Disease. Springer Verlag, Berlin, 1980.
  17. **Szauder I:** Kardiológiai-hypertonológiai manuále. Medicina, Budapest, 2004, 146-149, 250-253.
  18. **Szauder I:** A hipertóniás szívbetegség mint önálló klinikai entitás, új jelentéstartalommal. In: Szauder I. (szerk.): A hipertóniás szívbetegség monográfiája. Vox Medica Kiadói Kft., Budapest, 2011, 25-29.
  19. **Szauder I:** Az echokardiográfia szerepe a hipertónia és a hipertóniás szívbetegség diagnosztikájában. In: Szauder I: Kardiológiai-hypertonológiai praktikum. Medicina, Budapest 2013, 372-377.
  20. **Szauder I:** A hipertóniás ischaemiás szívbetegség, microvascularis angina pectoris In: Szauder I. (szerk.): A hipertóniás szívbetegség monográfiája. Vox Medica Kiadói Kft., Budapest, 2011, 93-115.
  21. **Szauder I:** A hipertóniás szívbetegség súlyossági besorolásának új módszere: a multifaktoriális echokardiográfias értékelés. In: Szauder I. (szerk.): A hipertóniás szívbetegség monográfiája. Vox Medica Kiadói Kft., Budapest, 2011, 115-121.
  22. **Szauder I:** A szöveti Doppler-echokardiográfia jelentősége a hypertonia felismerésében a diasztolés funkciózavar kimutatásával (TDI versus hagyományos mérések). Magy Belorv Arch 2018; **5**: 257-262.
  23. **Szegedi J, Kékes E, Kiss I, Sonkodi S:** A hipertónia definíciója és epidemiológiája In: Farsang Cs (szerk): Hipertónia és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve. Medintel, Budapest, 2013, 1-23.
  24. **Toshima H, Koga Y, Yoshioka H:** Echocardiographic classification of hypertensive heart disease. A correlative study with clinical features. Jpn Heart J 1975; **16**: 377-93.
  25. **Williams B, Mancia G, Wilko S, Agabiti E, Michel R, Michel A, Burnier Denis L, Antonio C, Giovanni C, Dominiczak De SA:** 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal, 2018; **39**: 3021-3104., <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

Levelezési cím: Dr. Szauder Ipoly  
Kardiológiai Diagnosztikai és Hipertónia Központ  
1015 Budapest, Ostrom u 27.  
e-mail: drszauderipoly@gmail.com

# ENDOSZKÓPOS REGISZTEREK A MINŐSÉG SZOLGÁLATÁBAN

Dr. Pécsi Dániel<sup>(1)</sup>, Dr. Tóth Máttyás<sup>(2)</sup>, Dr. Vincze Áron<sup>(3)</sup>

(1) Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet

(2) Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet, Budapest

(3) Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék

**ÖSSZEFOGLALÁS:** *A modern orvostudomány számára a betegadatok rendszerezett gyűjtése és strukturált adatbázisok, klinikai regiszterek létrehozása nélkülözhetlenné vált. Ezekkel az adatbázisokkal könnyen ellenőrizhetők, követhetőek azok a paraméterek, amelyek a betegellátás minőségét és hatékonyságát jellemzik. A klinikai regiszterek használata a betegellátás folyamatát és a kimenetelt bizonyíthatóan javítják. Az emésztőszervi endoszkópos eljárásoknál is kiemelkedően fontos a beavatkozásokhoz kapcsolódó adatok rendszerezett gyűjtése. Ezek révén válik lehetővé a minőségi paraméterek és teljesítményjelzők monitorozása, ami kulcsfontosságú a biztonságos betegellátás fenntartása szempontjából. Nagyon sok nemzetközi példa mutatja a különböző endoszkópos eljárások regisztereinek hasznát és használhatóságát. A Magyar ERCP Regiszter létrehozását is a fenti célok vezérelték, és a kezdeti tapasztalatok alapján alkalmas a teljesítménymutatók követésére. Használatától az ellátás minőségének javulását várjuk, aminek végső soron betegeink lesznek a haszonélvezői. Ezen felül a strukturált adatgyűjtés révén prospektív obszervációs klinikai vizsgálatok végezhetőek, amelyek eredményei az intervenciós vizsgálatok megtervezését is segíthetik.*

**Kulcsszavak:** *endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia, endoszkópia, regiszterek, egészségügyi minőségi mutatók*

Pécsi D, Tóth M, Vincze Á: ENDOSCOPIC REGISTRIES IN THE QUALITY OF CARE

**SUMMARY:** *Organized collection of patient related data and structured databases, clinical registries became integral part of modern medicine. Parameters indicating the quality and efficacy of health care are easily monitored with these databases. Application of the clinical registries demonstrable improves the healthcare processes and outcomes. Structured collection of procedure related data in gastrointestinal endoscopy has also emerging importance. It allows to monitor the quality and performance indicators, which have key importance to maintain safe patient care. Large number of international examples are proving the benefit and usability of different endoscopic registries. The Hungarian ERCP Registry was also created with these aims, and it is suitable to monitor the performance indicators. Improvement of the quality of health care is expected from its application, which finally provides benefit to our patients. Furthermore, prospective observational clinical studies can be based on the structured data collection, and the results can support the planning of interventional studies.*

**Keywords:** *endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoscopy, registries, health care quality indicators*

*Magy Belorv Arch 2019; 72: 95–100.*

A modern orvostudomány számára a betegadatok rendszerezett gyűjtése és strukturált adatbázisok, klinikai regiszterek létrehozása nélkülözhetlenné vált. Ezekkel az adatbázisokkal könnyen ellenőrizhetők, követhetőek azok a paraméterek, amelyek a betegellátás minőségét, hatékonyságát jellemzik. Ellenőrizhetővé válik az ellátóhely és -személyzet adherenciája az érvényben lévő klinikai irányelvekhez, továbbá az adott beavatkozások, eljárások kapcsán kialakuló szövődmények, esetleges megelőző intézkedések eredményessége is felmérhetővé válik. Mindezek segítségével azonosíthatók azok a pontok, amelyek változtatásával az ellátás minősége tovább javítható. Több betegségcso-

portnál, így a kardiológia<sup>28</sup>, az onkológia<sup>17</sup> és a neurológia<sup>27</sup> területén, e regiszterek mára már kiterjedten működnek, és hatalmas mennyiségű adatot szolgáltatnak az ellátók és a tudomány számára is. A klinikai regiszterek használata a betegellátás folyamatát és a kimenetelt bizonyíthatóan javítják.<sup>15</sup> Természetesen ez az igény felmerült a gasztroenterológián belül is, ahol már szintén több regiszter létesült. Az első magyarországi kezdeményezések között vannak a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport által létrehozott hasnyálmirigy-betegségek regiszterei, amelyek mára több ezer beteg adatát foglalják magukban, és külföldi centrumok bevonásával nemzetközi összefogást is generál-



tak.<sup>22</sup> A minőségi betegellátás irányába tett lépés még az első magyar irányelv megírása ebben a betegcsoportban, illetve ezen útmutató betartásának követése a regiszterek felhasználásával.<sup>16</sup>

