

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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



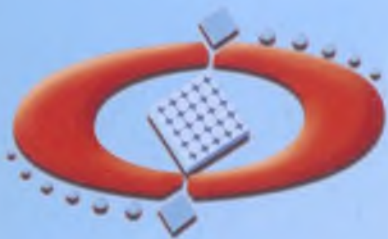
Az irritabilis bél szindróma jellemzői Római III Kritériumok¹

Visszatérő hasi fájdalom vagy diszkomfort érzés,
mely havonta legalább 3 nap során jelen van,
melyhez az alábbiak közül legalább
2 további tünet csatlakozik:

- A székürítés után a panaszok csökkennek.
- A székletszám változik.
- A széklet formája változik.

A tüneti értékelés további követelményei:

- A panaszok legalább 6 hónapja elkezdődtek, s az utolsó 3 hónapban egyértelműen jelen vannak.



Dicetel[®]

... és panaszja megoldódik

[®]
D
i
c
e
t
e
l[®]

Rövidített alkalmazási előírás

Dicetel 50 mg filmtabletta: 50 mg pinaverin-bromid filmtablettánként.

Terápiás javallatok: Funkcionális bélbetegségekkel (pl. IBS) kapcsolatos fájdalom, tranzitzavarok és dyscomfortérzés tüneti kezelése; epéuti funkcionális rendellenességek okozta fájdalmak tüneti kezelése; irrigoscopiához való előkészítés. **Adagolás és alkalmazás:** Felnőttek részére: szokásos napi adag 3-4 szer 1 filmtabletta. Egyes esetekben ez az adag napi 6 filmtablettára emelhető. Irrigoscopiához való előkészítésnél az adag napi 4 filmtabletta a vizsgálatot megelőző három napon. A filmtablettákat egészben, szétrágás vagy szopogatás nélkül, étkezés közben kell bevenni egy pohár vízzel. Kerülni kell a gyógyszer bevitelét közvetlenül lefekvés vagy az éjszakai elalvás előtt. **Ellenjavallatok:** A készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. A készítményt általában nem szabad terhesség alatt alkalmazni. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések:** Laktóz-intoleranciában figyelembe kell venni, hogy a készítmény 18,15 mg laktózt is tartalmaz filmtablettánként. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** Nem ismeretesek. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Ritkán enyhe gastrointestinális zavarokat, egyes esetekben allergiás jellegű bőrtüneteket figyeltek meg. **Túladagolás:** 1,2 g-ig terjedő túladagolás tünetei diarrhoea és/vagy flatulencia voltak. Specifikus antidotuma nincs, tüneti kezelést lehet alkalmazni. **Megjegyzés:** (egy kereszt) Osztályozás: II csoport Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). **A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA:** 2007. március 7. Ár: Dicetel 50mg, 50x, term.ár: 1054 Ft, fogy.ár: 1446 Ft, tám: 362 Ft, tér.dj: 1084 Ft (Gyógyszertörzs 2009. 06.01) Az aktuális ár megtekinthető a www.oeg.hu/honlapon

Irodalom:

1. Irritable Bowel Syndrome.

In Rome III. The functional gastrointestinal disorders (pp. 490-509.)
D.A. Drossman, E. Corazziari, M. Delvaux, R. Spiller, N.J. Talley,
W.G. Thompson, W.E. Whitehead.
Degnon Associates, Inc., McLean, Virginia, 2006.

Folytatása következik...

Bővebb információért, kérjük, szíveskedjék társaságunkhoz fordulni!

1013 Budapest, Pauer u. 11. II. em.
Telefon: 309-5500
Fax: 309-5501

www.solvaypharma.hu
e-mail: info.pharmahungary@solvay.com



**SOLVAY
PHARMA Kft.**

a Passion for Progress[®]

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- DR. OLÁH ZSOLT 241 HEPARIN INDUKÁLTA THROMBOCYTOPENIA
DR. BODA ZOLTÁN
- DR. RÁZSÓ KATALIN 247 A FELÜLETES VÉNÁK THROMBOSISA –
DR. BODA ZOLTÁN THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIALIS
- DR. JUHÁSZ MÁRK 255 A PROTONPUMPAGÁTLÓK ÉS A CLOPIDOGREL
DR. TULASSAY ZSOLT KÖZÖTTI INTERAKCIÓRÓL
- DR. PUSZTAI PÉTER 259 A METFORMIN MÁSIK ARCA:
DR. SOMOGYI ANIKÓ ALKALMAZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI A
DR. TULASSAY ZSOLT CUKORBETEGSÉGEN KÍVÜL
- DR. KEMPLER PÉTER 267 METFORMINNAL NEM MEGFELELŐEN
BEÁLLÍTOTT 2-ES TÍPUSÚ DIABETESESEK BEN
ALKALMAZOTT VILDAGLIPTIN- ÉS
GLIMEPIRIDKEZELÉS HATÉKONYSÁGA ÉS
BIZTONSÁGOSSÁGA
- VALCZ GÁBOR 272 AZ ÖSSEJTEK JELLEMZÉSE, MOZGÁSA
DR. SIPOS FERENC ÉS TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI A HUMÁN
DR. KRENÁCS TIBOR VASTAGBÉL BEN
SPISÁK SÁNDOR
DR. TÓTH KINGA
DR. MOLNÁR BÉLA
DR. TULASSAY ZSOLT

ESETTANULMÁNY

- DR. JUHÁSZ ESZTER 279 A CHIARI-HÁLÓZAT FONTOSSÁGA AZ
DANIELLA ECHOKARDIOGRÁFIÁBAN
DR. TULASSAY ZSOLT

ORVOSTÖRTÉNET

- DR. SÜLE TAMÁS 284 CSONTVÁRY EMLÉKEZETE ÉRMEKEN

A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

- RÁNKI JÚLIA 290 ÍZEK, VIZEK ÉS SZÍNHÁZ

		A GASZTROENTEROLÓGIAI SZAKMAI KOLLÉGIUM IRÁNYELVEI
GASZTROENTEROLÓGIAI SZAKMAI KOLLÉGIUM	293	A FELNŐTTKORI GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK ANTI-TNF-ALFA KEZELÉSÉRŐL
		FIATAL GASZTROENTEROLÓGUSOK FÓRUMA
FIGAMU VEZETŐSÉGE	301	BESZÁMOLÓ A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG FIATAL GASZTROENTEROLÓGUSOK MUNKACSOPORTJÁNAK IV. KONFERENCIÁJÁRÓL
	302	ELŐADÁS-ÖSSZEFOGLALÓK
	326	NÉVMUTATÓ
		KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ
DR. IVÁNYI JÁNOS	327	A DÉL-MAGYARORSZÁGI BELGYÓGYÁSZ DECENTRUM ELSŐ 40 ÉVE (1969–2009)
		KÖNYVISMERTETÉS
SZÉLL KÁLMÁN	331	GAÁL CSABA: ANEKDOTÁK, ADOMÁK, ÉRDEKESSEGEK



HOTEL FAGUS
SOPRON

KONFERENCIA ÉS WELLNESS HOTEL

Pihenés, pihenés, pihenés...








5 éjszaka: 59 900 Ft/fő	10 éjszaka: 99 900 Ft/fő
7 éjszaka: 79 900 Ft/fő	14 éjszaka: 129 900 Ft/fő

- bőséges büféreggeli • félpanziós vacsora
- a szálloda wellness centrumának ingyenes használata (úszómedence, gyermekmedence, pezsgőfürdő, finn szauna, gőzfürdő, sóbarlang, fitneszterem) • holttengeri iszappakolás • 30 perc infrasauna
- vitalizáló bioptron kezelés 2 x 10 perc • 25 perces aromaolajos testmasszázs

Ajándék látogatás a világhírű Harrer csokoládé manufaktúrába!

Hivatkozási kód: MBA 09 Érvényes: 2009. december 20-ig!

Az árak nem tartalmazzák az idegenforgalmi adót, melyet 18-70 év közötti Vendégeinknek kell fizetni, 340 Ft/fő/éj.



9400 Sopron, Ojtózi fasor 3. | Tel.: +36 99 515 000 | E-mail: reservation@hotelfagus.hu | www.hotelfagus.hu

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Juhász Eszter Daniella

2004-ben cum laude minősítéssel végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Rezidenseiben meghatározó szerepet játszott a Szent János Kórház Diabetológiai Osztályán, a SE Kardiológiai Centrumában, illetve a Gottsegen György Kardiológiai Intézetben eltöltött időszak; ez utóbbi intézetben kezdte meg echokardiográfiás tanulmányait. 2006 októbere óta a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájának belgyógyász-szakorvosjelöltje.

