

# Az enzimpótló kezelés szerepe a maldigestióval járó pancreasbetegségekben

Takács Tamás

A hasnyálmirigy több mint húszféle emésztőenzim szintézisét és elválasztását végzi, amelyek a tápanyagok fő összetevőinek, a szénhidrátoknak, a zsíroknak és a fehérjéknek az emésztését végzik el a vékonybelekben. A hasnyálmirigy számos megbetegedése során a pancreas szekréciós kapacitása fokozatosan csökken, illetve a pancreasnedv kifolyása nehezítetté válik, emiatt létrejön a jellegzetes tünetekkel és panaszokkal járó maldigestio. A pancreas eredetű emésztési zavarok leggyakoribb oka a krónikus pancreatitis, ami a tünetek és az anamnézis feltérképezésén túl elsősorban képalkotó eljárásokkal diagnosztizálható. Perdöntő szerológiai módszer nem áll rendelkezésre. A hasnyálmirigy-elégtelenség kezelésének célja a tünetek (puffadás, hasi fájdalmak, fogyás, zsírszéklet stb.) csökkentése és az emésztés javítása. Ez – egyebek mellett – a pancreasenzimek pótlásával történhet. A gyakorlatban a legfontosabb feladat a steatorrhoea megszüntetése. A rendelkezésre álló enzimmérszítmények hatékonysága a lipázműködés javításával fokozható.

**maldigestio, exokrin pancreaselégtelenség, krónikus pancreatitis, enzimpótló kezelés**

## THE ROLE OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN PANCREATIC DISEASES ASSOCIATED WITH MALDIGESTION

The pancreas synthesizes and secretes more than 20 digestive enzymes that hydrolyze the major nutritive components, i.e., carbohydrates, fat and protein, within the lumen of the small bowel. In several pancreatic diseases the secretory capacity of the pancreas gradually decreases and the release of pancreatic juice becomes blocked resulting in the characteristic symptoms of maldigestion. Pancreas-associated maldigestion is most often caused by chronic pancreatitis, which can be diagnosed primarily by imaging beside history and clinical symptoms. There is no decisive serological test. The goal of the treatment of pancreatic insufficiency is to reduce symptoms (bloating, abdominal pain, weight loss, and, most importantly, steatorrhea) and improve digestion. One way to do this is to replace pancreatic enzymes. The efficiency of the available enzyme preparations can be increased by the improvement of lipase activity.

**maldigestion, pancreatic exocrine insufficiency, chronic pancreatitis, enzyme replacement therapy**

dr. Takács Tamás (levelezési cím/correspondence): Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika/University of Szeged, Faculty of Medicine, 1st Department of Internal Medicine; H-6701 Szeged, Pf. 469. E-mail: Takt@in1st.szote.u-szeged.hu

Érkezett: 2006. augusztus 24. Elfogadva: 2006. november 15.

Több mint 100 éve, hogy a pancreas elégtelen működése következtében kialakult maldigestio kezelésére *Gockel* hasnyálmirigyenzim-kivonatot alkalmazott (1). Azóta a maldigestióhoz vezető kórképek diagnosztikája és az enzimpótló kezelés elvei és gyakorlata igen nagy változáson mentek keresztül.

A maldigestio leggyakoribb oka a krónikus pancreatitis. A fejlett ipari országokban egyre növekszik a hasnyálmirigy-elégtelenségben szenvedők száma; az okok sokrétűek (2). Az elmúlt években jelentősen emelkedett az alkoholfogyasztás és az ennek következtében kialakuló krónikus pancreatitis előfordulása. A pancreaselégtelenség gyakoriságának növekedéséhez hozzájárul az is, hogy a cystás fibrosisos betegek várható

élettartama jelentősen javult, jelenleg eléri a 35–40 éves kort. Klinikai vizsgálatok alapján az is nyilvánvalóvá vált, hogy az akut pancreatitis lezajlását követő hetekben-hónapokban, illetve a pancreastumorok többségének lefolyása során ugyancsak igazolható a pancreaselégtelenség. Adatok szólnak amellett is, hogy a cukorbeteg mintegy 30-40%-ának exokrin pancreasinsufficienciája van. Kétségtelen, hogy mind előfordulási gyakoriságát, mind súlyossági fokát tekintve a krónikus pancreatitis eredetű hasnyálmirigy-elégtelenség a legjelentősebb, mégis valamennyi, fent említett kórkép a maldigestio különböző súlyosságú formáihoz vezethet. A pancreas elégtelen enzimermelése, illetve -elválasztása miatt fellépő, gyakran igen gyötrő tünetek

(fogyás, hasi fájdalom, puffadás, steatorrhea stb.) – számos egyéb terápiás lehetőség mellett – enzimpótló kezelés bevezetésével orvosolhatóak.

Az enzimpótlást igénylő kórképek kialakulását, diagnosztikáját, a kezelés elméleti vonatkozásait, indikációit és gyakorlatát, a rendelkezésre álló készítmények jellemzőit tekintjük át a következőkben.

## Pancreatogen maldigestio

### Kialakulás

A hasnyálmirigy naponta több mint két liter, enzimekben és bikarbonátban gazdag szekrétumot választ el. *DiMagno* 1970-es években végzett vizsgálatai igazolták, hogy a pancreas acinussejtjei által termelt és kiválasztott emésztőenzimek mennyisége megközelítőleg

tízszereze annak a mennyiségnek, amely az elfogyasztott étel tökéletes emésztéséhez szükséges lenne (3). A több mint húszféle, fehérjék, zsírok és szénhidrátok emésztését végző proteolitikus, lipolitikus és amilolitikus enzim szintézisének és szekréciójának szabályozása komplex folyamat, a táplálék összetételétől függő acináris fehérjeszintézis és -szekréció (úgynevezett nonparallel szekréció jelensége) mellett neuralis mechanizmusok (nervus vagus hatás) és humorális feed-back szabályozás (kolecisztokinin, szekretin, inzulin stb.) is szerepet kapnak (4). A pancreas folyadék- és bikarbonátszekréciója az emésztőenzimek optimális működéséhez szükséges duodenalis pH kialakításához is nélkülözhetetlen. Regulációjában idegi elemek, szekretin- és substance P-elválasztás vesznek részt.