Az emésztőszervi endoszkópos eljárásoknál is kiemelkedően fontos a beavatkozásokhoz kapcsolódó adatok rendszerezett gyűjtése, mert ezek révén válik lehetővé a minőségi paraméterek és teljesítményindikátorok monitorozása, ami kulcsfontosságú a biztonságos betegellátás fenntartása szempontjából. Az utóbbi években több endoszkópos társaság is meghatározta a legfontosabb mutatókat a felső tápcsatornai endoszkópia,<sup>2, 3, 21</sup> a kolonoszkópia<sup>18, 24, 25</sup> és az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP),<sup>1</sup> valamint az endoszkópos ultrahang<sup>29</sup> vonatkozásában. Az endoszkópos eljárások sikerességét befolyásoló tényezőket, a beavatkozásokhoz kapcsolódó szövődmények kockázati tényezőit és az ezek megelőzésére alkalmazott módszerek hatékonyságát is monitorozhatjuk.<sup>6</sup> Egyre több terápiás, minimálisan invazív modalitás is szerepel az endoszkóposok palettáján, e beavatkozások eredményességét és szövődményeit is megfigyelhetjük regiszterek segítségével. Ezen a területen számos újdonság megjelenését láttuk az elmúlt években, azonban a klinikai hatékonyság és költséghatékonyság mérésére alkalmas randomizált vizsgálatok szervezése igen bonyolult, sokszor nem is lehetséges. Ilyen regisztereket hoztak létre például az endoszkópos teljes rétegvastagságú reszekció,<sup>26</sup> vagy egy új hemosztatikus por<sup>13</sup> hatékonyságának vizsgálatára. Az endoszkópos regiszterek jól szervezett hálózatok kiépítésével a kutatási együttműködések is segíthetik.<sup>12</sup>

A regiszterek segítségével tükröt tarthatunk magunk számára, és vizsgálói, intézményi, országos és multinacionális szinten is összehasonlíthatóvá válik munkánk minősége. A beavatkozásokhoz kapcsolódó számos paraméter követésével azonosíthatóvá válnak azok a pontok, ahol a minőségi mutatók nem érik el a megkívánt szintet, és az ok azonosításával és javításával az ellátás színvonala tovább emelhető, ami végső soron betegeink javát szolgálja.

Nem utolsósorban az endoszkópos regiszterek tudományos célokra is használhatók. Prospektív, megfigyeléses klinikai vizsgálatok alapját képezhetik ezek az adatbázisok, nagy betegszámot biztosítva, amellyel például a vizsgálok tapasztalatát, a vizsgálat nehézségi szintjét lehet összefüggésbe hozni különböző kimeneteli mutatókkal. Új, kezdő vizsgálok esetén a tanulási folyamat követése kiemelkedően fontos, amit a regiszterek szintén támogathatnak. A megfelelő kompetenciaszint elérésének kérdése a mai napig nagy kihívást jelent az endoszkóposok számára.<sup>9</sup> Fentiekén kívül a beavatkozással járó, multicentrikus klinikai vizsgálatok alapját is képezhetik ezek a rendszerek.

Az endoszkópos leletező rendszerekkel szembeni alapvető elvárás, hogy strukturált formában történjen az adatbevitel a szabad szöveges leletezéssel szemben, ami lehetővé teszi az adatkapcsolatot más rendszerek-

kel.<sup>5</sup> Egy ilyen rendszer biztosíthatná az automatikus adatátvitelt a minőség-ellenőrzési és kutatási célokra létrehozott adatbázisokba, regiszterekbe, megkönnyítve a folyamatos ellenőrzést és biztosíthatná a könnyű adatkeresést. Sajnos magyar viszonylatban ilyen leletezőrendszer még nem áll rendelkezésünkre, emiatt a nemzetközileg elfogadott kulcsfontosságú mutatók követése egyelőre csak regiszterek elindításával válik lehetővé.

### **Kolonoszkópos regiszterek**

A colorectalis rák szűrés kibontakozásával a kolonoszkópiák száma jelentősen nőtt, és számos vizsgálat bizonyította, hogy a szűrés hatékonysága nagyban függ a vizsgálat minőségétől és a vizsgáló teljesítményétől. A kolonoszkópos minőségi indikátorok<sup>18, 25</sup> közül számos mutató jelentős hatással van a beteg további sorsára. Vizsgálófüggő paraméterek például a coecumelérési ráta, valamint a polip- és/vagy adenomadetekciós ráta (ADR), amelyek folyamatos mérésével az endoszkópos vizsgálok teljesítménye kiválóan jellemezhető. Az intervallumrákok aránya felére, míg a halálos kimenetelű colorectalis rákok (CRC) száma több mint 60%-kal csökkenhető megfelelően magas ADR mellett. Igazolt, hogy minden 1%-os ADR-növekedés a CRC incidenciáját 3%-kal képes csökkenteni.<sup>7</sup> Ez a példa jól szemlélteti a kulcsfontosságú paraméterek követésének szükségességét, mert csak így biztosítható a megfelelő minőségű betegellátás. Amennyiben a vizsgáló vagy a vizsgálóhely mutatói az elvárt szintektől elmaradnak, a munkatársak továbbképzésének biztosításával, vagy amennyiben a betegfüggő paraméterek nem megfelelőek, a betegtájékoztatás javításával a minőség könnyen javítható.

Az Egyesült Államokban számos kezdeményezés történt az endoszkópos beavatkozásokkal kapcsolatos adatok regisztrálására, szisztematikus gyűjtésére. A kolonoszkópia (és felső tápcsatornai endoszkópia) esetében kiemelendő a „Gastrointestinal Quality Improvement Consortium” (GIQuIC), amely 2015-ben már több mint 2 millió vizsgálat adatát tartalmazta és egy év alatt képes volt megduplázni a bevitt adatok számát (<https://giquic.gi.org/>). Sok endoszkópos leletezőrendszer automatikus adatátvitelt biztosít a GIQuIC regiszterbe, ahonnan valós idejű adateléréssel bármelyik minőségi mutató lekérdezhető. Ezek az adatok a minőség folyamatos javításához, akkreditációhoz, a finanszírozókkal történő elszámoláshoz, kutatáshoz és sok más célra is felhasználhatók. A másik ilyen nagy adatgyűjtő rendszer a Clinical Outcomes Research Initiative (CORI, <https://repository.niddk.nih.gov/studies/cori/>) nemzeti endoszkópos adatbázisa (National Endoscopic Database, NED). Ezt az endoszkópos adatbázist klinikai kutatás céljából hozták létre a gastrointestinalis endoszkópos beavatkozások kimenetelének vizsgálatára. Az endoszkópos leletező rendszerekből 1996-tól kerültek az adatok a NED adatbázisba, de csak a 2000 és

2014 közötti 15 év adatait tekintették megbízhatónak. A 15 év alatt évente 100 000-et meghaladó, a legintenzívebb 5 évben évi 250 000 vizsgálat adatait rögzítették. Ezen adatok elemzésével az endoszkópos gyakorlat, az endoszkópos eltérések gyakorisága és súlyossága, az endoszkópos és gyógyszeres kezelés feltérképezése történt. Az adatbázis hozzájárult kutatási hipotézisek megalkotásához, új tudományos eredmények születéséhez, és az egészségipar számára adatokat szolgáltatva kollaborációk kialakulásához.

Norvégia is jó példa az endoszkópos regiszterek fejlesztésére. A Gastronet projekttel az országban történő endoszkópiák jelentős részét rögzítik, 2015-ben a kolonoszkópiák 71%-át regisztrálták és a vizsgálatok 68%-áról betegviszajelzést is kaptak, amely igen fontos a vizsgálathoz kapcsolódó szövődmények felderítése szempontjából. A súlyos szövődmények ötször gyakoribbak voltak egynapos utánkövetés során, mint ahogy azt a vizsgálatot követően a beteg elbocsátásáig észlelték.<sup>14</sup> Regiszterük adataiból az is kimutatható volt, hogy az endoszkóposok gyakorlattól függetlenül a főbb minőségi paramétereket jelentősen alábecsülik, míg a vizsgálattal járó fájdalmat inkább túlbecsülik. Következtetésként levonható, hogy az önértékelés-alapú kolonoszkópos minőségi mutatók nem pontosak, nem helyettesíthetik a indikátorok szisztematikus regisztrációját.<sup>20</sup>

Németországban a kolonoszkópos colorectalis szűrés bevezetésével egy időben egy regisztert is létrehoztak, ahova minden szűrő kolonoszkópia adatait feltöltik. A vizsgálatok térítése a feltöltéstől függ, így gyakorlatilag az összes vizsgálat bekerül a regiszterbe. Az első 10 éves periódusban 4,4 millió vizsgálat történt, aminek elemzése azt mutatta, hogy a nem előrehaladott adenomák észlelése jelentősen növekedett.<sup>4</sup> Ezt a növekedést a folyamatos képzés és a tapasztalatok növekedése, a kolonoszkópok technikai javulása, továbbá a javuló bélelőkészítés magyarázza, de a szűrőprogram alatti folyamatos minőségbiztosítás és a kolonoszkópos minőségi paraméterek javuló tudatossága is eredményezi.