Dr. Juhász Márk

1996-ban szerzett orvosi diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán. Végzése óta a SE II. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik. Belgyógyászat szakvizsgát 2001-ben, gasztroenterológia szakvizsgát 2003-ban szerzett. PhD-fokozatát 2004-ben nyerte el, értekezése a gyomorrák és a hasnyálmirigyák potenciális protoonkogénjeinek és tumorszuppresszor génjeinek vizsgálatait tárgyalja. Fő klinikai érdeklődési területe a coeliakia, az irritábilis bél szindróma és a protonpumpagátlók klinikai vonatkozásai, e témákban publikálta legtöbb közleményét, könyvfejezetét, illetve tartja előadásait a magyar és idegen nyelvű graduális és posztgraduális képzésben. A Fialat Gasztroenterológusok Munkacsoportja (FIGAMU) alapítója, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) Vezetőségének tagja 2006 óta.

Dr. Kempler Péter

Egyetemi tanár, az MTA doktora, 1979 óta a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa. Belgyógyász, diabetológus és hipertónológus szakképesítése van, klinikai érdeklődési területe a diabetes mellitus, kutatási területe a neuropathia. Számos tudományos társaság és nemzetközi munkacsoport tagja, a Magyar Diabetes Társaság (MDT) és az Európai Diabetes Társaság Neuropathia Munkacsoportja (NEURODIAB) vezetőségi tagja, az MDT összekötője az International Diabetes Federation (IDF) felé. Egyéb elismerések mellett elnyerte az MDT Magyar Imre- és Hetényi Géza-díját, és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Rolf Madaus- és Magyar Imre-díját. Két alkalommal részesült a Semmelweis Egyetem Kiváló Tudományos Nevelője kitüntetésben, 2007-ben Mestertanár Aranyérmét kapott.

Dr. Oláh Zsolt

1998-ban summa cum laude minősítéssel végzett a Debreceni Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1998–2003 között a Kenézy Gyula Kórház Sürgősségi Betegellátó és III. Belosztályán dolgozott. 2003-ban szerzett belgyógyászati szakképesítést. 2003 óta a Debreceni Egyetemen, a II. Belgyógyászati Klinika Haemostasis Tanszékén dolgozik egyetemi tanársegédként. 2006 óta levelező PhD-hallgató, az örökletes és szerzett thrombophiliákat kutatja, fő érdeklődési területe a thrombophiliás terhesek és a heparin indukálta thrombocytopenia.

Dr. Pusztai Péter

1984-ben végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán. Ezt követően az egyetem II. sz. Kórbonctani és Kórszövet-tani Intézetében kezdett dolgozni, majd 1989-től a II. sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa. 1988-ban kórbonctan és kórszövettanból, 1993-ban belgyógyászatból, 1996-ban endokrinológiából szerzett szakvizsgát. Fő érdeklődési területe a diabetes mellitus és a hormonális rendszerek kapcsolata.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

Dr. Lehoczky Dezső

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke / Chief of the
Editorial Board: **Dr. Tulassay Zsolt**

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. de Châtel Rudolf

Dr. Herszényi László

Dr. Karádi István

Dr. Rác Károly

Dr. Romics László

Dr. Sonkodi Sándor

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szemere Pál

Dr. Tenczer József

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

Dr. Jakó János

Dr. Süle Tamás

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.

1146 Budapest, Hermina út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Gutti Péter

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető

a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek

4200 Ft, közületeknek 6825 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az

előfizetés beérkezéséig postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2009. Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti. A megjelent anyagok – vagy egy részének bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelenítéséhez az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

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

Dr. Rázsó Katalin

1993-ban szerzett diplomát a Debreceni Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1993-tól a DOTE II. sz. Belgyógyászati Klinikájának, majd 2001-től a DEOEC II. Belgyógyászati Klinikája Haemostasis Tan-székének munkatársa. 2000-ben belgyógyász, 2006-ban kardiológus szakvizsgát tett. Első szerzőként vagy társszer-zőként megjelent publikációinak száma öt.

Dr. Valcz Gábor

2006-ban végzett a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Karának alkalmazott zoológus szakán. 2007-től a Semmelweis Egyetem PhD-hallgatója. A II. Belgyógyászati Klinika Sejtanalitika Laboratóriumának munkatársa. Fő érdeklődési területe: a csontvelői eredetű őssejtek feladata a regenerációs folyamatokban, valamint a tumor-képződésben.

Tisztelettel meghívjuk Önt a Magyar Sebkezelő Társaság XII. Kongresszusára.

Helye és ideje: Budapest, 2009. október 29–30.

A Szervezőbizottság vezetői: Prof. Dr. Hunyadi János, Dr. Sugár István

Fő témák:

1. Dr. Baksa József emlékére: Égéskezelés az alapellátásban (moderátor: Dr. Juhász István, Dr. Mészáros Gábor)
2. A sebgyógyítás elmélete és gyakorlata. A gyakorlati oktatás menedzselése (moderátor: Salczerné Dr. Hok Mária, Prof. Dr. Hunyadi János)
3. Új technikák és kötőanyagok a sebkezelésben (moderátor: Hanga Péter, Győri András)
4. Varia (moderátor: Prof. Dr. Kalabay László, Dr. Molnár László)

Bővebb információ a technikai szervezőtől kérhető (É+L Kft., 1364 Budapest 4, Pf. 354, Tel./Fax: 313-2027, E-mail: el.kft@chello.hu), illetve a <http://www.euuzlet.hu/mskt/kongresszus> elérésű oldalon található.

A Magyar Szenológiai Társaság Kongresszusa

Balatonfüred, Flamingó Wellness Hotel

2009. október 9–10.

Fontos határidők

Abstractleadási határidő: 2009. szeptember 9.

Kedvezményes részvételi díj fizetésének határideje: 2009. szeptember 9.

Tudományos Szervező: Dr. Nagykálnai Tamás, e-mail: nagykalnai.tamas@t-online.hu

Kongresszusi szervezőiroda: K&M Congress Kft., e-mail: info@kmcongress.com

A kongresszus honlapja: www.kmcongress.com/szenologus2009.php

HEPARIN INDUKÁLTA THROMBOCYTOPENIA

Dr. Oláh Zsolt, Dr. Boda Zoltán

Debreceni Egyetem OEC, Belgyógyászati Intézet, II. Belgyógyászati Klinika, Haemostasis Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: A széles körben alkalmazott heparinkészítmények ritka, de egyik legveszedelmesebb szövődménye a heparin indukálta thrombocytopenia thrombosisal (HITT) vagy anélkül (HIT). A HIT a leggyakoribb gyógyszer indukálta immunthrombocytopenia, melyhez paradox módon vénás és/vagy artériás thromboemboliák társulnak. Az elmúlt 30 évben a HIT-tel kapcsolatos ismeretanyag rohamosan nőtt. A HIT hátterében heparinkezelés mellett kialakuló, thrombocytaaktivációt és ezáltal thrombocytaaggregációt, fokozott trombinképződést kiváltó IgG antitestek termelődése áll, mely így prothromboticus állapotot eredményez. A diagnózis elsősorban a jellegzetes klinikai kép és laboratóriumi vizsgálatok alapján állítható fel. A HIT(T) kezelésének alapvető eleme a heparint helyettesítő alternatív antikoaguláns készítmények alkalmazása, majd orális antikoaguláns beállítása. A HIT a kumarin indukálta microthrombosisok fokozott veszélyével jár, mely elsősorban a thromboticus végtag akrális részeit érinti (vénás végtagi gangraena). Ezért kumarinkészítmény beállítása ellenjavallt a HIT akut, még thrombocytopeniával járó fázisában. A szerzők célja a kórképpel kapcsolatos, naprakész ismeretek összefoglalása, különös tekintettel a patomechanizmusra, a diagnosztikára és a kezelésre.

Kulcsszavak: heparin, thrombocytopenia, thrombosis

Oláh Zs, Boda Z: HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA

SUMMARY: Heparin-induced thrombocytopenia with (HITT) or without thrombosis (HIT) is a rare and one of the most severe complications of the widely used heparin therapy. However, HIT is the most frequent drug-induced immune thrombocytopenia associated with paradoxical venous and/or arterial thrombosis. Our understanding of HIT has evolved dramatically over the past 30 years. HIT is caused by heparin-dependent, platelet activating IgG antibodies that increase platelet aggregation and thrombin generation, producing a prothrombotic phenotype. Diagnosis of HIT(T) is based on clinical features and reliable laboratory tests (immunoassays and platelet activation tests). Therapeutic dose anticoagulation by a non-heparin, alternative anticoagulant such as a direct thrombin inhibitor or danaparoid followed by a vitamin K antagonist for long term treatment is required. HIT is a risk factor for coumarin-induced microthrombosis, particularly affecting acral regions of limbs with deep vein thrombosis (venous limb gangrene). Coumarins (e.g., warfarin) are therefore contraindicated during the acute (thrombocytopenic) phase of HIT. The aim of this paper is to give an up-to-date review of HIT with a particular focus on the pathomechanism, diagnosis and treatment.