*Krónikus pancreatitis*

A hasnyálmirigy betegségei közül a *krónikus pancreatitis* per definitionem az acináris állomány kötőszövetes-meszes átalakulása révén vezet az enzimtermelés fokozatos csökkenéséhez. A betegség patomechanizmusának megértésében – számos elmélet kudarcát követően – mára jelentős előrelépés történt (5). A 80-as években a pancreasban felfedezett csillag alakú, úgynevezett stellate sejtekről az utóbbi évek kutatásai bizonyították, hogy képesek az extracelluláris mátrixfehérjék szintézisére és lebontására egyaránt, azaz fontos szerepet játszanak az egészséges pancreas szerkezetének fenntartásában (6). Krónikus pancreatitisben a stellate sejtek aktiválódnak, alkoholmetabolitok (acetaldehid, szabad gyökök) tartós expozíciója következményeként gyulladós mediátorok (citokinek, növekedési faktorok stb.) hatására kötőszöveti elemek (fibrin, aktin, kollagén stb.) termelése veszi kezdetét, ami a parenchymában lerakódva a pancreas kötőszövetes-meszes átalakulását (remodeling) eredményezi (7). Klinikailag a betegség kezdeti, gyakran évekig tartó (és

általában alkoholfogyasztással összefüggő) latens periódusát heveny fellángolásokkal (akut recidívákkal), amilázsint-emelkedéssel járó időszak követi. A betegség ezen időszakára jellemző az úgynevezett necrosis-fibrosis szekvencia, amit a recidívák során felszabaduló gyulladós mediátorok tartanak fenn. A kötőszövetes átalakulást a pancreas stellate sejtjei közvetítik. A betegség korai, az emésztés szempontjából még kompenzált periódusát a fokozatosan kialakuló és erősödő hasi panaszok kíséretében jelentkező pancreaselégtelenség időszaka követi (8). Bár a folyamat kezdetén a jelentős feleslegben termelődő enzimek megfelelő emésztést biztosítanak, a többéves lefolyás során mennyiségük lassan, fokozatosan elégtelenné válik.

A maldigestio első jelei általában a zsíremésztés zavarában mutatkoznak meg, a tünetek (puffadás, hasi görcsök, meteorismus, zsíros széklet stb.) jellegzetesek, az okok csak részben ismertek (9). Kétségtelen, hogy a lipáz a legérzékenyebb szekréciós enzim, a krónikus pancreatitisben csökkent bikarbonátszekréció miatt savas duodenumban gyorsabb és teljesebb a lipáz proteolitikus inaktivációja, mint a többi enzimé. A savas környezetben a glicinnel konjugált epesavak fokozott precipitációja sem kedvez a zsíremésztésnek. Ráadásul a bélben való áthaladása során gyorsabb a lipáz inaktivációja, mint az amilázé vagy a proteázoké. Ezt a felgyorsult lebontási folyamatot az egyéb lipázforrások (nyál- és gyomorlipáz) nem képesek kompenzálni, szemben az amiláz (nyálamiláz) és a proteázok (enteralis peptidázok) megfelelő endogén forrásaival és adekvát pótlásával (10).

### Egyéb betegségek

A *pancreas egyéb betegségeiben* lényegesen eltérő mechanizmussal jön létre az elégtelen enzimtermelés és -elválasztás, illetve a következményes maldigestio (1. táblázat). A hasnyálmirigy *műteti kezelését követően* a krónikus hasnyálmirigy-gyulladás mellett a pancreas parenchymájának csökkenése okozhat maldigestiót. Akut nekrotizáló pancreatitisben a pancreas különböző mértékű elhalása következhet be, ilyenkor a műtét a már elhalt területek eltávolításából (necrectomia) áll. A krónikus pancreatitis kezelése során (főleg a fájdalommal, a vezetékkövességgel, nagy pseudocystával stb. járó esetekben) a pancreas kisebb-nagyobb mértékű reszekciója (fej- vagy farok-, szubtotális vagy totális reszekció) válhat szükségessé. Ilyenkor az emésztés szempontjából a megmaradó, a műtét által csonkolt pancreas enzimszekréciós kapacitása a döntő. *Cystás fibrosisban* az úgynevezett CFTR- (cystás fibrosis transzmembán regulátor) gén mutációja a fehérjetermészetű kloridcsatorna szerkezeti és működési zavarát hozza létre, aminek következtében a ductalis epithelialis sejtek Cl<sup>-</sup> és HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-transzportja károsodást szenved. A szekrétum besűrűsödik, a ductusok elzáródnak. A pancreasban cystosus károsodás alakul ki, sérülnek az acinussejtek és csökken az enzimtermelés (11). Az *akut pancreatitis* lezajlását követő korai fázisban – a károsodás, necrosis nagyságának mértékétől

A maldigestio első jelei általában a zsíremésztés zavarában mutatkoznak meg.