## ERCP-regiszterek

Az ERCP a legnagyobb szövődményarányú rutin endoszkópos beavatkozás, így a minőség biztosítása, megfelelés az elvárt szinteknek ebben az esetben még inkább kiemelendő. ERCP-regiszterekben az USA szintén az élen jár, az ún. ERCP Quality Network Project 3 év alatt több mint 18 ezer vizsgálatot regisztrált, az adatokból azt a következtetést tudták levonni, hogy az évente 100-nál kevesebb vizsgálatot végzők jelentősen alulteljesítenek a minőségi mutatók tekintetében az ennél több ERCP-t végzőkhöz képest.<sup>8</sup> A svéd Gallriks-regiszter az egyik legsikeresebb projekt az adatbázisok között, számos közlemény született epeúti betegségekkel kapcsolatos hatalmas mennyiségű adatokból. Csúpan két év alatt több mint 11 ezer ERCP-vizs-

gálat és a 30-napos utánkövetés adatait tudták rögzíteni. Megállapították, hogy az ERCP-k kimenetele, minősége és a szövődmények aránya a nemzetközi standardoknak megfelelt.<sup>11</sup> Hollandiában egyéves időszak alatt önkéntes részvételi alapon több mint 8000 ERCP-t regisztrálva, 61 kórház részvételével közöltek adatokat. A vizsgált időszakban az országban végzett összes ERCP-vizsgálat mintegy fele került be a regiszterbe. A holland adatok is jól mutatják a vizsgálok tapasztalata, éves vizsgálatok száma, illetve a sikeres beavatkozások közötti összefüggést. Kimutatták, hogy az évente 50 vagy több ERCP-vizsgálatot végzők esetén a vizsgálat sikerességének kockázata kisebb volt, mint az 50-nél kevesebb vizsgálatot végzőknél.<sup>10</sup> Emellett az osztrák ERCP-regiszter érdemel említést, amelyben 5 éven át mintegy 13 500 vizsgálat adatait rögzítették. Ez a vizsgálati szám az adott időszakban Ausztriában elvégzett összes vizsgálat körülbelül 16%-át képviseli, míg a résztvevő centrumokban végzett vizsgálatok 83%-a regisztrálásra került. Szövődményt 10,1%-ban, ezen belül poszt-ERCP-s pancreatitist 4,2%-ban, vérzést 3,6%-ban, továbbá beavatkozással kapcsolatos mortalitást 0,1%-ban írtak le.<sup>19</sup>

## A Magyar ERCP Regiszter kifejlesztése

Az eddig említett külföldi példákat alapul véve 2016-ban a PTE Transzlációs Medicina Központ kezdeményezésére sok más gasztroenterológiai témájú regiszter mellett endoszkópos regiszterek fejlesztése is elindult. A strukturált kérdőív kidolgozására a hazai nagy volumenű centrumokban ERCP-t végző szakemberek meghívást kaptak és egy megbeszélésen konszenzusra jutottak a gyűjtendő vizsgálati paraméterek vonatkozásában, az Amerikai Gastrointestinalis Endoszkópos Társaság (ASGE) ajánlásának figyelembevételével.<sup>1</sup> A vizsgálatok rögzítésének etikai engedélyét a Tudományos és Kutatásügyi Bizottság jóváhagyta (ETT-TUKEB engedély száma: 35523-2/2016/EKU). 2017 januárjától a Pécsi Tudományegyetemen, a Klinikai Központ I. sz. Belgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai Tanszékén prospektív adatgyűjtés kezdődött, amelynek keretében a klinikán történő valamennyi ERCP-vizsgálat részletei egy internetalapú rendszerbe feltöltésre kerülnek. A kutatásügyi elveknek megfelelően minden beteg tájékoztatása megtörtént és ők beleegyeztek a nyilvántartásba vételbe, illetve az utánkövetésbe. A regiszter első 400 vizsgálati adatainak elemzése alapján a legtöbb minőségi mutató elvárt szintjeit centrumunk teljesíti (1. táblázat).<sup>22</sup> 2017 őszétől több centrum is csatlakozott a kezdeményezéshez (Szegedi Tudományegyetem, Debreceni Egyetem, Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Markusovszky Egyetemi Oktatókórház) (2. táblázat). A vizsgálati adatok folyamatosan gyűlnek, 2018. március elejéig a centrumok több mint 1100 vizsgálat adatait töltötték fel. A Magyar ERCP Regiszter további vizsgálóhelyek számára is elérhető weboldalunkon (<https://tm-centre>).

1. táblázat. A Magyar ERCP Regiszter fejlesztésének folyamatábrája

2016. február	2016. június	2016. december	2017. január	2017. szeptember	2017. október
<ul style="list-style-type: none"> <li>Projekt indítása, első megbeszélés (Hungarian Endoscopy Study group)</li> <li>Egyeztetés magyar centrumokkal</li> <li>A gyűjtendő paraméterek, struktúra meghatározása</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etikai engedély (Egészségügyi Tudományos tanács Tudományos Kutatásaitikai Bizottság: <b>35523-2/2016/EKU</b> – 2016. június 30.)</li> <li>Web-alapú adatlapok (eCRF) fejlesztése</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Web-alapú adatlapok (eCRF) véglegesítése</li> <li>Adatminőségi ellenőrzés: elfogadás és véglegesítés 4 lépcsőben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prospektív adatgyűjtés kezdete</li> <li>Egy centrum: PTE I. Belklinika Gasztroenterológiai Tanszék</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Több magyar centrum csatlakozása: <ul style="list-style-type: none"> <li>SZTE I. Belklinika</li> <li>DE Gasztroenterológiai Tanszék</li> <li>Markusovszky Egyetemi Oktató Kórház, Szombathely</li> <li>Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>530 beavatkozás adata</li> <li>Az első 400 ERCP-adat (Pécs) validálása és analízise <ul style="list-style-type: none"> <li>UEGW 2017: poszter</li> <li>ESGE Days 2018: előadás</li> </ul> </li> </ul>

2. táblázat. A Magyar ERCP Regiszter ASGE szerinti minőségi mutatói, a teljesítmény-célértékek és a mért értékek megadásával

Minőségi indikátorok (ASGE 2014)	Javaslat szintje	Célérték	Mért érték
Dokumentált megfelelő indikáció	1C+	>90%	100%
Tájékoztatót beleegyezés megszerzése, dokumentálása	1C	>98%	96,5%
Betegmonitorozás szedáció során	3	>98%	97,2%
Gyógyszerek adagolásának dokumentálása	3	>98%	99,5%
Azonnali szövődmények dokumentálása	3	>98%	100%
A kívánt vezeték kanülálása ép papilla és normál anatómia mellett	1C	>90%	93,8%
1 cm-nél kisebb epeúti kövek eltávolítása (ha nincs szűkület)	1C	>90%	94,6%
Bifurkáció alatti epeúti szűkület sztentelése	1C	>90%	98,2%
Poszt-ERCP pancreatitis gyakorisága	1C	N/A	1,5%
Perforációk fajtája és gyakorisága	2C	≤0,2	1,25%*
Klinikailag jelentős vérzés papillotomia után	1C	≤1	0,9%
Betegkövetés gyakorisága 14 nappal vagy később a szövődmények észlelésére	3	>90%	76,3%

1C: közepesen erős ajánlás, változhat, ha erősebb bizonyíték elérhető, 1C+: erős ajánlás, a legtöbb gyakorlati beállításhoz a legtöbb szituációban alkalmazható, 2C: nagyon gyenge ajánlás; alternatív megoldások bizonyos körülmények között jobb lehetnek és 3: gyenge ajánlás; valószínűleg változik, ha újabb adatok elérhetők lesznek.