Key words: heparin, thrombocytopenia, thrombosis

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 241–246.

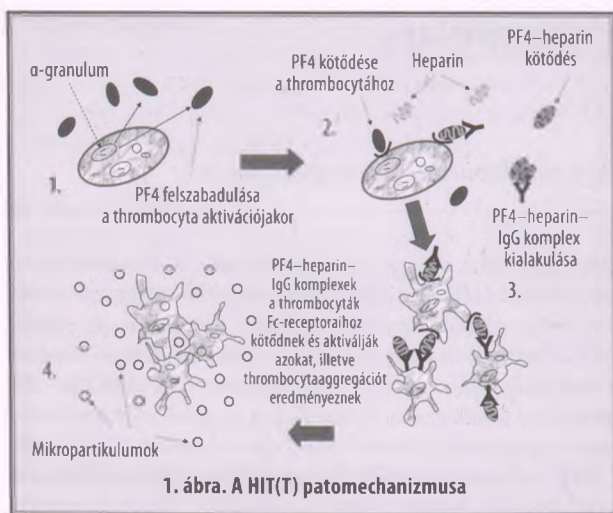
A heparint közel egy évszázada fedezték fel, majd a múlt század harmincas éveinek végén kezdték alkalmazni vénás thromboemboliák kezelésére és megelőzésére. Elsőként 1958-ban Weismann és Tobin számolt be a heparinkezeléshez paradox módon társuló artériás, később vénás thrombosisokról, majd 1973-ban Rhodes és mtsai véltek összefüggést felfedezni az említett klinikai kép és a társuló thrombocytopenia között.^{18,27} A témában meglehetősen korán, már 1978-ban, majd később is megjelent hazai összefoglaló.^{17,21} A heparin indukálta thrombocytopenia (thrombosisal – HITT, vagy anélkül – HIT) a heparinkezelés viszonylag ritka, de – a vérzéssel együtt – legveszedelmesebb szövődménye. Az elmúlt 30 évben a HIT-tel kapcsolatos ismeretanyag rohamosan nőtt és jelenleg is folyamatosan gyarapszik, miközben talán még min-

dig nincs kellő módon jelen az orvosi köztudatban, és nem fordítunk elegendő figyelmet erre a kórképre.

A HIT előfordulása konvencionális heparin (UFH) alkalmazása mellett 1–3%, kis molekulatömegű heparinok (LMWH) esetében kb. 0,2%.^{13,14} Jelentős különbségek észlelhetők azonban a prevalenciát illetően attól függően is, hogy sebészeti vagy belgyógyászati betegcsoportban történik-e alkalmazásuk.^{14,23}

A HIT patogenezeise

A heparin indukálta thrombocytopenia immunmechanizmus révén, a heparin-PF4 komplex ellen termelődött autoantitestek által jön létre^{1,10,17} (1. ábra). A thrombocyta faktor 4 (platelet factor 4 vagy PF4) thrombocytaszpecifikus kemokin, mely az alfa-granu-



lumokban tárolódik, és nagy affinitással köti a heparint. Thrombocytáaktiváció során jelentős mennyiségű PF4 kerül a keringésbe (1. ábra/1). A heparin kötődése a PF4-hez konformációváltozást idéz elő, amelynek hatására addig rejtett epitópok válnak szabadná. Ezen epitópok ellen – egyéb, csak részben ismert feltételek teljesülése esetén – autoantitestek termelődhetnek, ezáltal a keringésben heparin-PF4-IgG immunkomplexek képződnek (1. ábra/2.). Az így keletkezett immunkomplexek az immunoglobulin Fc részével a thrombocyták Fc-receptoraihoz kapcsolódnak, és ezen receptorok között keresztötéseket létrehozva a thrombocyták aktivációját idézik elő, mely során újabb PF4 kerül a keringésbe. A thrombocyták felszínén található heparin-PF4 komplexhez szintén kapcsolódhat immunoglobulin a Fab részen keresztül. Az IgG szabadon maradt Fc részével egy szomszédos thrombocytá Fc-receptorához képes kötődni, és ez által aktiválni azt, másrészt a folyamat révén thrombocytáaggregátumok képződnek. A thrombocytáaktiváció során a vérlemezkékből mikropartikulumok szabadulnak fel, melyek foszfolipidekkel telített felszíne ideális hely többek között az aktivált X faktor által katalizált protrombin-trombin konverzióhoz is (1. ábra/4.). Az immunkomplexszel fedett vérlemezkéket a RES sejtjei kivonják a keringésből, melynek a consumptióval együtt thrombocytopenia lesz a következménye. A heparin-PF4-IgG immunkomplexek képesek fokozni a szöveti faktor (TF) szintézisét és expresszióját is az endothelsejtek és a monocyták által. A fenti folyamatok eredményeként a HIT – a thrombocytopenia és a heparin alkalmazása ellenére – artériás és vénás thrombosisok fokozott veszélyével jár együtt.

A patomechanizmus egyik kulsckérdése, hogy egyesekben miért termelődik a keringésben – heparinkezelés kapcsán – normálisan is jelen lévő PF4-heparin komplex ellen autoantitest, míg másokban ez miért hiányzik.

Ebből a szempontból fontos a heparinmolekula mérete. Minél nagyobb ugyanis a PF4-hez kötődő

heparinmolekula, a komplex annál immunogénebb. Ezzel magyarázzák azt a tényt, hogy a konvencionális heparin esetében észlelik a legnagyobb arányban HIT megjelenését, míg LMWH-nál ez az arány lényegesen kisebb, a pentaszacharid (fondaparinux) esetében pedig úgy tűnik, HIT kialakulásával a gyakorlatban csak rendkívül ritkán kell számolnunk.⁴

Vizsgálták a folyamatban szerepet játszó Fc-receptor és a PF4-molekula polimorfizmusa, illetve a HIT előfordulása közötti kapcsolatot, egyértelmű összefüggést azonban eddig nem tudtak igazolni.

A PF4-heparin komplexek mérete széles határok között változik. A leginkább immunogén komplexek abban az esetben képződnek, ha a keringésben a PF4 van túlsúlyban a relatíve kis mennyiségű heparinhoz képest. Ez magyarázatot ad arra a megfigyelésre, miszerint a profilaktikus dózisban alkalmazott heparin esetében képződik a leggyakrabban antitest a PF4-heparin komplex ellen. A patomechanizmusban azonban a döntő szerepet az ultranagy (>670 kDa) komplexek játsszák, melyek a legnagyobb affinitással kötődnek az említett antitestekhez és a thrombocyták aktiválása szempontjából is sokkal aktívabbnak bizonyultak, mint kisebb méretű társaik. Ultranagy méretű komplexek azonban csak akkor képződhetnek, ha a PF4 és a heparin aránya 1:1-hez közeli, egyéb körülmények között a kevésbé ártalmas kis komplexek kerülnek túlsúlyba.^{1,16}

Azt is megfigyelték, hogy sebészeti betegcsoportban (elsősorban szívsebészet és ortopédia) sokkal nagyobb arányban képződnek az említett autoantitestek, illetve a gyulladásoz alapbetegség is kedvez a HIT létrejöttének.²³ Magyarázatként a thrombocytákat aktiváló egyéb hatások társulását és túlsúlyba kerülését említik műtétek, gyulladások kapcsán. Ezzel szemben terhességgel összefüggésben alig észlelik HIT kialakulását, valószínűleg a társuló immunmoduláció miatt.

Újabb megfigyelések alapján a női nem is fokozott kockázatot jelent HIT tekintetében, különösen sebészeti betegcsoportban és UFH alkalmazása mellett.²⁶

A HIT diagnosztikája

A heparin indukálta thrombocytopenia klinikuma

A heparin indukálta thrombocytopenia definíciója a nemzetközi irodalomban általában a következő: heparinkészítmény alkalmazása mellett kialakuló relatív thrombocytopenia, és laboratóriumi – általában ELISA teszttel – kimutatható IgG típusú autoantitest a PF4-heparin komplex ellen. Thrombocytopenia alatt a thrombocytaszám 100 G/l alá történő, de legalább 30%-os esését, vagy – az aktuális thrombocytaszámától függetlenül – a kiindulási értékhez képest 50%-os csökkenését értjük. Nem feltétlenül abszolút thrombocytopeniáról van tehát szó, normális vérlemezkészám esetén is fennállhat HIT.