függően – elégtelen lehet a pancreas által termelt enzimek mennyisége. Az enyhe, oedemás pancreatitis lezajlását követően a funkcionális restitutio néhány hónap múlva általában teljes, az elhalással járó esetekben azonban az enzimtermelő kapacitás kisebb-nagyobb kiesése maradhat vissza (12). A *pancreas tumorai* (különösen a pancreasfejtumorok) esetében az enzimtermelésben és -szekrécióban részt vevő acináris állomány tumoros inváziója mellett a ductalis rendszer kompressziója a pancreasnedv kijutását gátolva vezethet maldigestióhoz (13). Ráadásul a tumorsejtek fokozott anyagcseréje következtében a katabolikus folyamatok túlsúlya a jellemző. A maldigestio és malabsorptio miatt csökkent tápanyag-hasznosulás, valamint a fokozódó katabolikus folyamatok eredője a tumoros cachexia. Intakt pancreasparenchyma mellett is elégtelen lehet az intraluminalis enzimaktivitás: a *Vater-papilla tumora* a pancreasnedv kifolyási zavara miatt okoz maldigestiót. *Diabetes mellitusban* –

elsősorban az inzulindependens (IDDM) formában – a betegek 20-40%-a krónikus pancreatitis nélkül is a maldigestio jeleit mutatja (14). Ennek oka az, hogy IDDM-ben károsodik az acinus- és a szigetsejtek közötti interakció, csökken az acinussejtek aminosavfelvétele és fehérjeszintézise. Ismeretes az is, hogy inzulin hiányában a kolecisztokinin pancreasra kifejtett trofikus hatása elmarad (15). Kiterjedt *bélbetegségeken* (coeliakia, Crohn-betegség stb.) az étel hatására felszabaduló gastrointestinalis hormonok (például kolecisztokinin, szekretin) mennyisége csökkenhet, ezáltal károsodik a pancreasszekréció humorális mechanizmusa. *Zollinger–Ellison-szindrómás* betegek emésztési zavarához a fokozott savtermelés miatt a belekben létrejövő fokozott lipázinaktiváció vezet. Maldigestiót eredményezhet az is, ha – legtöbbször a *gastrointestinalis traktus műtéteit* (gyomorreszekciók, rövid bél szindróma) követően – az étel és az emésztőenzimek nem egyidejűleg (aszinkron) kerülnek a belekbe.

A pancreasban a fentieknek megfelelően lejátszódó sokrétű patofiziológiai folyamat eredője azonos: a lumenális enzimaktivitás elégtelensége tökéletlen emésztéshez, maldigestióhoz vezet. Kérdés, hogy milyen diagnosztikus lehetőségek állnak rendelkezésünkre az emésztési zavar kimutatására?

## Diagnosztika

A pancreas elégtelen enzimtermelése leggyakrabban krónikus pancreatitis talaján alakul ki.

## 1. TÁBLÁZAT

### *Pancreatogen maldigestióval járó betegségek*

Megnevezés	Patomechanizmus
<i>Parenchyma csökkenése</i>	
Krónikus pancreatitis	a parenchyma kötőszövetes/meszes átalakulása
Műtött pancreas	pancreasreszekció – csökkent működő parenchyma
Cystás fibrosis	CFTR-gén-mutáció, kloridcsatorna működési zavara, cysták
Akut pancreatitis	necrosis, a pancreasvezeték oedémás kompressziója
Pancreastumor	tumoros invázió, ductalis kompresszió
<i>Megtartott parenchyma mellett</i>	
Vater-papilla-tumor	pancreasnedv-kifolyási zavar, obstrukció
Diabetes mellitus	inzulinhiány – szekréciós és trofikus hatás kiesése
Coeliakia, Crohn-betegség	endogén pancreasstimuláció (CCK, szekretin) hiánya
Zollinger–Ellison-szindróma	hyperaciditás, fokozott lipázinaktiválás a bélben
<i>Aszinkronitás (enzim és táplálék)</i>	
Gyomorreszekciók után	aszinkronitás
Rövid bél szindróma	aszinkronitás

CCK: kolecisztokinin-oktapeptid; CFTR: cystás fibrosis transzmembrán regulátor

A krónikus pancreatitis diagnosztizálása a *jellegzetes anamnézis, az etiológiai tényezők* (alkoholfogyasztás, dohányzás!) és a *beteg típusos panaszainak* (fogyás, steatorrhoea, puffadás, hasi fájdalom stb.) felderítésével kezdődik. Perdöntő szerológiai módszer nem áll rendelkezésünkre. A *képalkotó eljárások* rohamos fejlődésének eredményeként a krónikus pancreatitis diagnosztikája elsősorban a betegség morfológiai jeleinek kimutatásán alapszik. A pancreasparenchyma jellegzetes meszesedése és/vagy kötőszövetes átalakulása a hasi ultrahang, endoszkópos ultrahang (EUS), komputertomográfia (CT) vagy mágneses rezonanciás (MR) vizsgálattal ábrázolható. A pancreas vezetékrendszerének eltérései (kaliberingadozás a fővezetéken, tágult mellékágak stb.) az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP) vagy mágneses rezonanciás kolangiopankreatográfia (MRCP) segítségével mutathatók ki (16). Az MRCP a pancreas funkcióját is tükrözheti, mivel a vizsgálat során adott szekretin (a képminőség javításán túl) lehetővé teszi a pancreasnedv-kifolyás dinamikájának és mértékének detektálását (17). A képalkotó vizsgálatok érzékenysége és specificitása igen jó, általában 90% körüli (2. táblázat), így a diagnózis felállítása csak akkor jelent nehézséget, ha a jellegzetes klinikai tünetek mellett nem találunk morfológiai eltérést (18). Ez a betegek 10-15%-ában fordul elő. Ezekben az (általában korai) esetekben a *pancreasfunkciós vizsgálatokat* hívhatjuk segít-

**A krónikus pancreatitis diagnosztikája elsősorban a betegség morfológiai jeleinek kimutatásán alapszik.**

## 2. TÁBLÁZAT

A képkalkotó eljárások diagnosztikus értéke krónikus pancreatitisben (16)

Képkalkotó módszer	Szenzitivitás (%)	Specifititás (%)
Ultrahang	48–90	75–90
Komputertomográfia	56–95	85–90
Endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia	68–93	89–97
Mágneses rezonanciás kolangiopankreatográfia	70–90	85–95
Endoszkópos ultrahang	88–100	90–100

ségül. Kétségtelen, hogy a krónikus pancreatitis korai, még csak mérsékelten csökkent enzimtermeléssel vagy kóros enzimaránnyal (lipáz hiánya!) járó eseteinek kimutatására csak a *direkt funkciós vizsgálatok* (szekretin-CCK-, illetve Lundh-teszt) alkalmasak (18, 19). Ezekkel a vizsgálatokkal a betegek enzimtermelő kapacitását humorális (kolecisztokinin, szekretin) vagy teszt-ételstimulust követően vizsgáljuk, oly módon, hogy a duodenumba szondát juttatunk, majd az ingerlést követően nyert pancreasnedvből közvetlenül határozzuk meg a termelődött enzimek aktivitását (19). A szondás vizsgálatok a beteg számára igen megterhelőek, jelentős laboratóriumi és metodikai szakértelmet igényelnek, ráadásul költségesek, viszont pontos, megbízható vizsgálatok. Hazánkban csak néhány gastroenterológiai centrumban hozzáférhetőek, így az általános betegellátás diagnosztikus algoritmusában nem alkalmazhatóak.