\*Epevezeték-perforáció (4x vezetődróttal – nem volt következmény, 1x sztent – antibiotikus kezelés)

org/hu/regiszterek/ercp-regiszter/), és biztatunk minden minőségi endoszkópiában elkötelezett munkatársat a csatlakozásra.

### Következtetés

Az endoszkópos beavatkozásoknál mára alapvető követelménnyé vált a kimenetelt befolyásoló mutatók folyamatos regisztrálása és követése, amelyek révén az adott beavatkozás színvonaláról mind az ellátó, mind pedig a finanszírozó visszajelzést kaphat. A jelenleg általánosan alkalmazott szabad szöveges endoszkópos leletező rendszerek nem teszik lehetővé a vizsgálatokkal kapcsolatosan elvárt minőség indikátorok ellenör-

zését, ezért fontosnak tartjuk különböző endoszkópos regiszterek létrehozását. A colorectalis szűrés erre az évre tervezett elindítása során a kolonoszkópia minőségi mutatóinak ellenőrzése is szükségessé válik, de ez csak egy adatbázis létrehozásával lehetséges. Az ERCP Regiszter létrehozását is a fenti gondolatok indították el, és reményeink szerint egyre több centrum csatlakozik hozzá. Használatától az ellátás minőségének javulását várjuk, aminek végső soron betegeink lesznek a haszonélvezői. Ezen felül a strukturált adatgyűjtés révén prospektív obszervációs klinikai vizsgálatok végezhetők, amelyek eredményei intervenciós vizsgálatok megtervezését is segíthetik.

## Irodalom

1. **Adler DG, Lieb JG, Cohen J, Pike IM, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Scheiman JM, Shaheen NJ, Sherman S, Wani S:** Quality indicators for ERCP. *Gastrointest Endosc* 2015; **81**: 54-66.
2. **Beg S, Ragunath K, Wyman A, Banks M, Trudgill N, Pritchard DM, Riley S, Anderson J, Griffiths H, Bhandari P, Kaye P, Veitch A:** Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS). *Gut* 2017; **66**: 1886-1899.
3. **Bisschops R, Areia M, Coron E, Dobru D, Kaskas B, Kuvaev R, Pech O, Ragunath K, Weusten B, Familiari P:** Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of gastrointestinal endoscopy quality improvement initiative. *United European Gastroenterology Journal* 2016; **4**: 629-656.
4. **Brenner H, Altenhofen L, Kretschmann J, Rosch T, Pox C, Stock C, Hoffmeister M:** Trends in Adenoma Detection Rates During the First 10 Years of the German Screening Colonoscopy Program. *Gastroenterology* 2015; **149**: 356-366 e351.
5. **Bretthauer M, Aabakken L, Dekker E, Kaminski MF, Rosch T, Hultcrantz R, Suchanek S, Jover R, Kuipers EJ, Bisschops R, Spada C, Valori R, Domagk D, Rees C, Rutter MD, Committee EQI:** Requirements and standards facilitating quality improvement for reporting systems in gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2016; **48**: 291-294.
6. **Colton JB, Curran CC:** Quality indicators, including complications, of ERCP in a community setting: a prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009; **70**: 457-467.
7. **Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, de Boer J, Fireman BH, Schottinger JE:** Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *New Engl J Med* 2014; **370**: 1298-1306.
8. **Cotton PB, Romagnuolo J, Faigel DO, Aliperti G, Deal SE:** The ERCP quality network: a pilot study of benchmarking practice and performance. *American Journal of Medical Quality* 2013; **28**: 256-260.
9. **Ekkelenkamp VE, Koch AD, Rauws E, Borsboom G, de Man RA, Kuipers EJ:** Competence development in ERCP: the learning curve of novice trainees. *Endoscopy* 2014; **46**: 949-955.
10. **Ekkelenkamp VE, Robert A, Ter Borg F, Ter Borg PC, Bruno MJ, Groenen MJ, Hansen BE, van Tilburg AJ, Rauws EA, Koch AD:** Prospective evaluation of ERCP performance: results of a nationwide quality registry. *Endoscopy* 2015; **47**: 503-507.
11. **Enochsson L, Swahn F, Arnelo U, Nilsson M, Löhr M, Persson G:** Nationwide, population-based data from 11,074 ERCP procedures from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy* 2010; **72**: 1175-1184. e1173.
12. **Enochsson L, Thulin A, Österberg J, Sandblom G, Persson G:** The Swedish Registry of Gallstone Surgery and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (GallRiks): a nationwide registry for quality assurance of gallstone surgery. *JAMA Surgery* 2013; **148**: 471-478.
13. **Haddara S, Jacques J, Lecleire S, Branche J, Leblanc S, Le Baleur Y, Privat J, Heyries L, Bichard P, Granval P, Chaput U, Koch S, Levy J, Godart B, Charachon A, Bourgaux JF, Metivier-Cesbron E, Chabrun E, Quentin V, Perrot B, Vanbiervliet G, Coron E:** A novel hemostatic powder for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter study (the "GRAPHE" registry). *Endoscopy* 2016; **48**: 1084-1095.
14. **Hoff G, de Lange T, Bretthauer M, Buset M, Dahler S, Halvorsen F-A, Halwe JM, Heibert M, Hoie O, Kjellevoid Ø:** Patient-reported adverse events after colonoscopy in Norway. *Endoscopy* 2017; **49**: 745-753.
15. **Hoque DME, Kumari V, Hoque M, Ruseckaite R, Romero L, Evans SM:** Impact of clinical registries on quality of patient care and clinical outcomes: A systematic review. *PLoS One* 2017; **12**: e0183667.
16. **Hritz I, Czakó L, Dubravcsik Z, Farkas G, Kelemen D, Lásztity N, Morvay Z, Oláh A, Pap Á, Párnicszky A:** Acute pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group. *Orv Hetil* 2015; **156**: 244-261.
17. **Jeon J, Du M, Schoen RE, Hoffmeister M, Newcomb PA, Berndt SI, Caan B, Campbell PT, Chan AT, Chang-Claude J:** Determining Risk of Colorectal Cancer and Starting Age of Screening Based on Lifestyle, Environmental, and Genetic Factors. *Gastroenterology* 2018; **67**: 1280-1289.
18. **Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, Hoff G, Jover R, Suchanek S, Ferlitsch M, Anderson J, Roesch T, Hultcrantz R, Racz I, Kuipers EJ, Garborg K, East JE, Rupinski M, Seip B, Bennett C, Senore C, Minozzi S, Bisschops R, Domagk D, Valori R, Spada C, Hassan C, Dinis-Ribeiro M, Rutter MD:** Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2017; **49**: 378-397.
19. **Kapral C, Duller C, Wewalka F, Kerstan E, Vogel W, Schreiber F:** Case volume and outcome of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a nationwide Austrian benchmarking project. *Endoscopy* 2008; **40**: 625-630.
20. **Moritz V, Holme O, Leblanc M, Hoff G:** An explorative study from the Norwegian Quality Register Gastronet comparing self-estimated versus registered quality in colonoscopy performance. *Endosc Int Open* 2016; **4**: E326-332.
21. **Park WG, Shaheen NJ, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Inadomi JM, Laine LA, Lieb JG, 2nd, Rizk MK, Sawhney MS, Wani S:** Quality indicators for EGD. *Gastrointest Endosc* 2015; **81**: 17-30.
22. **Párnicszky A, Kui B, Szentesi A, Balázs A, Szűcs Á, Mosztbacher D, Czimmer J, Sarlós P, Bajor J, Gódi S:** Prospective, multicentre, nationwide clinical data from 600 cases of acute pancreatitis. *PLoS One* 2016; **11**: e0165309.
23. **Pécsi D, Gódi S, Pakodi F, Nagy P, Molnár T, Hegyi P, Vincze Á:** Development of ERCP registry for quality control and benchmarking. *Endoscopy* 2018; **50**: OP194.
24. **Rembacken B, Hassan C, Riemann J, Chilton A, Rutter M, Dumonceau J-M, Omar M, Ponchon T:** Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy* 2012; **44**: 957-968.

