

A PREDICT vizsgálat eredményei és a MICROB-PREDICT vizsgálat főbb céljai

## A DE hepatológiai munkacsoportjának kutatásai

A Debreceni Egyetem (DE) Klinikai Központjában az elmúlt évtizedben jelentős hepatológiai kutatások zajlottak, amelyek során kiemelkedő eredmények születtek. A központ az akut és a krónikus májbetegségek ellátásában az ország legnagyobb esetszámú, kiemelkedő színvonalon tevékenykedő, az európai hepatológia elismert betegellátó és kutató centrumává nőtte ki magát.

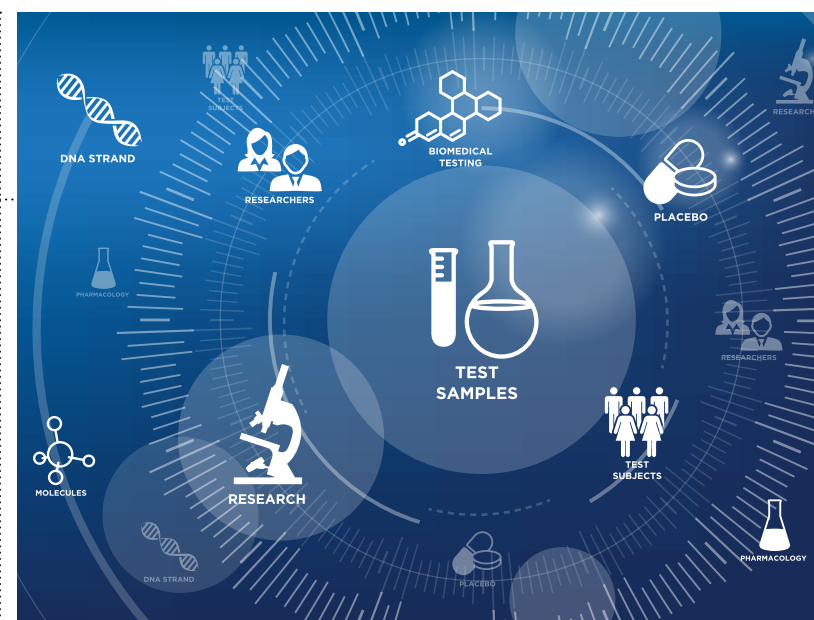
A Gasztroenterológiai Tanszék hepatológiai munkacsoportja 2010-ben alakult, melynek speciális érdeklődési területei a patológiás bakteriális transzlokáció (BT) szerepe a krónikus májbetegségek szövődésében (pl. a primér szklerotizáló kolangitisz, PSC) kialakulásában és a betegség progressziójában, (1), valamint a májcirrózishoz társuló immundiszfunkciók (CAID) szindróma szerepe a bakteriális infekciók kialakulásában (2). A klinikai kutatások során a munkacsoport ezen kórfolyamatok pontosabb megértésén, valamint klinikai, szerológiai és genetikai tényezőinek megismerésén dolgozott, és az elmúlt egy évtizedben számos eredeti megfigyelést tett. Az eredmények a mindennapi klinikai gyakorlatban hozzájárulhatnak ahhoz, hogy a jövőben krónikus májbetegséggel élőknel a jelenleginél sokkal inkább egyénre szabott betegellátási

és gondozási rendszert tudjunk kialakítani, májcirrózisban hatékonyabb antibiotikum-profilaxist tervezhesünk, valamint új, nem antibiotikum alapú szupportív kezelési eljárásokat tudjunk kifejleszteni (3). A munkacsoport egyik fő kutatási területe a bakteriális transzlokáció indukálta B-sejt-differenciáció jellemzése, valamint szerepének meghatározása a kisiklott immunvédekezésben BT-hez társuló krónikus májelégtelenség előfordulása esetén.