A direkt vizsgálatok közé sorolhatjuk a *székletből történő közvetlen enzimmeghatározást* is, mivel a pancreasenzimek duodenalis enzimkoncentrációja jól korrelál egyes enzimek székletben mérhető értékével. A széklet kimotripszin- és elasztázmeghatározásának érzékenysége ugyan jóval elmarad a szondás vizsgálatokétól (különösen a krónikus pancreatitis korai eseteiben), mégis elterjedtek a klinikai rutinyakorlatban, mivel egyszerű, gyorsan elvégezhető és informatív módszerek (3. táblázat).

Az *indirekt* vagy *szűrővizsgálatok* lényegesen egyszerűbbek, olcsóbbak, mint a szondás vizsgálatok, és jóval kisebb megterhelést jelentenek a betegek számára. A vizsgálatok lényege, hogy a beteg elfogyasztja a vizsgálandó enzim szubsztrátját, majd ennek – általában vizeletből vagy kilégzett levegőből származó – lebontási termékéből következtetünk az illető enzim termelődésének mértékére, végső soron a pancreas működésére (20). Az indirekt vizsgálatok érzékenysége és specifitása általában alacsony, különösen a betegség diagnosztikus szempontból kritikus, korai szakaszában (3. táblázat). Az indirekt tesztek kombinálásával, szükség esetén két-három vizsgálat elvégzésével az érzékenység növelhető mindazon esetekben, amikor pancreasbetegség lehetsége merül fel.

A krónikus pancreatitis gyanúja esetén követett kivizsgálási gyakorlatunk stratégiáját az 1. ábrán tüntetjük fel. Ennek lényege, hogy a jellegzetes anamnesztikus adatokkal (alkoholfogyasztás, dohányzás) és típusos panaszokkal (fogyás, hasi fájdalom, puffadás, steatorrhoea, friss cukorbetegség stb.) jelentkező betegek esetében hasi ultrahang-, esetleg CT-vizsgálatot vég-

## 3. TÁBLÁZAT

Az indirekt és direkt exokrin pancreasfunkciós tesztek jellemzői

Név	Szubsztrát	Enzim	Módszer	Szenzitivitás (%)	Specifititás (%)
<i>Direkt tesztek</i>					
Szekretin-CCK/ cerulein teszt		amiláz, lipáz, tripszin		80–90	97,3
Lundh-teszt		amiláz, lipáz, tripszin		>90	90
Székletkimotripszin	BTEE	kimotripszin	SFM	36	90
Székletelasztáz	(monoklonális antitest)	elasztáz	ELISA	50–93	62–93
<i>Indirekt tesztek</i>					
ATT	cukor-keményítő	amiláz	SFM	82	91
PABA	NBT-PABA	kimotripszin	SFM	85–94	87–88
Lipidolol	lipidolol-ultrafluid	lipáz	titrimetria	65	63
Pancreolauryl	fluoreszein-dilaurát	koleszterol-észteráz	SFM	70–82	70–87
Kilégzési tesztek	C <sup>13</sup> keményítő	amiláz	izotóp	62–93	75–88
	C <sup>13</sup> -C <sup>14</sup> triglicerid	lipáz	izotóp	80–92	81–96
Székletzsír-meghatározás	–	lipáz	titrimetria	45–80	50–70
Székletsteatocrit	–	lipáz	centrifugálás	100(?)	95(?)
Szérumizoamiláz	keményítő	izoamiláz	SFM	48	93
Szérum-IRT	(monoklonális antitest)	tripszin	RIA	33–65	90–95

ATT: amylumtolerancia-teszt; SFM: spektrofotometria; RIA: radioimmunoesszé; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; BTEE: benzoil-L-tirozil-etil-észter; NBT-PABA: N-benzoil-l-tirozil-paraaminobenzoészter; IRT: immunoreaktív tripszin; CCK: kolecisztokinin-oktapeptid

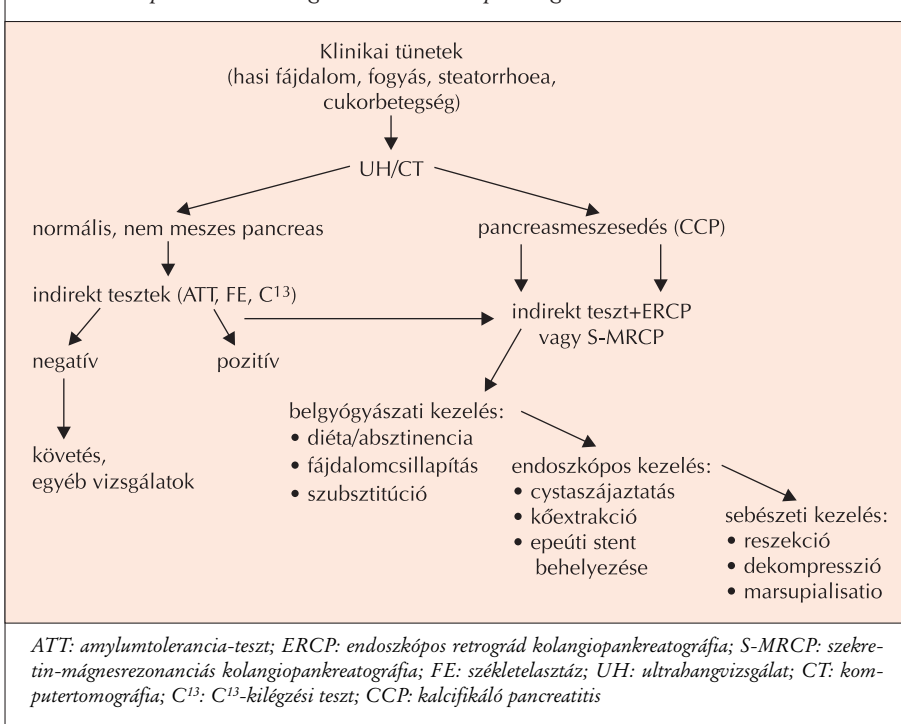
zünk. A krónikus pancreatitisre jellemző parenchymameszesedés esetén a diagnózis (krónikus kalcifikáló pancreatitis) felállítható. Az exokrin funkció kiesése a funkciós tesztekkel (amylumtolerancia-teszt – ATT, lipiodol, széketelasztáz stb.) általában kimutatható. A további terápiás teendők eldöntése a pancreas-vezetékrendszer vizsgálata (ERCP/MRCP) alapján lehetséges.