25. **Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fenerty MB, Lieb JG, 2nd, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS:** Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; **81**: 31-53.
26. **Schmidt A, Beyna T, Schumacher B, Meining A, Richter-Schrag HJ, Messmann H, Neuhaus H, Albers D, Birk M, Thimme R, Probst A, Faehndrich M, Frieling T, Goetz M, Riecken B, Caca K:** Colonoscopic full-thickness resection using an over-the-scope device: a prospective multicentre study in various indications. *Gut* 2017. kötetszám, oldalszám?
27. **Sposato LA, Cerasuolo JO, Cipriano LE, Fang J, Fridman S, Paquet M, Saposnik G, Group PS:** Atrial fibrillation detected after stroke is related to a low risk of ischemic stroke recurrence. *Neurology* 2018; **90**: e924-e931.
28. **Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Allen LA, Ansell J, Chan PS, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Freeman JV:** Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *Journal of the American Heart Association* 2018; **7**: e007633.
29. **Wani S, Wallace MB, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Kochman ML, Lieb JG, 2nd, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Tokar JL:** Quality indicators for EUS. *Gastrointest Endosc* 2015; **81**: 67-80.

Levelezési cím: dr. Vincze Áron  
 Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika,  
 Gasztroenterológiai Tanszék  
 7624 Pécs, Ifjúság u. 13.  
 e-mail: vincze.aron@pte.hu

## Tisztelt Kolléganő/Kolléga Úr!

Szíves figyelmébe ajánljuk új honlapunkat, a **Gyakorló orvosok hypertonia fórumát** ([www.gyohf.hu](http://www.gyohf.hu)), a hypertonia elleni küzdelem újabb színterét. Jól ismert, hogy a hypertonia hazánkban a leggyakoribb kardiovaszkuláris népbetegség. Előfordulása 33%-os, felderítettsége csak mintegy 50%-os. A célértéket a kezelték 48–58%-a érte el. A szívinfarktusok 50%-ában, az agyi érbetegségek 70%-ában fel nem ismert, vagy nem megfelelően beállított hypertonia szerepel.

### Célkitűzés, alapelv, támogatók

A honlap a hypertóniával és ennek elsősorban kardiológiai kihatásával foglalkozó, gyakorlati interaktív fórum. Kollégák szabadon elmondhatják véleményüket, vitát, esetbemutatót, esetmegbeszélést kezdeményezhetnek. Az elméletek ismertetése helyett gyakorlati tapasztalatokon alapuló információkat ad közre, melyek a gyakorló orvosok mindennapjaiban gyorsan és hatékonyan használhatók mind a diagnózisban, mind pedig a kezelésben. Leonardo da Vinci máig érvényes mondása szellemében: a tudás a tapasztalat leánya.

*Támogatók:* Magyar Orvosi Kamara, Magyar Belgyógyász Társaság, Semmelweis Egyetem Szívsebészeti Klinika, Medicina Könyvkiadó, Galenus Könyvkiadó, Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ.

### Allandó rovatok

- **Fórum:** saját megfigyelésen, tapasztalaton alapuló közlések. Vélemények, ellenvélemények, kritikák, viták, esetbemutatók, interaktív internetes konzíliumok.
- **Továbbképzés:** Szakmai irányelvek (rövid algoritmusokban). Minden, az oldalon megjelent írás a magyar, az európai, az amerikai, a nemzetközi és az angol hypertonia társaságok irányelveinek felhasználásával, ajánlatainak figyelembevételével, gyakorló belgyógyász, kardiológus, hipertónológus orvosok tapasztalatai alapján készült.
- **Tesztek nyereményekkel.**
- **Könyvajánló:** szakkönyvek

**Bejelentkezés:** regisztráció formájában. Nincs kötelező adatmegadás, de az információ hitelességét erősíti, ha az névvel vagy legalább szakképesítéssel vállalt.

**Elérhetőség:** [www.gyohf.hu](http://www.gyohf.hu)

Budapest, 2019. 04. 11.

# A TÜZES SZÍNEK FORRADALMA

## A neósok Nagybányán – kiállítás Virág Judit galériájában

*Mészáros Ákos*

Fűrész utca, Fokhagymás-patak, Kereszthegy, a Morgó és persze a Zazar partja – csupa ismerős név lehet azok számára, akik láttak már festményeket a Nagybányai művésztelep egykori mestereitől. Ezek az egyszerű, szellemes, legtöbbször funkcionális elnevezések a régmúltba nyúlnak vissza, amikor még az adott tájegység jellegzetességei szerint nevezték el a hegyeket, völgyeket, folyókat, és legtöbbször még az utcákat is.

Nagybánya nemcsak egy kisváros, amelyet magas hegyek öveznek, hanem egy közismert művészkolónia munkásságának egykori helyszíne is, amelyet *Hollósy Simon* alapított. *Virág Judit* Falk Miksa utcai galériája *Nagybánya – Párizs 1904–1914 (A tüzes színek forradalma)* címmel nyitott kiállítást.

A kiállítótérbe lépve rögtön szembeötlik *Czóbel Béla* élénk napsütésben festett kalapos önarcképe 1903-ból. Ez a mű még nagyjából az alapító atyák, *Ferenczy Károly*, *Réti István*, *Thorma János*, *Hollósy Simon* nyomdokait követve, a plein air szellemében, termé-

szet után készült portré, de már impresszionista módon és kevésbé naturalisztikusan ábrázolja tárgyát. Emlékeztetőül: Hollósy és köre még Münchenben elhatározták, hogy elhagyják a zárt műtermeket, és ezentúl a szabadban dolgoznak, természet után fognak festeni. Az 1870-es, 1880-as évek müncheni művészeti akadémiáján a realizmus volt az uralkodó irányzat, amely persze remekműveket is teremtett. Az idők azonban változnak, a feltörekvő újabb nemzedék már nemcsak a műterem sokszor sötét, mesterségesen megvilágított terében akart festeni, és többségében gipszöntvényeket tanulmányozni, hanem a lüktető élet, a természet kínálta témák után áhítoztak. Úgy történt, ahogyan Réti István a könyvében megírta: 1895-ben Hollósy addig Münchenben működő magániskolájának tagjai levonatoztak Nagybányára.

A városka talán legtöbbet megfestett épülete az óvárosi református templom és annak vörös kupolás toronysisakja. A kiállítást végignézve és ismerve a mű-



A galéria kiállítása



Czóbel Béla: Lehel Ferenc Nagybányán

vészkolónia tagjainak évtizedek során készített képeit, ezt a tornyot szinte senki sem hagyta ki alkotásainak sorából. A vörös kupola, amely annyira jellegzetes, Czóbel egy másik, *Lehel Ferenc Nagybányán* című képen a háttérben magasodik. A vastagon felhordott olajfesték, a vászon széles pórusai, a markáns ecsetvonások csak fokozzák a képen látható motívumok anyag-szerűségét.