A hepatológiai munkacsoport úttörő munkája során számos, mérőföldkőnek tekinthető esemény történt. 2016-ban a májcirrózissal kapcsolatos kutatási eredmények, valamint az észak-alföldi és észak-magyarországi régióban felmutatott kiemelkedő szakmai betegellátó tevékenysége alapján az Európai Májkutató Társaság (EASL) EF-CLIF (Chronic Liver Failure) konzorciuma a DE Gasztroenterológiai

**A PREDICT vizsgálat klinikai tapasztalatai alapján a munkacsoport 2019-ben kidolgozta a Májzsugor Akut Dekompenzációjának Diagnózisa és Ellátása DE Szakmai Protokollját**

Tanszékét a kelet-közép-európai régióból elsőként akkreditálta európai hepatológiai referenciacentrumként. 2017–2018-ban részt vett a 8 ország 81 hepatológiai centrumát átfogó PREDICT (Predicting Acute-on-Chronic Liver Failure [ACLF] in Cirrhosis) multicentrikus obszervációs klinikai és kutatási vizsgálatban, melynek fókuszában a májcirrózis akut rosszabbodása esetén a klinikai körle-



folyás jellemzése, illetve az ennek során gyakorta kialakuló és magas halálozással járó kórkép, az ACLF szindróma előrejelzése állt. A kétéves vizsgálatban a klinikai adatok és a biológiai mintagyűjtés mellett a betegellátás minőségének és eredményességének monitorozására is sor került egy részletes regiszterrendszer keretein belül (4). A betegellátás szerkezetének átalakításával, a hepatológiai akut kórképek modern szemléletű betegirányításával, valamint az EASL klinikai útmutatók gyakorlati alkalmazásának bevezetésével sikerült elérni, hogy a krónikus májbetegség kezelésének eredményessége tekintetében a centrum színvonala a legkiemelkedőbb nyugat-európai központokéval tekinthető, amelyet az is jelzett, hogy a PREDICT vizsgálat kapcsán a munkacsoport megkapta a legeredményesebb centrumnak járó kitüntetést.

### A PREDICT VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

Májcirrózisban az akut dekompenzáció (AD) heterogén állapot, amely háromféle klinikai kimenetellel: pre-ACLF szindróma, stabil (SDC) és instabil dekompenzált májcirrózis (UDC), illetve két fő patofiziológiai mechanizmussal jellemezhető – ezek a szisztémás gyulladás és a portális hipertenzió. A szisztémás gyulladás súlyossága és lefolyása közt nagyfokú eltérést tapasztaltak a három klinikai csoportban. Pre-ACLF-szindrómában már felvételkor súlyos állapotot láttak, ami a követés alatt tovább romlott; UDC-ben felvételkor enyhe fokú, majd azt követően stabil lefolyású betegséget figyeltek meg; SDC-ben felvételkor enyhe fokú betegséget láttak, ami később javuló tendenciát mutatott. Az egyéves halálozás tekintetében is hasonlóan jelentős különbségek mutatkoztak (SDC: 9,5%, UDC: 35,6%, míg Pre-ACLF: 67,4%) (5). Az AD epizód kiváltását illetően négy egyértelmű precipitáló esemény igazolódott: a bizonyított

bakteriális infekció, a súlyos alkoholos hepatitisz, a shockhoz vezető gasztrointesztinális vérzés és a toxikus hepatisz encefalopátia. Az ACLF nélküli AD, valamint az ACLF-fel együtt járó AD alcsoportokban a kiváltó események jelenléte 38% és 71%-os volt, és majdnem minden esetben (96% és 97%) jelen volt bizonyított bakteriális infekció és súlyos alkoholos hepatitisz vagy önállóan, vagy más eseményekkel együtt. A több kiváltó tényező egyidejű jelenléte fokozott kockázatnak bizonyult a halálozás vonatkozásában, és párhuzamos volt a szignifikánsan magasabb gyulladós válasz jelenlétével (6).

A PREDICT vizsgálat klinikai tapasztalatai alapján a munkacsoport 2019-ben egyrészt kidolgozta a Májzsugor Akut Dekompenzációjának Diagnózisa és Ellátása DE Szakmai Protokollját, és tervben van annak benyújtása is a Szakmai Kollégiumhoz, hogy országos útmutatóként szolgálhasson. Másrészt a vizsgálat megteremtette a májcirrózisos betegek hosszú távú gondozási rendszerének azon egységes struktúráját, amelyben a hepatológiai ellátás mellett a betegek szupportív kezelése széles skáláját is igénybe vehetik (védőoltás, táplálás- és mozgásterápia, társuló csontbetegségek kezelése, részvétel rendszeres fogászati szűrőprogramban). Ezzel nemcsak a betegek életminőségének jelentős javulása érhető el, hanem a májtranszplantációs várólistás halálozás is csökkenthető. Magyarországi vonatkozásban az EASL a debreceni hepatológia-munkacsoport számára adta meg azt a jogot, hogy az akut és krónikus májbetegségekkel kapcsolatos klinikai útmutatók teljes magyar fordításait elkészítse, továbbá, hogy ezeket a magyar útmutatók kidolgozásában felhasználja. Az elmúlt évek során elkészült EASL Clinical Practice Guideline és EASL Position Paper magyar verzióinak és a munkacsoport magyar nyelvű