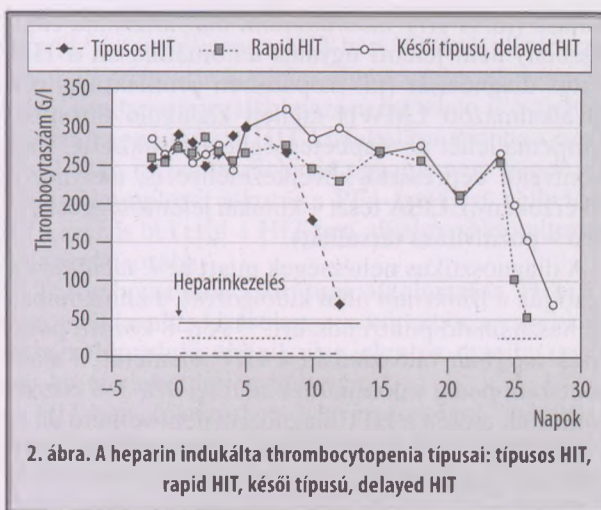
Típusos esetben a thrombocytopenia nem súlyos (50–60 G/l), de – amennyiben a heparinkezelést ekkor nem függesztik fel – 15 G/l alatti értékek is előfordulhatnak. A HIT – a patomechanizmus ismeretében érthető módon – kifejezett thrombosishajlammal jár együtt. Az összes HIT-est közel 50%-ában észlelnék dominálónan vénás, ritkábban artériás thromboemboliát, melyek elsődlegesen felelősek a HIT-ben észlelt jelentős halálozásért. A relatív thrombocytopenia általában megelőzi a thromboticus eseményt, de gyakran csak a thrombosis kialakulása után, vagy azzal egy időben válik nyilvánvalóvá.

A thrombocytopenia időbeni lefolyása alapján a HIT-nek különböző típusait különíthetjük el, melyet vázlatosan a 2. ábrán mutatunk be.

Rapid HIT: A thrombocytopenia a heparin bevezetését követően gyorsan, általában 24–48 órán belül kialakul. A jelenség magyarázata, hogy a beteg az elmúlt 3–4 hónapban heparinkészítményt kapott, és a PF4–heparin komplex ellen már a kezelés indításakor is keringő IgG típusú ellenanyaggal rendelkezik. Az ismételt adott heparin mintegy triggerként szerepel a folyamatban.

Szokványos HIT: A thrombocytopenia a heparinkezelés 5–15. napja között alakul ki, ennyi idő kell ugyanis az autoantitestek termeléséhez, megjelenéséhez és a következményes, klinikai jelentőséggel bíró thrombocytaaktiváció létrejöttéhez.

Késői („delayed”) HIT: A beteg általában profilaktikus céllal relatíve rövid ideig (napoktól hetekig) tartó heparinkezelésben részesül és közben PF4–heparin elleni autoantitestek képződnek. A heparin elhagyását követően a keringésben az autoantitest és az immunkomplex titere még napokig-hetekig olyan magas lehet, hogy – valószínűleg egyéb trigger hatására – heparin hiányában is képes thrombocytaaktivációt kiváltani. Az anamnézis tehát ez esetben típusosan a következő: a beteg napokkal, hetekkel korábban valamilyen heparinkészítményt kapott, jelenleg pedig vénás vagy artériás thromboembolia diagnosztizálható thrombocytopenia kíséretében. Ez esetben a heparin ismételt alkalmazása során a thrombosis és a thrombocytopenia progressióját észlelhetjük.



2. ábra. A heparin indukálta thrombocytopenia típusai: típusos HIT, rapid HIT, késői típusú, delayed HIT

Az utóbbi időben az irodalomban megjelent a spontán HIT fogalma, mely heparin alkalmazása nélkül alakul ki.¹⁵ A PF4 – a heparin mellett – egyéb negatív töltésű molekulákhoz (pl. a sejtek felszínén található glükózaminoglikánokhoz) is nagy affinitással kötődik, miközben új – addig rejtett – epitópok kerülnek a felszínre, melyek ellen antitestek képződhetnek. A továbbiakban – a már ismertetett patomechanizmus szerint – HIT-nek megfelelő klinikai kép bontakozhat ki heparin jelenléte nélkül is. A diagnózis felállításához ez esetben is javasolt a PF4 elleni autoantitestek jelenlétének kimutatása. Spontán HIT-ről eddig csak szórványos esetismertetések formájában számoltak be, leginkább ortopédiai betegekben, elsősorban térdprotézis beültetése után.¹⁵

A HIT ritkán előforduló megnyilvánulási formája lehet még – thrombocytopeniával vagy anélkül – a heparin indukálta bőrnecrosis, illetve az intravénásan adagolt heparinra adott szisztémás válaszreakció (láz, hidegrázás, hypotensio).

A diagnózis felállításánál ki kell zárni és meg kell fontolni a csökkent vérlemezkeszám egyéb lehetséges okait is (pseudothrombocytopenia, TTP, DIC, szepszis, transzfúziók stb.). A heparin alkalmazása mellett kialakuló thrombocytopenia és az ELISA teszt pozi-

1. táblázat. Pontrendszer a HIT diagnózisához (magyarázat a szövegben)¹²

	2 pont	1 pont	0 pont
Thrombocytopenia mértéke	50%-os csökkenés, >20 G/l	30–50%-os csökkenés, 10–20 G/l	30%-nál kisebb csökkenés, <10 G/l
Thrombocytopenia időbeni megjelenése	5–10 nap között, vagy 24 órán belül (ha 30 napon belül heparint kapott)	10 napon túl, vagy ismeretlen ideje, vagy 24 órán belül (ha 30–100 napja heparint kapott)	4 napon belül (előzőleg heparint nem kapott)
Thrombosis	Igazolt új thrombosis; bőrnecrosis; szisztémás reakció iv. heparin adása után	Progrediáló vagy rekurráló thrombosis; erythematous bőrlézió; valószínűsített, de nem alátámasztott thrombosis	Nincs
Thrombocytopenia egyéb oka	Nem igazolható	Lehetséges	Igazolható

titása (ld. *A HIT laboratóriumi diagnosztikája című* részben) nem jelenti ugyanis automatikusan a HIT biztos diagnózist (pl. szepszisben profilaktikus céllal alkalmazott LMWH mellett kialakuló thrombocytopenia lehet az alapbetegséghez társuló DIC vagy csontvelői depresszió következménye is, melyhez a túl érzékeny ELISA teszt – klinikai jelentőséggel nem bír – pozitivitása társulhat).

A diagnosztikus nehézségek miatt az 1. táblázatban közöljük a *Warkentin* által kidolgozott, a klinikumban jól használható pontrendszert.^{1,12} A 6–8 közötti pontérték nagyban valószínűsíti a HIT jelenlétét, 3 alatti pontszám pedig valószínűtlenné teszi azt. 3–6 közötti pontérték esetén a HIT diagnózisa nem vethető el, és a laboratóriumi tesztek ezekben az esetekben segíthetnek a leginkább.

HIT gyanúja esetén azonban minden esetben ajánlott elvégezni az alább részletezett laboratóriumi tesztek egyikét.

A HIT laboratóriumi diagnosztikája

Amennyiben heparin alkalmazása mellett relatív vagy abszolút thrombocytopenia kialakulását észleljük, a patomechanizmusban kulcsszerepet játszó heparin-PF4 komplex ellen termelődött antitestek kimutatására kétféle laboratóriumi teszt áll rendelkezésünkre.

A funkcionális tesztek lényege, hogy a thrombocyták heparin hatására bekövetkező aktivációját igyekeznek kimutatni, és ezáltal közvetve az említett antitestek és a heparin indukálta thrombocytopenia jelenlétét bizonyítani. Ezzel szemben az immunológiai tesztek közvetlenül és specifikusan a PF4-heparin komplex ellen termelődött IgG antitestek kvalitatív vagy kvantitatív mérésére szolgálnak.

A funkcionális tesztek közül egyszerűsége, gyors kivitelezhetősége és olcsósága miatt leginkább az *in vitro* heparin indukálta thrombocytáaggregáció kimutatása terjedt el (HIPA: heparin-induced platelet aggregation).³ Ez lényegében egy thrombocytáaggregációs vizsgálat, mely során a beteg thrombocytadús plazmájához a kezelésnél alkalmazott heparinkészítményt adjuk kis dózisban (direkt teszt). Pozitív esetben thrombocytáaggregáció létrejöttét észleljük. Amennyiben a beteg már súlyosan thrombocytopeniás, csak indirekt teszt végezhető. Ilyenkor a beteg szérumát kontroll thrombocytadús plazmával inkubáljuk, majd ehhez a rendszerhez adjuk a heparint. A HIPA hátránya az alacsony szenzitivitás, a gyakori álnegatív eredmény.