Amennyiben a pancreas meszesedése a kezdeti képalkotó vizsgálatokkal (ultrahang, CT) nem igazolható, funkciós vizsgálatok kombinálásával igyekszünk bizonyítani a maldigestiót. Gyakran alkalmazzuk a pancreas endokrin funkcióját is tükröző cukor- és keményítőterhelést (ATT), kombinálva a 3. táblázatban feltüntetett tesztekkel. Pozitív esetben a vezetékrendszer ERCP/MRCP vizsgálata segít a terápia megválasztásában. Ha sem a képalkotó, sem pedig a funkcionális vizsgálatok nem utalnak krónikus pancreatitisre, akkor annak fennállása valószínűtlen. Ilyenkor azonban feltétlenül indokolt a beteg követése, illetve más irányú kivizsgálása az alarmírozó kezdeti tünetek/panaszok miatt (1. ábra).

A krónikus pancreatitis mellett a *hasnyálmirigy egyéb betegségeiben* is szükségessé válhat a pancreatogen maldigestio igazolása, elsősorban az enzimpótló kezelés indikációjának felállítása céljából. Az 1. táblázatban feltüntetett betegségekre is vonatkozik, hogy már a betegek panaszai (fogyás, emésztetlen széklet ürítése stb.) utalhatnak rendellenes emésztésre, emellett azonban egy vagy több pancreasfunkciós próba elvégzésével bizonyítható az emésztési zavar. A pancreas műtéti kezelése után – főleg a reszekciós műtéteket követően, annak mértékétől függően átmenetileg vagy akár véglegesen is – kialakulhat maldigestio, ami indirekt és direkt vizsgálatokkal kimutatható. Az akut pancreatitis lezajlását követő hetekben-hónapokban, gyakran a diéta bővítésével párhuzamosan jelentkeznek a puffadással, székürítési zavarokkal járó emésztési panaszok. Ezek többsége átmeneti jellegű, a tüneteket nemritkán dysbacteriosis is súlyosbítja. Az elvégzett széketelasztáz-meghatározás vagy a keményítőkilégzési teszt általában kóros eredményt ad. A cystás fibrosisos betegek esetében a klinikai képet döntően a recidiváló felső légúti gyulladás jellemzi, emellett azonban a pancreaselégtelenség tünetei jelentkeznek az esetek több mint 80%-ában (21). A jellegzetes tünetek, az izzadság magas elektrolitkoncentrációja, a CFTR-gén-mutáció kimutatása mellett a pancreaselégtelenség az említett próbákkal igazolható. A hasnyálmirigy tumoros betegségei esetén nem törekszünk a nyilvánvalóan elégtelen emésztőkapacitás vizsgálatára. Az inzulinhiányban szenvedő cukorbetegekben gyakorta bizonyítható

### 1. ÁBRA

A krónikus pancreatitis diagnosztikus és terápiás algoritmus



elégtelen luminális enzimaktivitás, ez azonban ritkán okoz emésztési panaszokat (22). Az igazolt maldigestióval járó 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők enzimpótló kezelésének klinikai jelentősége részleteiben nem ismert, ennek komplex klinikai vizsgálata még várat magára.

## Az enzimpótló kezelés

A pancreas eredetű maldigestio kezelése során a cél a belekben rendelkezésre álló emésztőenzimek mennyiségének, összetételének és hozzáférhetőségének helyreállítása, pótlása. Az egészséges pancreas a szekréciós választ a táplálék mennyiségének, összetételének, fizikokémiai sajátosságainak megfelelően szabályozza. A jelentős feleslegben termelődő, valamennyi szekréciós enzimet tartalmazó és a táplálék összetételétől függően akár néhány órán keresztül is fennmaradó enzimek felesleg az intestinalis tranzit során komplett emésztést eredményez. Ez a célja a hasnyálmirigyenzim-pótló kezelésnek is, hiszen így érhető el a *terápiás cél*, a maldigestio kínzó tüneteinek csökkentése. A pancreasenzim-pótló kezelés mindazon betegekben indokolt, akikben exokrin pancreaselégtelenség mutatható ki, függetlenül az insufficiencia kiváltó okától. Kétségtelen, hogy a maldigestio kimutatására számos indirekt és direkt módszerrel rendelkezünk, azonban ezek jelentős része csak gastroenterológiai centrumokban hozzáférhető.

A pancreaselégtelenség kezelése során a legfontosabb feladat általában a steatorrhea megszüntetése.