A nagybányai festők második nemzedékének *Boromissza Tibor* és *Perlrott Csaba Vilmos* mellett mindenképpen az egyik legfontosabb alakja volt a hosszú életű *Ziffer Sándor*. Tájképeinek látásmódja változatos, színei mellbevágóak, merészek. A kiállítás címe – *A tüzes színek forradalma* – éppen erre utal, hogy amikor Czóbel Béla 1906-ban frissen festett képeivel megérkezett Párizsból Nagybányára, revelációként hatott a többiekre, egyfajta művészi forradalmat robbantott ki körükben. Az alapító nemzedék tagjai ekkorra már túljutottak művészetük csúcspontján, plein air naturalizmusukat meghaladta az idő. Az ő oldalukról nézve érthető, hogy nem nézték jó szemmel a kibontakozó neós (neoimpresszionista) mozgalmat; a természetelvű festészet elárulását látták a torzított formákkal, sokszor szándékos elrajzolásokkal is operáló harsány színvilágú festészetben.

A München helyett immár Párizs felé forduló fiatalokat azonban nem lehetett megállítani. A neósok festészetében, a nagybányai hagyományoknak megfelelően, elsősorban a természeti látványból kiinduló tájképek, városi látképek és aktok kaptak hangsúlyos szerepet. Stilizált alkotások ezek, nem a látvány naturalista megragadásai, de a természetábrázolástól teljesen nem



Pechán József: Napfényes utca lovasfogattal



Kádár Géza: Téli udvar Nagybányán, háttérben a Kereszt-hegy



Ziffer Sándor: Nagybánya a Zazarral

szakadtak el, és az absztrakcióhoz sem közelítettek olyan mértékben, mint a párizsiak. A tájképeken a fák, a házak falai, a tetők, a felhők vagy bármely más motívumok sokszor kontúrosan jelennek meg, mint például *Pechán József Napfényes utca lovas fogattal* című képén. *Boromissza Tibor* finom pasztellszínei, völgyben virágzó tavaszi tájrészletei megkapó látványt nyújtanak. *Huszár Vilmos*, *Kádár Géza* hangulatos napsütötte utcarészletei, nagybányai parkrészletei végtelen nyugalmat árasztanak. Ők még megmaradtak a természetelvű, naturalisztikus felfogás mellett.

A festőtelep kialakulásakor a mintegy tízezer lakosú bányaváros életében fontos szerepet játszottak a Zazar északi partján található bányák. Itt húzódott a Veresvíz-völgy, szomszédságában az egykori bányásznegyeddel. A Veresvíz-patak, a Veresvíz és a Fűrészt utcai színes bányászházak gyakorta köszönnek vissza a vásznanak. Ez a városrész adott otthont több festőnek is, többek között itt lakott *Kádár Géza* és *Ziffer Sándor* is.

A várost északon határoló Kereszthegy és a Fokhagymás-patak mellett magasodó Virághegy, valamint a Morgó látványa minden évszakban magával ragadta a művészeket. Vásznaikon gyakran nemcsak háttérként, hanem önálló motívumokként is megjelennek.

A Zazar túlszélén található sétahelyet, a fenyőkkel és gyertyánokkal sűrűn benőtt ligetet (Széchenyi-liget,



Boromissza Tibor: Rőzsehordók a ligetben





Vaszary János: A pesti Dunakorzó



Márfy Ödön: Téli tájkép házzal



Iványi Grünwald Béla: Lángoló ősz

Városliget) főleg tavasszal és nyáron örökítették meg a festők. A Zazar két partja mellett húzódó malomárkonnál dolgozó művészek vásznain nemcsak a malmok és a hidak tűnnek fel, hanem a folyó két partjának jellegzetes épületei, többek között a régi pénzverde épülete is.

A kiállítás egyik legszebb és leginkább modern hatású képe Boromissza Tibor *Rőzsehordók a ligetben* című alkotása. Az őszi tájban, az égbolt sárgás színeiben mint a hajszálerek az ember bőre alatt, úgy futnak minden irányba a kékes színű, lomb nélküli fák ágai. A kép alján a már lehullott avar rengetegében hosszú szoknyás asszonyok cipelik görnyedt hátukon a tüzelnivalót a Széchenyi-ligetben. A háttérben látszik a Fokhagymás-völgy, a Veresvízi utca színes bányászházai és a Morgó. Rendkívüli erőt sugárzó kép ez, amely az expresszionizmus jegyében született.

A régi mesterek közül Iványi Grünwald Béla jutott talán a legmesszebb a naturalizmustól, képeinek színei sokkal erőteljesebbek, tájképi motívumainak körvonalai leegyszerűsödtek. A *Lángoló ősz* című képén a kis falusi házak mögött magasodó hegyek szinte teljesen vörösben úsznak, mintha tényleg tüzesek lennének.



Rippl-Rónai József: Cyniák fehér vázában



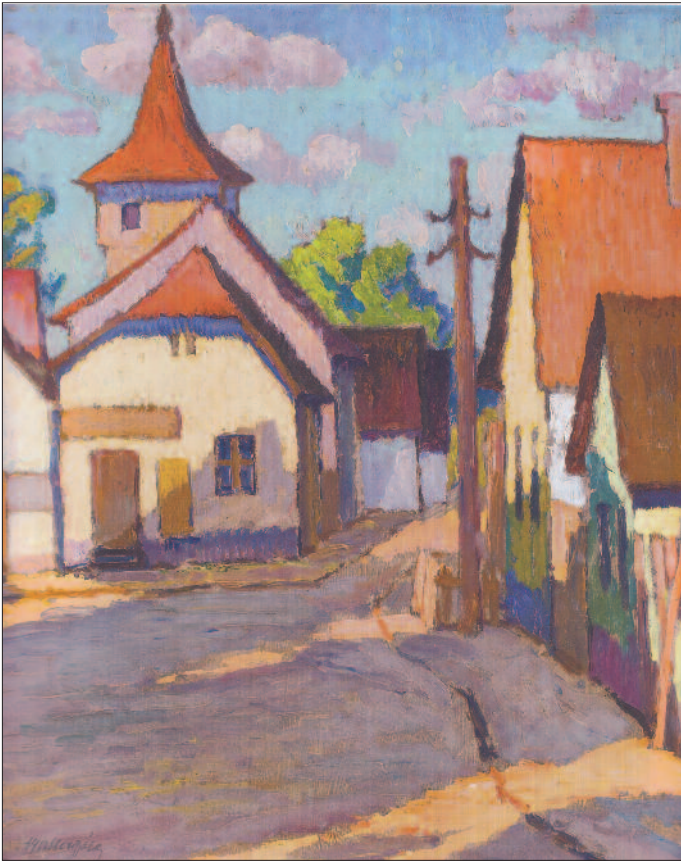
**Mácsai István: Udvar télen**



**Vértés Marcell: Akt kalapban**



**Molnár C. Pál: Lupa szigeti Vénusz**



Balla Béla: Színes házak



Kádár Béla: Kalapos nő gyümölcsöstállal

Iványi Grünwald láthatóan mindent alárendel a kifejezésnek.

A magyar vadak, ahogyan a műtörténészek nevezik őket, nem alkottak csoportot, de utat nyitottak az első magyar avantgárd művészcsoporthoz. 1909-ben megszületett a *Nyolcak*, és még ebben az évben kivonult Nagybányáról Iványi Grünwald Béla, magával csábítva többek között a két Matisse-tanítványt, Perlrott Csaba Vilmost és *Bornemissza Gézát*. A legmarkánsabb

neősok közé tartozó Ziffer Sándor és Boromissza Tibor hűek maradtak Nagybányához, míg mások, *Galimberti Sándor*, *Dénes Valéria*, illetve a Párizsban letelepedett *Réthy Alfréd* már a kubizmus felé fordultak.

Másodközlés. Megjelent a *Mértékadó* 2018. november 26.-i számában. A másodközlés a kiadó és a szerző engedélyével történt.