Szintén funkcionális vizsgálat a thrombocytáaktiváció során felszabaduló szerotonin mennyiségének vizsgálata, amelyhez ¹⁴C-izotóppal jelzett szerotinnal telített thrombocytákat használnak.²³ Ehhez a rendszerhez adják hozzá a beteg szérumát, illetve kis mennyiségben a heparint, ami pozitív esetben thrombocytáaktivációt és következményként jelentős, mennyiségileg is jól mérhető szerotoninkirámlást

idéz elő. A thrombocytáaktivációt a folyamat során nagy mennyiségben felszabaduló mikropartikulumok kimutatásával, áramlási citometria alkalmazásával is bizonyíthatjuk.²³ Magyarországon az utóbbi két vizsgálat (szerotonin-kiáramlási teszt és áramlási citometria) bonyolultságuk miatt nem terjedt el.

Az immunológiai tesztek során a heparin-PF4 komplex ellen termelődött antitestek jelenlétét ELISA technikával igazoljuk. ELISA technikával azonban már az olyan kis titerben jelen levő autoantitest kimutatása is lehetségessé válik, mely egyébként nem jár klinikai következménnyel. Az antitestek a HIT gyógyulását követően még hónapokig – a legérzékenyebb ELISA technikával vizsgálva kb. négy hónapig – jelen lehetnek a keringésben.

Összességében a HIT diagnózisa elsősorban a klinikumon alapszik. Amennyiben a klinikai kép és a rendelkezésre álló pontrendszer alapján felmerül HIT gyanúja, a feltételezett diagnózist laboratóriumi teszttel kell megerősíteni. A drágább, de szenzitívebb ELISA technika alkalmazása javasolt elsősorban, illetve ha ennek elvégzésére nincs mód, funkcionális tesztet alkalmazunk (a legelterjedtebb, legegyszerűbb és legolcsóbb funkcionális teszt a HIPA).

A HIT kezelése

Miután a HIT(T) iatrogén kórkép, a korai stádiumban való felismerés és a szövődmények megelőzése az elsődleges cél. Ehhez a legtöbb heparinkezelésben vagy -profilaxisban részesülő egyénnél rendszeres thrombocytaszám-ellenőrzés szükséges. A heparin alkalmazásának 4–14. napja között 2-3 naponta, majd havonta egy alkalommal ajánlott vérképvizsgálatot végezni.²⁴ Amennyiben a beteg az elmúlt 100 napban UFH-készítményt kapott, a heparin indítása után 24 órával is szükséges thrombocytaszám-ellenőrzés a rapid HIT kizárására, míg intravénás alkalmazáskor jelentkező szisztémás reakció esetén azonnali vérképvizsgálat javasolt. Nem sebészeti betegeknek és terheseknél, ha csak LMWH-készítményt alkalmazunk, a legújabb ACCP-ajánlás szerint nem szükséges vérképkontroll (2C ajánlás), fontos azonban a betegek megfelelő tájékoztatása, felvilágosítása, miszerint thrombosisra utaló jelek, vagy a heparin beadásának helyén észlelt helyi reakciók esetén azonnal forduljanak orvoshoz.²⁴

Heparin indukálta thrombocytopenia gyanúja esetén a heparinkezelést azonnal fel kell függeszteni, aminek hatására a thrombocytaszám napokon – ritkán csak heteken – belül normalizálódik. A HIT azonban a thrombocytopenia megszűnését követően még hetekig kifejezett thrombosisveszéllyel jár, ezért alternatív antikoaguláns alkalmazása ilyen esetekben is ajánlott.^{1,4,10,22}

Az antikoaguláns kezelés folytatására – profilaktikus vagy terápiás céllal – több lehetőség áll rendelkezésünkre.

Hazánkban az elsőként választandó szer a rekombináns hirudin (lepirudin, Recludan® inj.), mely direkt trombininhibitorként fejti ki hatását.^{7,20} Féléletideje intravénás alkalmazás esetén – a steady state állapot elérése után – 1,5 óra, mely veseelégtelenségben többszörösére emelkedik, ezért ilyenkor a dózis csökkentése szükséges. Terápiás céllal történő alkalmazásakor előnyben részesítjük az intravénás bevitt: kezdetben maximum 0,1 mg/ttkg-t kap a beteg óránként, folyamatos infúzió formájában, melyet súlyos esetekben 0,2 mg/ttkg bolus injekcióval vezetünk be.²⁴ A kezelés laboratóriumi kontrollja az aktivált parciális tromboplasztinidő (APTI), melynek a kontrollhoz képest 1,5–2,5-szeres megnyúlását kell ideális esetben elérnünk. Saját betegekben a 0,03–0,07 mg/ttkg/óra dózisban alkalmazott lepirudin is elegendő volt a terápiás APTI-tartomány eléréséhez. A kezelés hatodik napja után 44–74%-ban számolni kell antihirudin antitestek megjelenésével, ami az esetek kis százalékában megnyújthatja a hirudin féléletidejét és így az APTI értékét, ilyenkor a dózis csökkentése szükséges.^{6,9} Profilaxis céljára 2×25 mg Recludan injekció (2×1/2 amp.) szubkután formában történő alkalmazása javasolható átlagos testsúlyú felnőtt esetében.⁹

Terhességben hirudin alkalmazása ellenjavallt, ezért ha terhesség során merül fel heparin indukálta thrombocytopenia vagy heparinallergia gyanúja, danaparoid (Orgaran® inj.) a választandó kezelés, szubkután adagolással. A danaparoid a heparinoidok csoportjába tartozik, heparán-, dermatán- és chondroitin-szulfát alkotja. Antithrombin aktivitása mellett dominálón anti-FXa hatással rendelkezik (anti-FXa/anti-FIIa arány 28:1), ennek megfelelően laboratóriumi kontrollra is az anti-FXa aktivitás mérése szolgál. Veseelégtelenség esetén dóziscsökkentés szükséges. Az Orgaran® injekció egy ampullája 0,6 ml-ben 750 anti-FXa NE aktivitással rendelkező hatóanyagot tartalmaz. Profilaxis céljára 2×750 NE-t (2×0,6 ml. inj.) alkalmazunk szubkután, míg vénás thromboembolia és HIT esetén 2250 NE intravénás bolus injekció után 4 órán keresztül 400 NE/óra, további 4 órán át 300 NE/óra adaggal folytatjuk a kezelést, majd óránként 200 NE danaparoid iv. adását javasolják.²⁴ Megnyugtató és javuló klinikai kép mellett áttérhetünk a 2×2500 NE danaparoid szubkután alkalmazására.²⁴ A laboratóriumi kontrollra szolgáló anti-FXa szintje terápiás adagolásnál 0,5–0,8 NE/ml legyen, profilaxis céljára a 0,2–0,6 NE/ml-es érték a megfelelő.

Az Egyesült Államokban elérhető az argatobaninjekció is, mely arginalapú szintetikus, direkt trombininhibitor. Az argatoban – a fenti szerekkel szemben – a májban metabolizálódik, így veseelégtelenségben nem szükséges dóziscsökkentés, féléletideje 40 perc. 2 µg/kg/perc dózisban, intravénás alkalmazással érdemes a kezelést indítani, mellyel általában 4–5 óra múlva érjük el a kívánt 1,5–2,5-szeres APTI-megnyúlást.²¹ Károsodott májfunkció esetén a kezdeti dózis a fent javasolt adag negyede.¹⁹

Kevés tapasztalatunk van a szintetikus pentaszacharid, a fondaparinux HIT-ben történő alkalmazásával. PF4/heparin komplex elleni antitestek megjelenését fondaparinux alkalmazása esetében is észlelték, klinikailag manifeszt HIT kialakulása azonban rendkívül ritka (a pentaszacharid ugyanis nem képes ultranagy komplexet alkotni a PF4-gyel), így vélhetően ez a szer is bekerül a HIT-ben alkalmazható alternatív szerek sorába.¹

Thrombocytakonzentrátum alkalmazása HIT(T)-ben ellenjavallt, kizárólag – a kórképben egyébként ritkán előforduló – klinikailag jelentős, manifeszt vérzés esetén lehet létjogosultsága.²⁴