#### 4. TÁBLÁZAT

Magyarországon forgalomban lévő pancreaszim-pótló készítmények

	Szubsztancia (pancreatin)	Amiláz (FIP)	Lipáz (FIP)	Proteáz (FIP)	Gyártó
Digestif Rennie	56 mg	6 000	6 000	280	Bayer
Dipankrin	60 mg	nincs adat	nincs adat	nincs adat	Richter
Kreon 10000	150 mg	8 000	10 000	600	Solvay Pharma
Kreon 25000	300 mg	18 000	25 000	1000	Solvay Pharma
Mezym Forte 10000	125 mg	7 500	10 000	375	Berlin Chemie
Neo-Panpur	125–166 mg	9 000	10 000	500	Egis
Pangrol 25000	387,45 mg	22 500	25 000	1250	Berlin Chemie
Pankreoflat	170 mg	5 500	6 500	400	Solvay Pharma
Panzytrat 25000	274,05–329,875 mg	22 500	25 000	1250	Axcan Pharma

FIP-egység: *Federation International Pharmaceutique-egység*

A napi gyakorlatban az enzimpótlás megkezdésének *indikációját* képezi, ha a pancreasbetegség morfológiai és/vagy funkcionális jeleihez az emésztési zavar tünetei (fogyás, zsírszékelés, hasmenés, meteorismus, puffadás és/vagy hasi fájdalom) társulnak (23).

Ahogy említettük, a pancreatogen maldigestio leggyakrabban krónikus pancreatitis talaján jön létre. Bár az exokrin pancreaselégtelenség kezelése egyaránt magába foglalja a szénhidrátok, fehérjék és zsírok maldigestiójának és malabsorptiójának kezelését, a legfontosabb feladatot általában a *steatorrhoea megszüntetése* jelenti. Kísérletes adatok arra utalnak, hogy a zsíremésztés helyreállításához a prandialis időszakban az étellel kevert lipáznak 40–60 E/ml aktivitást kell elérnie a duodenumban. Más-képpen szólva: étkezésenként legalább 25 000–40 000 E lipáz bevitele szükséges a megfelelő zsíremésztés létrejöttéhez (24). A lipáz korábban részletezett érzékenysége és korai károsodása ellenére, a pancreaszimzimek jelentős fölöslege miatt, a tünetek általában lassan, hosszú évek alatt (alkoholos krónikus pancreatitisben minimum 5–10 év) alakulnak ki. A betegség kezdetén a csökkent intraluminalis lipázaktivitás általában nem okoz tüneteket, és ha nincs a betegnek hasi fájdalma, normálisan képes táplálkozni, általában a fogyás is minimális. Nincs pontos szabály arra vonatkozóan, hogy a betegség melyik stádiumában kell az enzimpótló kezelést megkezdni; általában elfogadott gyakorlat, hogy ha a napi zsírrűrités a 15 g értéket meghaladja, csökken a testsúly és/vagy hasmenés, dyspepsia jelentkezik, a kezelés megkezdése indokolt (24). Klinikai adatok szólnak amellett is, hogy a pancreatogen *fájdalom csökkentésében* – a proteázdependens negatív feed-back reguláció befolyásolása révén – a lumenális enzimtartalom növelésének, tehát a szubsztitúciós kezelésnek fontos szerepe lehet (25).

Az enzimpótló kezelés gyakorlata már több mint 100 éves múltra tekinthet vissza. A jelenleg rendelkezésre álló készítmények többségének hatóanyaga a sertés-pancreasból előállított *pancreatin*. A pancreatinban található lipolitikus enzimek, elsősorban a lipáz, erősen *pH-érzékeny*: 4 alatti értéknél az enzim irreverzibilis módon károsodik (26). Krónikus pancreatitisben ez a pH-érték gyakori a duodenumban a bikarbonátszokréción károsodása miatt, ezért a pancreatint védeni kell a gyomorsav denaturáló hatásától. Erre szolgál az egyes enzimek készítmények enteroszolvens bevonata, és a savrezisztens, pH 5,5 fölötti enzimkioldódást lehetővé tevő mikroszféra-technológia is. Az antacidumok és a savtermelést csökkentő szerek egyidejű adagolása szintén javíthatja a kezelés hatékonyságát (26). A vékonybélbe jutott lipázra leselkedő másik veszély a magukban a készítményekben jelen levő fehérjebontó enzimek *proteolitikus hatása*. A bevitt lipáz gyors inaktivációját a fenti gyógyszer-technológiai eljárások mellett a készítmények optimális enzimösszetételének kialakításával lehetett mérsékelni (27). A savas és proteolitikus lipázdegradáció miatt elkerülhetetlen, hogy a pancreatint jelentős fölöslegben (25 000–40 000 E lipáz/étkezés) adjuk a betegnek. Hasonlóan fontos gyakorlati kérdés, hogy az étkezés közben bevitt pancreatinkészítmény megfelelően keveredjen a gyomortartalommal, majd azzal együtt jusson át a pylorusra és kezdje meg az emésztést. Klinikai vizsgálatok mutattak rá, hogy az *enzimkészítmények* (mikropelletek, mikrogranulátumok, illetve mikrotabletták) *mérete* döntő fontosságú a gyomorürülés szempontjából: a pancreatingranulátumoknak 2 mm-nél kisebbnek kell lenniük, hogy a táplálékkal együtt jussanak ki a gyomorból (23). A hazánkban rendelkezésre álló pancreatinkészítmények többsége megfelel a fenti kívánalmaknak, a készítményeket a 4. táblázatban tüntettük fel.

A maldigestio hatékony kezelése komplex feladat. A panaszoktól, a betegség funkcionális és morfológiai jellemzőitől függően *sebészi* (például drenázműtétek, Wirsungo-jejunostomia stb.) vagy *operatív endoszkópos* beavatkozás (papillotomia, pancreasvezeték-tágítás,

Az antacidumok és a savtermelést csökkentő szerek egyidejű adagolása javíthatja a kezelés hatékonyságát.