# PASCAL ÉS A JANSENISTÁK

Dr. Krutsay Miklós

Azokban az évszázadokban, amelyekben a vallás központi szerepet töltött be az európai emberek életében, a világiak közül is sokan és sokat foglalkoztak egyes teológiai kérdésekkel.

Van-e az embernek szabad akarata? Szükségesek-e jó cselekedetek az üdvösséghez? Tud-e az ember szabad akaratából is jót cselekedni és üdvözülni, vagy ehhez isteni kegyelem szükséges? Ki kap kegyelmet? Lehet-e a kegyelemnek ellenállni? Az emberi cselekedetek előre elrendeltek vagy szabad akaratból történnek?

Egyes gondolkodók hivatottnak érezték magukat, hogy ezekre a – természettudományos módszerekkel nem eldönthető – kérdésekre, a Szentírásból kiragadott egyes mondatokkal alátámasztva, határozott válaszokat adjanak. Tételeiket némelykor a zsinatok is helybenhagyták, máskor az egyházi felsőbbség eretnokségnek ítélte azokat. Új vallás is keletkezhetett belőlük, ha a téziseket nagyobb néptömegek is elfogadták, különösen, ha ez politikailag vagy gazdaságilag előnyösnek mutatkozott számukra. Jellemző, hogy a keresztény egyházak eretnekeknek deklarálták és üldözték a részletkérdésekben eltérő nézeteket valló hittestvéreiket, míg a teljesen eltérő vallások (pl. az iszlám) követőivel szemben türelmesebbek voltak.

A *katolikus* vallásbölcselet szerint Isten az első emberpárt, Ádámot és Évát halhatatlannak teremtette. Egy bűnük miatt (ettek a tiltott fa gyümölcséből = „eredeti bűn”) azonban halandók lettek. Kiestek a „megszentelő kegyelem” állapotából, és ez, mint „áteredő bűn”, átszármozott utódaikra is. Jézus áldozata, kereszthalála ettől megváltotta azokat, akiket megkeresztelnek. A jó cselekedetekhez és az üdvösséghez szükséges Isten „segítő kegyelme”, készítése (malaszt, gratia), amely azonban személyes bűnök elkövetésével elveszíthető. Az „elégészes kegyelmet”, amely nem ellenállhatatlan, mindenki ingyen megkapja, de az csak a kiválasztottakban válik „hatékony kegyelemmé”. Bár a világon minden történésnek végső oka Isten, a személyes bűnöket az ember szabad akaratból követi el. Pelagius, a IV-V. században élt brit szerzetes azt tanította, hogy az eredeti bűn nem rontotta meg az egész emberiséget, mert az csak a halandó ősszülők bűne volt. Az ember kegyelem nélkül is képes jót cselekedni és elérni az üdvösséget. Szt. Ágoston (354–430) hippói püspök, a legnevesebb egyháztanító, harcolt ezen eretnokség (*pelagianizmus*) ellen, amelyet a karthagói zsinat 418-ben elítélt. Ágoston szerint az emberi természet az ősszülők bűnbeesésekor megromlott. Az ember kegyelem nélkül, szabad akaratából csak rosszat tehet. Csak azok üdvözülnek, akik megkapják az ellenállhatatlan ke-

gyelmet (predestináció). Egyes V. századbeli francia szerzetesek áthidaló megoldást kerestek a két felfogás között, és azt állították, hogy a kegyelem szükséges, de az első lépést az üdvösség felé az ember a nélkül, szabad akaratából is megteheti (ez a *semipelagianizmus*). Az *ortodox keresztény* teológia szerint az ősszülők bűnössége nem öröklődött. Az ember szabad akaratából is képes a jóra. A kegyelem nem ellenállhatatlan és a szabad akaratallal együtt működik. Az *evangélikusok* azt mondják, hogy csupán Istennek van szabad akarata. Egyedül a hit üdvözít, amelyet Isten kegyelemből ad egyeseknek, akikről előre tudja, hogy elfogadják. A többiek, kik ellenállnak, elkárhoznak. Az ember bűnös és nem tehet jót kegyelem nélkül, ezért a jó cselekedetek nem számítanak érdemszerzőknek. A *református* teológia is azt tanítja, hogy az egész emberiség bűnös. Isten egyeseket mégis üdvösségre szánt. Ezeknek megadja a hit ellenállhatatlan és elveszíthetetlen kegyelmét, a többieket viszont a pokolba taszítja (kettős predestináció). A jó cselekedetekkel nem lehet érdemeket szerezni. Az *unitáriusok* szerint az Atya az egyetlen isteni személy. Nincs eleve elrendelés és testi feltámasztás. Az áteredő bűn fogalma nem fér össze Isten igazságosságával. A szabad akaratú ember önerőből is képes üdvözülni.

A XVI. sz. végén spanyol jezsuiták (pl. L. Molina) és dominikánusok (pl. D. Bañez) vitatkoztak arról, hogyan lehet az isteni kegyelem ösztönzését és az emberi szabad akaratot összeegyeztetni. A *molinisták* szerint az elégséges kegyelem csak a szabad akarat együttműködésével válik hatékonyá. Aquinói Szt. Tamás rendtársai (a *tomisták*) azt tartották, hogy amit az ember szabad akaratból tesz, az a kegyelem indíttatásából is történik. „Isten úgy rendelkezik az emberi cselekedetekről, hogy azok a választás szabadságából származzanak”. Közös álláspont kialakítására VIII. Kelemen pápa 1598-ban létrehozta Rómában a „Kegyelem Kongregációt” („Congregatio de auxiliis divinae gratiae”). Mivel ez a bizottság mindenkit kielégítő döntést évek alatt sem tudott hozni, V. Pál 1607-ben feloszlatta, 1611-ben pedig megtiltotta a további vitatkozást.

XIV. Lajos hosszú uralkodása alatt is egy teológiai vita osztotta meg a francia katolikus értelmiséget, a papságot is beleértve. Cornelius Jansen (1585–1638), leuveni egyetemi tanár, majd a flandriai (belga) Ypres püspöke (*I. ábra*), 1640-ben megjelent könyvében, amelyet halála után két évvel barátai adtak ki, Szt. Ágoston tanaira hivatkozva azt vallotta, hogy az ember érdemeitől függetlenül, Isten eleve elrendelte, hogy ki üdvözül. Jézus is csak azokért halt meg, akik megkapják az üdvözüléshez szükséges, elégséges és egyúttal



1. ábra. Cornelius Jansen püspök

hatékony kegyelmet. (Ennek a szabad akarat ellenállhatna, de a kegyelem hatására nem áll ellen.) Követői, a *jansenisták* magas erkölcsi követelményeket tűztek

maguk elé. Az ősegyház bűnbánati fegyelmét kívánták visszaállítani, ezért szigorúbban vették a gyónás feltételeit és ellenezték a gyakori szentáldozást. A kálvinistákkal és a lutheránusokkal ellentétben a hit mellett a jó cselekedeteket is szükségesnek tartották. A jezsuiták heves támadásain kívül a világi hatóság is zaklatta őket, mert bírálták a királyi abszolútizmust. Évtizedekig folyt szóban és írásban az elkeseredett vita, amelyben a szembenálló felek gúnyolták, gyalázták egymást. A jansenista mozgalom központja a Párizs közelében a XIII. században alapított Port Royal des Champs ciszterci apácakolostor volt (2. ábra). Ennek apátnőjévé a király 1602-ben Arnauld parlamenti ügyész 11 éves lányát, Angelikát nevezte ki (3. ábra), aki reformjaival hírnevet szerzett a zárdának. (Párizs belvárosában fennállt, másik kolostoruk, a Port Royal de Paris épülete ma kórház.) Az apácák gyermekek számára iskolát létesítettek, új pedagógiai szemlélettel. Számos párizsi értelmiségi telepedett le a kolostor mellett, hogy ezen a félreeső, nyugalmas helyen magába szálljon, lelki gyakorlatot végezzen, az irodalmat művelje vagy tanítson.