HIT-ben fokozott elővigyázatosságot igényel a kumarinszármazékok beállítása. A HIT(T)-tel együtt járó fokozott prokoaguláns aktivitás és a kumarinkezelés kezdetén jelen lévő szerzett protein-C és protein-S-deficiencia által halmozódó thrombogen hatások következményeként kumarin indukálta bőrcnecrosis, végtagi gangraena alakulhat ki, mely gyakran végtag-amputációt tesz szükségessé. HIT(T)-ben szenvedő betegnél K-vitamin-antagonista csak a fent részletezett alternatív antikoaguláns készítmények egyikének védelmében, azzal legalább ötnapos átfedésben, fokozatosan, kis kezdő dózissal indítva és normális (>150 G/l) thrombocytaszám mellett állítható be.³ A parenterális, alternatív antikoaguláns készítmény csak akkor hagyható el, ha az INR értéke két egymást követő napon a terápiás tartományban mérhető. Amennyiben a HIT diagnózisakor a beteg már kumarinkezelésben részesül, hatását K-vitamin per os vagy intravénás adásával (5–10 mg) érdemes felfüggeszteni, és a kezelést a fent leírtak szerint folytatni.²⁴

Kérdés, hogy a HIT(T) gyógyulását követően alkalmazható-e ismételt heparin. A szakirodalom konvencionális heparin ismételt adását nem tanácsolja.^{2,8,9,25} A rendelkezésre álló tanulmányok alapján azonban LMWH alkalmazása nem abszolút ellenjavallt, ha a PF4-heparin ellen termelődött antitestek már eltűntek a keringésből, ELISA technikával igazolva. Ez utóbbi egyébként 1–4 hónapot vesz igénybe. Összességében azonban ilyenkor is alternatív szer használata tekinthető biztonságosnak, és LMWH csak rövid távú alkalmazás esetén jön szóba.

HIT(T)-ben végzett thrombolyticus kezelésről csak igen kevés adat áll rendelkezésre az irodalomban. Véleményünk szerint mérsékelt thrombocytopenia (>50 G/l) esetén, amennyiben a thrombolysis javallata fennáll (hemodinamikai instabilitást okozó pulmonális embolia, végtagot veszélyeztető vénás thrombosis stb.) és abszolút ellenjavallat nem igazolható, a beavatkozás elvégezhető. Végső esetben (pl. nagy valószínűséggel pulmonális embolia okozta klinikai halál állapota) súlyos thrombocytopenia esetén is próbálkozhatunk thrombolysissal intravénás bolus (0,6 mg/ttkg rtPA) vagy folyamatos infúzió formájában.

Összességében megállapítható, hogy a heparin indukálta thrombocytopenia a heparinkezelés relatíve

ritka, de potenciálisan életet veszélyeztető szövődménye. Kellő odafigyeléssel (a thrombocytaszám rendszeres ellenőrzése) és thrombocytopenia észlelése esetén a megfelelő kezelés azonnali bevezetésével a súlyos következményekkel járó – életet és végtagot veszélyeztető – HIT- esetek jelentős része megelőzhető.

Irodalom

1. **Alberio L:** Heparin-induced thrombocytopenia: some working hypotheses on pathogenesis, diagnostic strategies and treatment. *Curr Opin Hematol* 2008; **15:** 456-464.
2. **Alving MB:** How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood* 2003; **101:** 31-37.
3. **Bartholomew JR:** Transition to an Oral Anticoagulant in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* 2005; **127:** 27-34S.
4. **Chong BH, Isaacs A:** Heparin-induced thrombocytopenia: What clinicians need to know. *Thromb Haemost* 2009; **101:** 279-283.
5. **Fazakas B, Sári B, Boda Z, Rák K:** Thrombocytopenia ellenes plazma-faktor aggregometriás vizsgálata heparin okozta thrombocytopeniában. *Orv Hetil* 1982; **123:** 201-205.
6. **Fischer KG, Liebe V, Hudek R, Piazzolo L, Haase KK, Borggrete M, Huhle G:** Antihirudin antibodies alter pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant hirudin. *Thromb Haemost* 2003; **89:** 973-982.
7. **Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M:** Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000; **96:** 846-851.
8. **Hassel K:** Heparin-Induced Thrombocytopenia: Diagnosis and Management. *Thromb Res* 2008; **123:** S16-S21.
9. **Hassel K:** The Management of Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia Who Require Anticoagulant Therapy. *Chest* 2005; **127:** 1S-8S.
10. **Kelton JG:** The Pathophysiology of Heparin-Induced Thrombocytopenia: Biological Basis for Treatment. *Chest* 2005; **127:** 9S-20S.
11. **Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, Bartholomew J, Sham R, Lerner RG, Zeigler ZR, Rustagi PK, Jang IK, Rifkin SD, Moran J, Hursting MJ, Kelton JG; ARG-911 Study Investigators:** Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001; **103:** 1838-1843.
12. **Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A:** Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; **4:** 759-765.
13. **Martel N, Lee J, Wells PS:** Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; **106:** 2710-2715.
14. **Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F; BELZONI Investigators Group:** The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005; **106:** 3049-3054.
15. **Pruthi RK, Daniels PR, Nambudiri GS, Warkentin TE:** Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) during postoperative warfarin thromboprophylaxis: a second example of postorthopedic surgery 'spontaneous' HIT. *J Thromb Haemost* 2009; **7:** 499-501.
16. **Rauova L, Poncz M, McKenzie SE, Reilly MP, Arepally G, Weisel JW, Nagaswami C, Cines DB, Sachais BS:** Ultralarge complexes of PF4 and heparin are central to the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2005; **105:** 131-138.
17. **Rák K:** Gyógyszer indukálta thrombocytopeniák In: Boda Z (szerk.): *Thrombosis és vérzékenység*. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2006; 218-225.
18. **Rhodes GR, Dixon RH, Silver D:** Heparin-induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Surg Gynecol Obstet* 1973; **136:** 409-416.
19. **Swan SK, Hursting MJ:** The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2000; **20:** 318-329.
20. **Tardy B, Lecompte T, Boelhen F, Tardy-Poncet B, Elalamy I, Morange P, Gruel Y, Wolf M, François D, Racadot E, Camarasa P, Blouch MT, Nguyen F, Doubine S, Dutrillaux F, Alhenc-Gelas M, Martin-Toutain I, Bauters A, Ffrench P, de Maistre E, Grunebaum L, Mouton C, Huisse MG, Gouault-Heilmann M, Lucke V; GEHT-HIT Study Group:** Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin. *Blood* 2006; **108:** 1492-1496.
21. **Udvardy M, Boda Z, Rák K:** A heparin okozta thrombocytopeniáról. *Orv Hetil* 1978; **119:** 1607-1610.
22. **Wallis DE, Workman DL, Lewis BE, Steen L, Pifarre R, Moran JF:** Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1999; **106:** 629-635.
23. **Warkentin TE:** New Approaches to the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* 2005; **127:** 35S-45S.
24. **Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM:** Treatment and Prevention of Heparin induced thrombocytopenia. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; **133(Suppl. 6):** 340S-380S.
25. **Warkentin TE, Kelton JG:** Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; **344:** 1286-1292.
26. **Warkentin TE, Sheppard JI, Sigouin SC, Kohlmann T, Eichler P, Greinacher A:** Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2006; **108:** 2937-2941.
27. **Weismann RE, Tobin RW:** Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *AMA Arch Surg* 1958; **76:** 219-227.

Levelezési cím: Dr. Oláh Zsolt
 DEOEC, II. Belgyógyászati Klinika
 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 E-mail: zsolah@dote.hu

A FELÜLETES VÉNÁK THROMBOSISA – THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIALIS

Dr. Rázsó Katalin, Dr. Boda Zoltán

DEOEC, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Haemostasis Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: A felületes vénák tünetekkel járó thrombosisának gyakorisága nagyobb, mint a tünetekkel járó mélyvénás-thrombosisé vagy pulmonális embóliáé, és vénás thromboembóliával is szövődhet. A mélyvéna-thrombosis kezelésének széleskörű ismeretével ellentétben keveset tudunk a felületes vénák thrombosisának optimális kezeléséről. A terápiának a lokális tünetek csökkentésén túl az esetleges szövödmények, mint a vénás thromboembolia kialakulását is ki kell védenie. A lokális kezelés önmagában nem tűnik elégségesnek a betegség gyógyításában. Legalább egy hónapig tartó közepes dózisú LMWH és NSAID együttes alkalmazása tűnik a legjobb terápiának az alsó végtagok felületes vénáinak thrombosisa esetében. Válogatott betegekben érsebészeti beavatkozásra is szükség van. További multicentrikus, randomizált tanulmányok dönthetnek az LMWH és a NSAID optimális dózisének és a kezelés időtartamának megálapításában.