Az antacidumok és a savtermelést csökkentő szerek egyidejű adagolása javíthatja a kezelés hatékonyságát.

kőextrakció, pancreasstent-felhelyezés stb.) is eredményezheti az emésztőenzimek kifolyási zavarának megszüntetését és a panaszok csökkenését. A *belgyógyászati* kezelés is sokrétű, a pancreasenzim-pótló kezelés mellett egyéb tényezők is szükségesek a terápiás eredmény eléréséhez. Így lényeges a betegek *diétája* (zsírszegény, kevés rostot tartalmazó, gyakori, kis volumenű, fűszerszegény étrend), az *alkoholfogyasztás tilalma*, a cukoranyagcsere megfelelő beállítása, a hatékony fájdalomcsillapítás. Az enzimpótló *kezelés eredményessége* a klinikai tünetek és panaszok változásával egyszerűen ellenőrizhető: a betegek súlya nő, a napi széklet száma csökken, a hasi fájdalom, meteorismus mérséklődik (28). Számos külföldi és hazai klinikai vizsgálat eredménye áll rendelkezésre a pancreatogen maldigestio enzimpótló kezeléséről. Így a krónikus pancreatitis betegek terápiájában (29, 30), a hasnyálmirigy-betegségek műtéti kezelését követően (31) és a cystás fibrosisban szenvedőknél (32) is elérhető volt a panaszok jelentős csökkenése. A legfontosabb eredmény – és ez nemzetközileg standardizált kérdőívek felhasználásával egyértelműen bizonyítható –, hogy a kezelés szignifikánsan javítja a betegek életminőségét (33).

Amennyiben az enzimpótló kezelés nem csökkenti a panaszokat, a pancreatintartalmú gyógyszerek dózisa növelhető. A magas enzimtartalmú készítményekből étkezésként akár két-három kapszula is adható napi három-öt alkalommal. A pancreatinkészítmények lényeges *mellékhatását* nem észlelték. Ritkán székrekedés, hyperuricosuria, esetleg egyéni érzékenység jelentkezhet (34). Ha a maldigestio tünetei ennek ellenére sem csökkennek, a beteg együttműködésének hiánya (diétahibák, gyógyszeresedés!), a nem megfelelő diagnózis (nem pancreatogen steatorrhoea: sprue, giardia-

sis, baktériumtúlnövekedés stb.), társuló epebetegségek, kezeletlen hyperaciditás lehetősége merülhet fel. Időnként – az egyéni tolerancia pontosan nem meghatározható különbözősége miatt – az egyes készítmények cserélése válhat szükségessé.

Jelenleg is folynak kutatások az enzimpótló kezelés hatékonyságának további fejlesztésére. A maldigestio kezelésében kedvező eredményeket értek el, ha a pancreatinkészítményben csökkentették a proteázaktivitást: az enzimarány optimalizálásával javítható volt a lipázműködés a vékonybelekben, ezáltal csökkent a zsírszéklet mértéke (27). A savas és proteolitikus degradációnak ellenálló bakteriális és gomba eredetű lipázok előállítása szintén a lipázhatás fokozását szolgálja (34). Várható, hogy a fejlesztés alatt álló készítmények az évek óta folyó kísérletes és klinikai vizsgálatok eredményeként a közeljövőben a klinikai gyakorlat részévé válhatnak.

## Összegzés

A pancreas számos megbetegedése vezethet elégtelen emésztőenzim-termeléshez és -elválasztáshoz, következményes emésztési zavarokhoz. A krónikus pancreatitis, mint a pancreatogen maldigestio leggyakoribb oka, morfológiai és funkcionális vizsgálómódszerekkel diagnosztizálható. Emellett a hasnyálmirigy gyulladásos és tumoros betegségei, a cukorbetegség és a cystás fibrosis egyaránt járhatnak emésztési zavarokkal. A rendelkezésre álló korszerű, magas enzimtartalmú pancreatinkészítményekkel a maldigestio tünetei méréselkelhetők vagy megszüntethetők, jelentősen javítva ezzel a betegek életminőségét.

## IRODALOM

- Gockel M. Über Erfolge mit „Pankreon“, einem neuen, gegen Magensaft Widerstandsfähigen Pankreaspräparat: Centralblatt für Stoffwechsel und Verdauungskrankheiten 1900;11:251-6.
- Worning H. Incidence and prevalence of chronic pancreatitis. In: Beger HG, Büchler MW, Ditschuneit H (editors). Chronic pancreatitis. Berlin: Springer-Verlag; 1990. p. 8-15.
- DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHJ. Relations between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N Engl J Med 1973;288:813-5.
- Chey WY. Hormonal control of pancreatic exocrine secretion. In: Go VLW, Gardner JD, Brooks FP, Lebenthal E, DiMagno EP, Scheele GA (editors). The exocrine pancreas. New York: Raven Press; 1986. p. 301-15.
- Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120:682-707.
- Apte MV, Phillips PA, Fahmy RG, Darby SJ, Rodgers SC, McCaughan GW, et al. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. Gastroenterology 2000;118:780-94.
- Talukdar R, Saikia N, Singal DK, Tandon R. Chronic pancreatitis: Evolving paradigms. Pancreatology 2006;6:440-49.
- Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria and future problems. J Gastroenterol 2003;38: 315-26.
- Arendt T, Fölsch ER. Treatment of pancreatic exocrine dysfunction. In: Büchler MW, Friess H, Uhl W, Mallertheiner P (editors). Chronic pancreatitis. Oxford: Blackwell Science; 2002. p. 395-402.
- Kovács A, Takács T. A humán lipolitikus enzimek és jelentőségük a pancreas betegségek diagnosztikájában. Orvosképzés 1993;68: 169-76.
- FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. J Pediatrics 1993;122:1-9.
- Bozkurt T, Maroske D, Adler G. Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. Hepatogastroenterol 1995; 42:55-8.
- Perez MM, Newcomer AD, Moertel CG, Go VLW, DiMagno EP. Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer. Cancer 1983;52:346-52.
- Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. Pancreatology 2003;3:395-402.
- Hegyi P, Rakonczay Z, Sári R, Czákó L, Farkas N, Góg C, et al. Insulin is necessary for the hypertrophic effect of cholecystokinin-octapeptide following acute necrotizing experimental pancreatitis. World J Gastroenterol 2004;10:2275-7.