### 1. táblázat.

Cikk címe	Megjelenés helye, ideje	Témakör
A májenzimértékek értékelése a klinikai gyakorlatban	Magyar Belorv. Arch. 1 18-30, 2019	májbetegségek
Diabetes mellitus kezelése májbetegeknél	Magyar Belorv. Arch. 73 (2), 5-14, 2020	májbetegségek
Táplálás krónikus májbetegeknél az EASL klinikai gyakorlati útmutatója nyomán	Cent. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 5 (3), 821-835, 2019	májbetegségek, EASL-CPG
Táplálásterápia krónikus májbetegeknél – AZ EASL Klinikai Gyakorlati Útmutatója	kiadó: Graphicon kft.	EASL-CPG
A tápláltsági állapot szűrésének és értékelésének gyakorlati megközelítése májcirrózisos betegekben.	Magyar Belorv. Arch. "közlésre elfogadva" 1-23, 2020	cirrhosis
Az Európai Májkutató Társaság (European Association for the Study of the Liver, EASL) állásfoglalása a Covid-19-vakcinák krónikus májbetegeknél, hepatobiliáris daganatokban szenvedő és májtranszplantált betegeknek történő alkalmazásáról	kiadó: Graphicon kft.	EASL-állásfoglalás
A dekompenzált májcirrózis kezelése: Európai elvárások és hazai lehetőségek	Med. Tribune. 18 (5), 35-39, 2020	cirrhosis
A májcirrózis kezelése és gondozása.	Magyar Belorv. Arch. 72 (4), 186-194, 2019.	cirrhosis
A májcirrózis kezelése és gondozása a háziorvosi gyakorlatban	Háziorvosi Továbbk. Szle. 24 269-273, 2019	cirrhosis
A krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség	Med. Tribune. 14 (1), 11-12, 2016	cirrhosis
Krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség: egy újraértelmezett klinikai entitás a hepatológiában	CEU-JGH. 2 (3), 404-409, 2016	cirrhosis
Bakteriális infekciók májcirrózisban	Gasztroenterol. Hepatol. Szle. 1 (1), 19-23, 2015	cirrhosis
Spontán bakteriális peritonitis	Orvosi Hetilap, 158 (2), 50-57, 2017	egyéb
Bakteriális fertőzések májcirrózisban	Orv. Hetil. 148 (9), 387-395, 2007	cirrhosis
A nyelőcsővarix-vérzés megelőzése és kezelése	Orv. Hetil. 147 (51), 2455-2463, 2006 (cirrhosis)	cirrhosis
Gastrooesophagealis varixvérzés – újdonságok a patofiziológia terén	Orv. Hetil. 147 (7), 309-314, 2006	cirrhosis
A primer biliáris cholangitis (PBC) diagnosztikája és kezelése: az Európai Májkutató Társaság Klinikai Gyakorlati Útmutatója nyomán.	Cent. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 6 (2), 124-146, 2020	autoimmun májbetegség, EASL-CPG
Betegtájékoztató az autoimmun hepatitisről	Kiadó: Graphicon kft.	EASL-betegtájékoztató
Betegtájékoztató a primer biliáris kolangitiszről – Együtt élni a betegséggel	Kiadó: Graphicon kft.	EASL-betegtájékoztató
Betegtájékoztató májcirrózisos betegek részére		

&gt; Folytatás a 5. oldalról

továbbképző közleményeinek listáját az 1. táblázat tartalmazza. A májcirrózis hepaticus enkefalopátia szövődményének felismerésére és súlyosságának meghatározására 2019-ben egy „E-Health Tools” eszköz, EncephalApp – Stroop Teszt magyar adaptációja és fejlesztése is megvalósult.