Kulcsszavak: felületes vénák thrombosisa, LMWH, vénás thromboembolia

Rázsó K, Boda Z: SUPERFICIAL VEIN THROMBOSIS

SUMMARY: The prevalence of a history of symptomatic superficial thrombophlebitis appears to be higher than of symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism and may be complicated with venous thromboembolism. In contrast with extensive information on the management of deep vein thrombosis of the lower extremities, little is known about the most appropriate treatment of superficial vein thrombosis. The treatment of superficial thrombophlebitis is supposed to improve local symptoms and besides to prevent the development of complications such as thromboembolism. Topical treatment alone does not seem to be a reasonable option to treat these patients. Intermediate dose of LMWH for at least a month and NSAIDs appear the current best therapeutic option for superficial thrombophlebitis of the leg. In some cases vascular surgical treatment is necessary. Further studies are required to clarify the optimal doses and duration of LMWH and NSAID therapy.

Key words: superficial vein thrombosis, low-molecular-weight heparin, venous thromboembolism

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 247–251.

A felületes vénák thrombosisa vagy thrombophlebitis superficialis (TS) gyakori, mindennapos megbetegedés. A TS prevalenciája pontosan nem ismert, de becslések szerint a betegség gyakorisága nagyobb, mint a sokkal jobban tanulmányozott mélyvéna-thrombosisé és pulmonális embóliáé.^{1,15,28} Az átlagpopuláció 3–11%-ában megfigyelhető, a betegek 80%-a nő.²⁴ Gyakori az előfordulása terhesség alatt és a posztparturiális periódus idején is. Hosszú évekig a felületes vénák thrombosisát inkább kellemetlen, mint veszélyes megbetegedésnek tartották. A betegség jóindulatúnak tekinthető, ha megmarad a felszínes vénák területén, de veszélyessé válhat, ha ráterjed a mély vénákra, mert pulmonális embóliát okozhat. A TS lehet idiopathiás, migráló vagy rekuráló. Vöröses színű vénaduzzanat formájában jelenik meg, és fájdalmas köteggént tapintható (1. ábra). A felületes vénák gyulladása mintegy három-négy hét alatt zaj-

lik le. A gyulladás terjedése proximális irányú, így a periféria felől indulva elérheti a vena femoralist vagy a vena popliteát. Ezenkívül a felszínes és mély vénák között kapcsolatot képező összekötő vénák (vv. communicantes, vv. perforantes) útján is ráterjedhet a thrombosis a végtag mély vénáira. A color Doppler-vizsgálat elterjedésével, amely meghatározó szerepet játszik a mélyvéna-thrombosis diagnosztikájában, bizonyítást nyert, hogy a felszínes vénák gyulladása és thrombosisa mellett a betegek 6–36%-ánál egyidejűleg mélyvéna-thrombosis is kialakult.^{2,6,7,9,17,26} A TS és a mélyvéna-thrombosis együttes előfordulására a végtag megnagyobbodott körfogata hívhatja fel a figyelmet. A felületes vénák thrombosisában szenvedő betegek 2–13%-ánál vetődik fel egyidejűleg pulmonális embolia gyanúja is.^{19,20,26,34} Egy másik tanulmány eredménye alapján azonban a betegek több mint 33%-ánál volt kimutatható pulmonális embolia



1. ábra. Felületesvéna-thrombosis (thrombophlebitis superficialis) klinikai képe

tüdőscintigráfiával.³² Minél közelebb helyezkedik el a felületes vénában a thrombus a sapheno-femoralis junctióhoz, annál nagyobb a mélyvéna-thrombosis és/vagy tüdőembolia kialakulásának a kockázata.³³

Patofiziológia

A betegség nevében – thrombophlebitis – benne foglaltatik a két legfontosabb patológiai elváltozás, a thrombosis és a vénafal gyulladása. A vénás thrombosis patomechanizmusában – jól ismert módon – három tényezőnek (Virchow-triász) van szerepe. Nevezetesen az endothel sérülésének, ami lehet trauma, infekció vagy gyulladás következménye, a keringés lassulásának (stasis) és a vér megváltozott összetételének. A három tényező közül már kettőnek az együttes jelenléte thrombosisot okoz.⁸ A thrombophlebitis a felszínes vénahálózat valamennyi szakaszán kialakulhat, de leggyakoribb az alsó végtagokon. Az esetek 60–89%-ában a vena saphena magnát érinti, 10–20%-ban a vena saphena parvában, 10–20%-ban egyéb vénákban fordul elő. Csak az esetek 5–10%-a

1. táblázat. A felületes véna thrombosis (thrombophlebitis superficialis) rizikófaktorai

- Varicositas az alsó végtagon,
- Malignus alapbetegség,
- Terhesség,
- Obesitas,
- Ösztrogénterápia,
- Autoimmun betegség (antifoszfolipid szindróma),
- Intravénás katéter,
- Intravénás infúziók,
- Vénás thromboembolia a kórelőzményben,
- Veleszületett vagy szerzett thrombophília,
- Szkleroterápia,
- Posztoperatív periódus

kétoldali. A thrombophlebitis superficialis rizikófaktorait az 1. táblázatban foglaltuk össze. Paravénásan adott injekció vagy infúzió, intravénás katéterek, brunnulók (legfeljebb 72 óráig alkalmazzuk!), antikoncepciók szedése oki tényezőként szerepelhet. A felületes thrombophlebitisek gyakran az első és egy ideig egyetlen tünetei lehetnek malignus megbetegedéseknek, különösen nyáktermelő adenocarcinomáknak (Trousseau-tünet: visszatérő felületes, olykor mélyvéna-thrombosis és rosszindulatú abdominális, többnyire gyomor- vagy pancreasdaganat társulása). A malignus megbetegedések és thrombosis témakörének óriási az irodalma.¹⁶ Az utóbbi években az úgynevezett spontán thrombophlebitisek háttérében egyre nagyobb arányban igazolható valamilyen öröklött thrombosishajlam.³³ A felületes thrombosis és a veleszületett thrombophiliák összefüggését illetően, az V. faktor Leiden-mutációja 6,1-szeres, a FIIIG-20210A 4,3-szoros rizikót, míg az antitrombin-III-, protein-C- vagy protein-S-deficit 12,9-szeres kockázatot jelent. A felszínes thrombophlebitis leggyakrabban a varikózus vénákat érinti (varico-phlebitis), a beteg vénafal és a tág vénákban lelassult keringés halmozottan hozza létre a thrombosis kialakulásának feltételeit. A varikózus vénák kialakulásában a legfontosabb rizikótényező – az öröklődés. Igaz *Sir William Osler* szellemes megállapítása: „A varikózus vénák leggyakoribb oka a nem megfelelően megválasztott nagyszülő.”

A felületes vénák thrombosisának terápiája

A felületes vénák thrombosisa esetén a betegek gyakran fordulnak családorvoshoz, bőrgyógyászhoz, belgyógyász-angiológushoz, illetve érsebészhez. Részben ennek a ténynek a következménye, hogy nem alakult ki egységes szemlélet a betegség kezelésében.

Belgyógyászati kezelés

Szövődménymentes felületesvéna-thrombosis esetén nincs szükség ágynyugalomra. Láz esetén antibiotikum adható. A korábbi ajánlások szerint lokálisan nem-szteroid gyulladásgátlók,²¹ valamint rugalmas fásli vagy elasztikus harisnya viselése, illetve ha nagyon heves a fájdalom, thrombectomia elvégzése ajánlott.¹³ A mélyvéna-thrombosis megelőzését szolgálhatja a beteg mozgásra, sétára történő biztatása, rugalmas pólya felhelyezése, a bőséges folyadékbevitel. Ugyanakkor ez gyakran nem elégséges. Több randomizált klinikai tanulmány is megerősítette, hogy kiterjedt felszínes thrombophlebitis esetén antikoaguláns kezelés ajánlott a thromboemboliás szövődmények megelőzése céljából.^{3,4,5,10,11,12,14,18,22,25,27,29,30,31}

Belcaro tanulmányában⁵ elasztikus kompressziós harisnya és LMWH együttes alkalmazása esetén kevesebb volt a mélyvéna-thrombosis, illetve a felületes véna thrombosisának a kiterjedése, mint a csak kompressziós harisnyát alkalmazó csoportban.