16. Freeney PC. Radiology. In: Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW (editors). The pancreas. Oxford: Blackwell Science; 1998. p. 728-40.
17. Czákó L, Endes J, Takács T, Boda K, Lonovics J. Evaluation of pancreatic exocrine function by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *Pancreas* 2001;23:323-8.
18. Lankish PG, Seidensticker F, Otto J. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996;12:149-52.
19. Pap Á, Berger Z, Varró V. Összehasonlító vizsgálatok secretin-, pancreozymin- és Lundh-próbával. *Orv Hetil* 1981;122:877-9.
20. Amman RW, Bühler H, Pei P. Comparative diagnostic accuracy of four tubeless pancreatic function tests in chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:997-1002.
21. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002;123:1857-64.
22. Nunes AC, Pontes JM, Rosa A, Gomes L, Carvalheiro M, Freitas D. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2672-5.
23. Lankisch PG. Enzyme treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Digestion* 1993;54(Suppl2):21-9.
24. Layer P, Holtmann G. Pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1994;15:1-11.
25. Ihse I, Andersson R, Axelson J. Pancreatic pain: Is there a medical alternative to surgery? *Digestion* 1993;54(Suppl2):30-34.
26. Graham DY. Pancreatic enzyme replacement: the effect of antacids or cimetidine. *Dig Dis Sci* 1982;27:485-90.
27. Layer P, Ohe M, Gröger G, Dicke D, Goebell H. Luminal availability and digestive efficacy of substituted enzymes in pancreatic insufficiency. *Pancreas* 1992;7:745-52.
28. Pap Á, Korom M, Marosi E, Varró V. A sikeres pancreas-enzimpótlás kezelés feltételei. *Orv Hetil* 1990;131:241-4.
29. Takács T, Tiszai A, Lonovics J. Az enzimpótlás hatásának vizsgálata krónikus pancreatitis betegekben. *Orv Hetil* 1996;137:1033-36.
30. Beró T, Jávora T. Neopanpur és Kreon összehasonlító klinikai vizsgálata. *Orv Hetil* 1994;135:7-14.
31. Farkas G, Takács T, Baradnay G, Szász Z. Pancreatinkelés hatása a pancreasfunkcióra hasnyálmirigyműtétek utáni posztoperatív periódusban. *Orv Hetil* 1999;140:2751-4.
32. Walters MP, Littlewood JM. Pancreatin preparations used in the treatment of cystic fibrosis – lipase content and in vitro release. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:433-40.
33. Czákó L, Takács T, Hegyi P, Prónai L, Tulassay Z, Lakner L, et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 2003;17:597-603.
34. Zentler Munro PL, Assoufi BA, Balasubramanian K, Cornell S, Benoliel D, Northfield TC, et al. Therapeutic potential and clinical efficacy of acid-resistant fungal lipase in the treatment of pancreatic steatorrhea due to cystic fibrosis. *Pancreas* 1992;7:311-9.



HÍR

## PARADIGMAVÁLTÁS A FEJ-NYAKI DAGANATOK KEZELÉSÉBEN

Multidiszciplináris kurzus fül-orr-gégész, fej-nyak sebész, szájsebész, onkológus, patológus, citopatológus, sugárterápiás, radiológus szakorvosok és szakvizsgára készülők részére

*Helyszín:* Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7/9.

*Időpont:* 2007. április 6. (péntek)

*Előzetes program:*

9.00: Megnyitó – dr. Kásler Miklós

9.15–9.50: A fej-nyak daganatok kezelésének története és a szemléletváltás szempontjai – dr. Remenár Éva

9.50–10.25: A képalkotó vizsgálómódszerek hagyományos szerepe és megújult lehetőségei. Diagnosztikus algoritmusok – dr. Gődény Mária,

10.25–10.45: A metabolikus képalkotás (PET-CT) lehetőségei – dr. Borbély Katalin

11.05–11.30: A citológus szerepe, nehézségei a nyaki terimék differenciáldiagnosztikájában – dr. Schneider Tamás, dr. Mágori Anikó

11.30–12.10: A szövettani vizsgálatok prognózist meghatározó lehetőségei, molekuláris patológia, DNS alapú diagnózis – dr. Tóth Erika, dr. Szentirmay Zoltán

12.10–12.30: Intenzitásmódulált radioterápia (IMRT) – dr. Lövey József

12.30–12.50: Multimodális kezelések – alternatív frakcionálási sémák – dr. Takácsi Nagy Zoltán

12.50–13.20: Kemoterápia a komplex terápiában – dr. Hitre Erika

14.00–16.15: Multidiszciplináris értékelés. Esetelemzések:

Primer sebészi terápia és adjuváns kezelés alkalmazása – dr. Boér András, dr. Iványi Emőke, dr. Csáki Gábor, dr. Horváth Katalin, dr. Petri Klára, dr. Manninger Sándor, dr. Mágori Anikó, dr. Tóth Erika

Primeren nem sebészi kezelés és salvage sebészi megoldások alkalmazásával – dr. Fülöp Miklós, dr. Koltai Pál, dr. Koltai László, dr. Böcs Katalin, dr. Andi Judit, dr. Schneider Ferenc, dr. Tóth Erika, dr. Takácsi Nagy Zoltán, dr. Hitre Erika

Cspadás esetek, nem várt sikerek és sikertelenség – dr. Remenár Éva, dr. Gődény Mária, dr. Hitre Erika, dr. Lövey József, dr. Tóth Erika

*Tesztvizsga*

*Szervezők:* Országos Onkológiai Intézet, Radio-diagnosztikai és Fej-Nyak Sebészeti Osztály

*Jelentkezés:* Kóközi Katalin, e-mail: garami@oncol.hu, telefon: 06 (1) 224 8751, fax: 06 (1) 224 8741