Ezen „remeték” közül a leghíresebb Blaise Pascal (1623–1662) volt (4. ábra). A gazdag és művelt polgári családból származó matematikus, fizikus és vallásfilozófus mint fiatal ember, az előkelő társaság szalonjaiban forgolódott. Nem nősült meg, a nők kevésbé érdekelték. Nevéhez fűződik egy mechanikus számológép, a Pascal-tétel, a binomiális együtthatókat tartalmazó Pascal-háromszög és a hidrosztatika alaptörvénye. Megállapította a tengerszint feletti magasság és a légnyomás közötti összefüggést, megvetette a valószínűség-számítás alapjait. Egy szerencsésen végződött baleset után a jansenizmus hatása alá került, és a Port Royal-



2. ábra. A Port Royal des Champs



3. ábra. Angélique Arnauld apátnő

ban a vallás titkait kezdte kutatni. Rövid életében sokat betegeskedett, sírja a párizsi Saint Étienne du Mont templomban található (5. ábra).



4. ábra. Blaise Pascal



5 ábra. A Saint Étienne du Mont

Ő írta 1656-57-ben, álnéven a „Vidéki levelek”-et (Lettres Provinciales, helyesebben: Levelek vidékre), a jansenizmust védő és a jezsuiták engedékeny erkölcsét bíráló 18 pamfletet. Bennük a szerző egy képzeletbeli, vidéki barátjának számol be jezsuita és dominikánus teológusokkal folytatott beszélgetéseiről.

Részletek a Vidéki Levelekből:

2. Ez a minden embernek megadott kegyelem elégséges, mindazonáltal hatékony kegyelem nélkül semmi hatása nincs. Ha a domonkos rendiek azt állítják, az elégséges kegyelemből mindenki részesül, ezzel azt akarják mondani, hogy nem mindenkinek adatik meg az a kegyelem, amely tényleg elegendő. 5. Az idézett jezsuita moráleteológusok szerint: Kétes esetben szabad a legkevésbé valószínű véleményt is követni, ha valamely tekintélyre hivatkozhatunk. 6. Azok, akik úgy ölnek, hogy azért semmi díjat nem kapnak, hanem csak azért, hogy barátaikat lekötölezzék, nem nevezhetők gyilkosoknak. 7. Kérhetjük Istent, hogy gyorsan pusztítsa el azokat, akik a mi üldözésünkre készülnek. 8. A becsületlen úton, pl. gyilkosság, igazságtalan ítélet, fajtalan cselekedet stb. által szerzett javak jogosan birtokolhatók. 9. Az ígéretnek köteleznek le bennünket, ha nem volt szándékunkban magunkat lekötölelni. 10. Nem

szabad megtagadni a feloldozást azoknál, akik szokás-szerű bűnökben leledzenek, habár semmi kilátás nincs náluk a megjobbulásra. 15. Nem egyéb megbocsátható bűnnél, ha azokat, akik rosszat beszélnek rólunk, meg-rágalmazzuk és hamis gonosztetteket fogunk rájuk, hogy lerontsuk hitelüket.

A vitairatokat, amelyeket a klasszikus francia próza remekeinek tartanak, a nagy érdeklődés miatt tízezres példányszámban nyomtatták ki és külföldön is terjesztették. A Vatikán sietve indexre tette őket, az Államtanács pedig megparancsolta máglyán való elégetésüket.

A „Gondolatok” (Pensées) c. művét halála után, a jegyzeteiben talált 924 aforizmából és esszéből állították össze. Néhány rövid részlet ezekből:

37. Minthogy nem vagyunk mindentudók, úgy, hogy mindenről mindent tudjunk, amit tudni lehet, ezért mindenből egy keveset kell tudnunk. Mert sokkal szebb, ha mindenről tudunk egy keveset, mint ha egy dologról tudunk mindent. 97. Az egész élet számára a legfontosabb a hivatás megválasztása – mégis a véletlen dönt róla. 108. Vannak olyan emberek, akik egész egyszerűen kedvtelésből hazudnak. 134. Milyen hívságos a festészet: olyan dolgok hasonlóságával vívja ki bámulatunkat, amelyeket egyáltalán nem bámulunk eredeti alakjukban! 222. Mi nehezebb, megszületni vagy feltámadni, az-e, hogy ami sohasem volt, legyen, vagy, hogy továbbra is legyen, ami egyszer már volt? A megszokás miatt az egyiket könnyűnek, a másikat lehetetlennek tartjuk. 233. Állapítsuk meg: „Van Isten vagy nincs.” Mérlegeljük, hogy mit nyerhet, ha arra

fogad, hogy van Isten. Ha nyer, mindent megnyer, ha veszít, semmit sem veszít. Fogadjon hát gondolkodás nélkül arra, hogy van.

Jansen tételeit több pápa elítélte. VIII. Orbán már 1642-ben az „In eminenti” bullával kárhoztatta azokat. A jansenisták fellebbezésükben az állították, hogy az elítélt mondatok szó szerint nincsenek bent Jansen könyvében, ezért nincs mit megtagadniuk. A Szentszék és a kormány azonban kényszerítette a papságot, a szerzeteseket és a világi jansenistákat, hogy írjanak alá egy megtagadó nyilatkozatot. Pascal ezt nem írta alá. L. Noailles, Párizs bíboros érseke csak röviddel halála előtt szánta rá magát az aláírásra. A Port Royal-i elemi iskolát 1660-ban bezárták, a „remetékét” elűzték. A nézetüket fenntartó apácákat a „napkirály” 1709-ben szét-költöztette (6. ábra), majd a kolostort leromboltatta. A megmaradt iskolaépületben ma múzeum van (7. ábra). Számos, neves jansenista (Antoine Arnauld, Pasquier Quesnel) az üldözés elől Németalföldre menekült. A hollandiai Utrechtben önálló egyházat szerveztek, amelynek még ma is vannak hívei. 1713-ban XI. Kelemen ismét kiadott ellenük egy bullát („Unigenitus Filius”).

Franciaországi tartózkodása idején II. Rákóczi Ferenc fejedelem is megismerkedett és megbarátkozott a jansenizmussal a kamalduli remeték grosbois-i rendházában. E mellé mezei lakot építtetett és 1715–17-ben, a királyi udvar zajából oda vonult vissza elmélkedni. A Párizs melletti kolostor a jansenizmus egyik fellegrájának számított, lakói röpiratban tiltakoztak az Unigenitus bulla ellen. Rákóczi itt kezdte megírni a Vallomások (Confessiones peccatoris) c. vallásos mű-



6. ábra. A Port Royal apácáinak kitelepítése





7. ábra. A Port Royal-i iskola

vét, amelyet egyéb kézírataival együtt végrendeletileg a szerzetes közösségre hagyott. Szívét is Grosbois-ba vitték arany urnában, és ott temették el. A kolostort a Francia Forradalom alatt lerombolták. A fejedelem kézíratai a párizsi Bibliothèque Nationaleba kerültek. Szívét hiába keresték, de a kisvárosban (maí nevén Yerres) emlékoszlopot és szobrot állítottak neki.

### Irodalom

1. **Lukács L:** Dogmatika V./II. rész. Kegyelemtan. Sapientia Szerzetesi Hittudomány Főiskola, Budapest, 2008.
2. **Pascal B:** Vidéki levelek. Palatinus, Budapest, 2002.
3. **Pascal B:** Gondolatok. Gondolat Könyvkiadó, Budapest, 1983.
4. **Puskás A:** A kegyelem teológiája. Szent István Társulat, Budapest, 2007.
5. **Schütz A:** Aquinói Szent Tamás szemelvényekben. Szent István Társulat, Budapest, 1941, pp. 442–446.
6. **Szent Ágoston:** Írások a kegyelemről és az eleve elrendelésről. L'Harmattan Kiadó, Budapest, 2015.