### A MICROB-PREDICT VIZSGÁLAT CÉLJAI

A PREDICT vizsgálat folytatásaként 2019 áprilisában az EF-CLIF Konzorcium a DE-t munkacsoport-vezető szereppel bírta meg a 6 éves időtartamú és 15 millió eurós összköltségvetésű MICROB-PREDICT Horizon 2020 Pályázatban (MICROBiome-alapú biomarkerek a dekompenzált májcirrózis és a kezelésre adott válasz előrejelzésében, 825694 – MICROB-PREDICT-H2020-SC1-BHC-2018-2020/H2020-SC1-2018-Single-Stage RTD. 2019-2025). Ugyanakkor Dr. Papp Máriát 5 évre az EF-CLIF Konzorcium elnökségi tagjává választották (7). A MICROB-PREDICT célja az, hogy az emberi mikrobiom vizsgálatával személyre szabott, mikrobiomon alapuló keze-

lési stratégiákat dolgozzon ki a dekompenzált májcirrózis és az arra rakódott akut májelégtelenség (ACLF-szindróma) megelőzésére, valamint a halálozás csökkentésére. Célja, hogy azonosítsa azokat az előrejelző tényezőket és mechanizmusokat, amelyek a májcirrózis dekompenzációjáért és az ACLF-szindróma kialakulásáért felelősek. A személyre szabott kezelési stratégiák szükségessége akkor válik nyilvánvalóvá, ha figyelembe vesszük, hogy a dekompenzált májcirrózis és az ACLF-szindróma kialakulásának hátterében jelentős, mégis eddig meg nem magyarázott egyéni különbségek állnak, így ez a megfigyelés hatékonyabb, személyre szabottabb és célzottabb kezeléseket tesz lehetővé. A MICROB-PREDICT pályázat kutatási projektjében való részvétellel megtörtént Magyarországon a transzlációs hepatológia alapkövének letétele is. A pályázaton belül a munkacsoport vizsgálja a bélbarrierkárosodás mint potenciális szervégtelenség jelentőségét, valamint a BT indukálta B-sejt-differenciáció szerepét a kisiklott immunvédekezésben. Az AD epizód során zajló bélbarrierkárosodás pontosabb megértése és az ACLF kialakulásában betöltött szerepének tisztázása a bélbarriert új, terápiás célpontként jelölheti ki.

### REGISZTERFEJLESZTÉSEK

Az Európai Referenciahálózat Ritka Májbetegségek (ERN-RARE-LIVER) Centrum akkreditációja (2019) a különféle autoimmun májbetegségek (AILD) ellátásának és betegútjainak további fejlődését eredményezte. A konzorcium prospektív, multicentrikus adatbázisához (R-LIVER Registry) (University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Németország) való csatlakozása lehetővé tette a betegellátásnak a legkiválóbb nyugat-európai centrumokhoz való hangolását. Bevezetésre került egy modern telemedicina-rendszer (Klinikai Betegadat Kezelő Rendszer EU, Clinical Patient Management System [CPMS] (8), melynek segítségével az AILD diagnosztikája és kezelése során felmerülő problémák nemzetközi szakértői panelben konzultálhatók. Az elmúlt másfél év során eddig 30 esetben került sor CPMS konzultációra. Elindult továbbá az azatioprin metabolizmus-mérés jelentőségének vizsgálata, amely az autoimmun hepatitis kezelésében hozhat áttörő eredményeket.

A két európai program, valamint a külföldi kollégákkal végzett kollektívák során gyűjtött tapasztalatokra alapozva, valamint a Pécsi Tudományegyetem Transzlációs Medicina Tanszékével együttműködve, GINOP-2.3.2-15-2016-00048 pályázati támogatással két új, hazai hepatológiai regiszter fejlesztése (DELIVER-IT, illetve Autoimmun MájBetegségek Regiszter: AMBER-HU) is elindult a tanszéken.

A MICROB-PREDICT és az ERN-RARE-LIVER programok keretében igen magas szintű betegközpontú ellátás valósult meg, amelynek keretében betegútjékoztatók, táplálkozási és mozgásterápiás útmutatókat dolgoztak ki májcirrózisos és AILD betegek részére (1. táblázat), illetve betegség-specifikus validált kérdőíveket vezettek be, amelyeket a nemzetközi gyakorlatban már használnak az életminőség mérésére. A közelmúltban pedig a European Joint Programme for Rare Diseases keretében a munkacsoport – konzorciumi résztvevőként – pályázatot adott le az AILD betegek életminőségének javítását szolgáló multicentrikus európai programra is.

DR. PAPP MÁRIA

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai nem önálló Tanszék

### IRODALOM

1. Tornai D, Papp M. Editorial: serologic antibodies in primary sclerosing cholangitis – a tell-tale sign of compromised gut-liver immunity? Aliment. Pharmacol. Ther. 2021;53(2):350–351.
2. Tornai T, Papp M. A bél működésének változása és annak jelentősége májcirrózisban. Magyar Belorv. Arch. 2017;70:198–207.
3. Papp Mária MTA doktori értekezés: Májcirrózishez társuló bakteriális fertőzések és a transzlókáció diagnosztikája, prognózisa és előrejelzésének lehetőségei – Magyar Tudományos Akadémia, Budapest; 2019.12.16. (1/2020, anyakönyvi szám: 5634)
4. Papp M, Tornai T, Vitális Z, et al. PREDICT (Predicting Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis) multicentrikus európai prospektív obszervációs tanulmány: EASL-CLIF Consortium, 2017-2018. CEU-JGH. 2017;3(2):151–154.
5. Trebica J, Fernández J, Papp M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology J. Hepatol. 2020;73:842–854.
6. Trebica J, Fernández J, Papp M, et al. PREDICT identifies Precipitating Events Associated with Clinical Course of Acutely Decompensated Cirrhosis J. Hepatol. 2021;74:1097–1108.
7. Coenraad M, Papp M, Trebica J, et al. MICROB-PREDICT: 15 millió eurós költségvetéssel induló mikrobiom kutatási vizsgálat az Európai Unióban, CEU-JGH. 2019;5(2):40–42.
8. Balogh B, Tornai I, Pflieger G, et al. Ritka Májbetegségek Európai Referenciahálózata (ERN RARE-LIVER): a betegellátást segítő Klinikai Betegadat Kezelő Rendszer (Clinical Patient Management System, CPMS)., CEU-JGH. 2020;6(1):10–17.



## Enzimpótlás szükséges

# A krónikus pancreatitis kezelésének buktatói

A krónikus pancreatitis (CP) olyan klinikai tünetegyüttes, melynek hátterében a hasnyálmirigy akut vagy krónikus fibrózisa és atrofija által okozott szervi működészavar áll. A gyulladás többnyire környezeti inzultusra vezethető vissza, mely elsősorban genetikai vagy anatómiai hajlam fennállásakor vezet klinikai betegség kialakulásához. A krónikus gyulladást az esetek egy részében akut gyulladás előzi meg, egyre inkább világossá válik azonban, hogy CP olyan betegeknél is jelentkezhet, akiknek anamnézisében nem szerepel akut gyulladás vagy hasi fájdalom.

A CP diagnosztikájában nagy szerepe van a CT- és MR-vizsgálatnak. A betegség kockázata a potenciális szövődményekben rejlik, melyek gyakran progresszív és általában irreverzibilis jellegűek.

Egylőre sajnos nem rendelkezünk olyan kezelési módszerekkel, melyekkel a progresszió vagy a szövődmények kialakulása kivédhető lenne.

A CP valamivel gyakrabban érint férfiakat, mint nőket. A CP genetikai okaként nemrégiben azonosították az X kromoszóma Claudin (CLDN)2 lokuszának módosulását, mely részben magyarázatot adhat az alkohol okozta CP nemi megoszlására. Ezen túlmenően etnikai különbségek is fennállnak a betegség előfordulásában: például a fekete bőrű populációban a képzőviz vizsgálataknál nagyobb számban jeleznek morfológiai eltéréseket, és a betegséget gyakrabban kísé-

ri erős fájdalom és funkciókárosodás, mint fehérek esetében. E különbségek hátterében részben valószínűleg az alkoholfogyasztás és/vagy dohányzás eltérő arányai is állhatnak. A dohányzás CP etiológiájában betöltött szerepét epidemiológiai vizsgálatok is igazolják. Korábban azt gondolták, hogy a CP és dohányzás közötti korrelációkat az alkoholfogyasztás is befolyásolja, az újabb adatok szerint azonban a dohányzás dózisdependens módon önmagában is növeli a betegség kockázatát. Különösen fontos kockázati tényezőként kell számon tartani a dohányzást a recidív akut pancreatitis okaként.

Korábban a CP-t alkoholos és idiopátiás formákra sorolták be, azonban mára már egyre inkább bizonyítottan látszik, hogy az idiopátiás forma hátterében az esetek jelentős részében genetikai faktorok állnak. Az alábbi

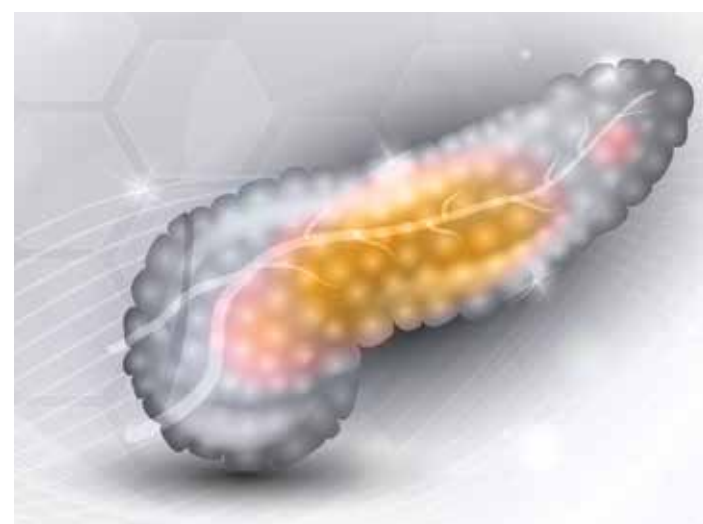
A krónikus pancreatitis idült kórállapot, melyhez gyakran más szervek morfológiai vagy funkcionális eltérései is társulnak, például cukorbetegség vagy csontvesztés

gének mutációjának szerepe merült fel: PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC, CASR, CLDN2, és talán a CPA1 is.

### A CP KLINIKAI MANIFESZTÁCIÓI

Betegségmódosító terápia hiányában a CP kezelése elsősorban szupportív jellegű, és a szövődmények megelőzésére összpontosít.

**Hasi fájdalom.** A CP leggyakoribb tünete az idült hasi fájdalom, mely a betegek akár 80%-ánál is jelentkezhet. A fájdalom többnyire a gyomorszáj környékére lokalizálódik és a hát felé sugárzik, de ebben nagy egyéni különbségek mutatkozhatnak. A fájdalom akár igen erős is



lehet, ami rontja az életminőséget, különösen akkor, ha tartósan fennáll. Fontos megjegyezni, hogy a fájdalom erőssége nem korrelál a morfológiai elváltozások súlyosságával.

A CP-t kísérő fájdalom kezelése gyógyszeres, endoszkópos és/vagy sebészeti módszerek kombinálásával történik. Gyógyszeres terápia tipikusan azok számára javasolt, akiknél epeúti elzáródás nem mutatható ki a háttérben, illetve a fájdalom csak enyhé fokú. Az endoszkópos és sebészeti módszerek elsődleges célja a háttérben álló ok (pl. epeúti kövesség) megszüntetése. Számos más opcióval (pl. oktrotid, pancreaszimek exogén bevitele) is történtek próbálkozások

a CP kezelésében, ám ezek vagy nem bizonyultak kielégítő hatásúnak, vagy a mintanagyság nem volt elegendő biztos következtetések levonásához. Sajnos a jelenleg rendelkezésre álló módszerek nem mindig enyhítik hatásosan a fájdalmat, ezért új terápiás lehetőségek kifejlesztésére van szükség.

**Krónikus pancreatitishez társuló cukorbetegség.** A diabetes mellitus (DM) a CP gyakori következménye, melynek pontprevalenciája 40% körüli értékre tehető. A CP-vel összefüggő DM (CP-DM) általában évekkel később jelentkezik, mint maga a CP, és végső soron akár a betegek 80%-át is

> Folytatás a 7. oldalon