A különbség azonban nem volt statisztikailag szignifikáns. Két tanulmányban^{18,22} hasonlították össze a heparinspray-vel történő kezelést LMWH adásával. Az LMWH-t alkalmazó csoportban a mélyvéna-thrombosis előfordulásának csökkenését tapasztalták. A kezelés 21. napjára mindkét csoportban a lokális tünetek hasonlóképpen csökkentek. *Lozano* tanulmányában²⁵ az LMWH-kezelést sebészi beavatkozással, a sapheno-femoralis junctio lekötésével vetették össze. Mindkét csoportban csökkent a mélyvéna-thrombosis előfordulásának gyakorisága. A sebészi beavatkozást követően ritkábban volt megfigyelhető a felületes véna thrombosisának a kiterjedése. A különbség nem volt szignifikáns. Egy másik tanulmányban intravénás nem frakcionált heparinnal való kezelésben részesülő és elasztikus kompressziós harisnyát viselő betegek körében 86%-kal csökkent a felületesvéna-thrombosis progressziója, illetve csökkent a mélyvéna-thrombosis előfordulása a csak elasztikus kompressziós harisnyát viselő betegekhez képest.⁵ Hasonló eredmény született egy másik tanulmányban is, ahol nagy dózisú nem frakcionált heparint alkalmaztak.²⁷ Kalcium-heparin szubkután adása és elasztikus kompressziós harisnya viselése együttesen nem vezetett a lokális tünetek gyorsabb csökkenéséhez a csak kompressziós harisnyát viselő betegekhez képest.^{3,4}

A STENOX tanulmány²⁹ adatai szerint az LMWH (enoxaparin)-terápia egyértelműen hatásosnak tekinthető, hiszen a tanulmány adatai szerint a csak placebóval kezelték körében 30,6%-ban, a napi 40 mg-os enoxaparin-kezelésben részesültek közül 8,3%-ban, a nagy dózisú (1,5 mg/kg) enoxaparinnal kezeltékben 6,9%-ban észleltek mély vénás trombozist és a felületes vénák thrombosisának kiterjedését. A VESALIO tanulmány³⁰ szerint a két különböző dózisban alkalmazott nadroparin (1,2 vagy 0,3 ml) klinikai hatékonyságában lényeges különbséget nem tapasztaltak. E két tanulmány eredményei alapján tartós (4 hétig alkalmazott) LMWH-kezelés szükséges, azonban a tanulmányokban alkalmazott kisebb LMWH-dózisok hatása is kielégítőnek bizonyult. A VESALIO tanulmányban vizsgálták az LMWH-kezelés optimális időtartamát is. Ha az LMWH-kezelés időtartama egy hónap volt, a thromboticus történések közel 50%-a az LMWH-kezelés elhagyását követően alakult ki. Ilyen szempontból is döntően új eredményt hozhat a CALISTO tanulmány (3000 beteg bevonásával), melynek értékelése jelenleg folyamatban van. Ez az első nagyszámú beteget magában foglaló nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos klinikai tanulmány, melynek során a betegeket 45 napig kezelték naponta egyszer sc. alkalmazott 2,5 mg Arixtra injekcióval (fondaparinux) vagy placebóval. E tanulmány hivatott eldönteni a fondaparinux hatékonyságát és biztonságosságát felületes thrombophlebitisben szenvedő betegekben. A CALISTO tanulmány

eldöntheti a thrombophlebitis superficialisban jelenleg még nyitott kérdéseket:

1. Szükséges-e antikoaguláns terápiát alkalmazni?
2. Mennyi legyen az antikoaguláns terápia optimális dózisa és időtartama?

A jelenlegi ajánlás szerint a spontán kialakult thrombophlebitis superficialisban szenvedő betegeknél legalább 4 hétig profilaktikus vagy közepes dózisú LMWH (2B ajánlás), vagy közepes dózisú UFH (2B ajánlás) adása javasolt. Az LMWH és UFH alternatívájaként 4 hétig orális antikoaguláns (2C ajánlás) is adható. A cél-INR 2,0–3,0 közötti. Az antikoaguláns terápia mellé orális nemszteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) alkalmazása nem feltétlenül szükséges. Az antikoaguláns kezelést kell előnyben részesíteni a sebészi kezeléssel szemben, hacsak a thrombosis nem közelíti meg 1 cm-re a sapheno-femoralis junctiót. Ha csak kis szakaszon észlelhető a felületes thrombosis, messze a sapheno-femoralis junctiótól, nem feltétlenül szükséges antikoaguláns adása. Elfogadható az orális vagy lokális NSAID-ok alkalmazása ezekben az esetekben. Ha perifériás véna katéterezését követően alakult ki a thrombophlebitis, mely a kórházban kezelt és katéterrel rendelkező betegek 25–35%-ánál megfigyelhető, orális diclophenac vagy más NSAID (2B ajánlás), lokálisan szintén diclophenac vagy heparin gél (2B ajánlás) adása ajánlott a tünetek csökkenése idejéig, de legalább két hétig. Ebben az esetben antikoaguláns alkalmazása nem ajánlott.²³

Érsebészeti kezelés

Ha a felületes vénás thrombosis 1 cm-nyire megközelíti a mély vénás beszajadzást, véna-ligatúra végzése és 3 hónapig LMWH-profilaxis ajánlott a mélyvéna-thrombosis és pulmonális embolia megelőzése céljából. Kifejezett varicositas esetén varicectomia vagy szkleroterápia jön szóba (időben távol az akut gyulladáshoz tartozó periódustól). Szeptikus thrombophlebitis esetén is a sebészi kezelés az elsődleges.

A kezelés alapjait a 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. táblázat. A felületes véna thrombosisának (thrombophlebitis superficialis) kezelése

Belgyógyászat

1. Diclophenac gél lokálisan (2B)
2. Gyógyharisnya viselése
3. LMWH alkalmazása tartósan, legalább 4 héten át (2B)

Érsebészet

1. Ha a felületes vénás thrombosis 1 cm-nyire megközelíti a mély vénás beszajadzást, véna-ligatúra végzése és 3 hónapig LMWH-profilaxis ajánlott
2. Kifejezett varicositas esetén varicectomia vagy szkleroterápia jön szóba (időben távol az akut gyulladáshoz tartozó periódustól)
3. Szeptikus thrombophlebitis esetén a sebészi kezelés az elsődleges

Mindezeket figyelembe véve a felületes vénák trombosisa esetén alapvető és nem nélkülözhető a háziorvos, a belgyógyász-angiológus és az érsebész jó együttműködése.

Megjegyzés: az ajánlások az „American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), Chest 2008; 133: 454S-545S” alapján készültek.

Irodalom

1. **Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE:** A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; **151**: 933-938.
2. **Barrelier MT:** Thromboses veineuses superficielles des membres inferieurs. *Actual Vasc Int* 1993; **17**: 7-9.
3. **Belcaro G, Errichi BM, Laurora G, Cesarone MR, Candiani C:** Treatment of acute superficial thrombosis and follow-up by computerized thermography. *VASA* 1989; **18** (3): 227-234.
4. **Belcaro G:** Evolution of superficial vein thrombosis treated with defibratide: comparison with low dose subcutaneous heparin. *International Int J Tissue React* 1990; **12** (5): 319-324.
5. **Belcaro G, Nicolaidis AN, Errichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Venniker R:** Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomised, controlled follow-up study. *Angiology* 1999; **50**: 523-529.
6. **Bergqvist D, Jaroszewski H:** Deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the legs. *BMJ* 1986; **292**: 658-659.
7. **Blumenberg RM, Barton E, Gelfand ML, Skudder P, Brennan J:** Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 1998; **27**: 338-343.
8. **Boda Z, Rák K, Udvardy:** Klinikai hemosztazeológia. Springer Tudományos Kiadó, 2000; **51**.
9. **Bounameaux H, Reber-Wasem MA:** Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 1822-1824.
10. **Bounameaux H, Righini M, Gal GL:** Superficial thrombophlebitis of leg: still a lot to learn. A rebuttal. *J thromb Haemost* 2006; **4**: 289.
11. **Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE:** Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; **126**(Suppl): 401S-428S.
12. **Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B:** Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003; **9**: 393-397.
13. **Decousus H, Leizorovicz A:** Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 1149-1151.
14. **Decousus H, Leizorovicz A:** Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. Reply to a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2006; **4**: 290.
15. **Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglioni U, Rudelli G, Guiducu CA, on behalf of the FAST study Group:** The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 1459-1466.
16. **Donati MB:** Pathogenesis of thrombosis in cancer. *Vessels* 1996; **2**: 4-8.
17. **Gillet JL, Perrin M, Cayman R:** Thromboses veineuses superficielles des membres inferieurs: étude prospective portant sur 100 patients. *J Mal Vasc* 2001; **26**: 16-22.
18. **Gorski G, Szopinski P, Michalak J, Marianowska A, Borkowski M, Geremek M, Trochimczuk M, Brotanek J, Sarnik S, Semenka J, Wilkowski D, Noszczyk W:** Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology* 2005; **56** (1): 9-17.
19. **Hafner CD, Cranley JJ, Krause RJ, Strasser ES:** A method of managing superficial thrombophlebitis. *Surgery* 1964; **55**: 201-206.
20. **Husni EA, Williams W:** Superficial thrombophlebitis of lower limbs. *Surgery* 1982; **91**: 70-74.
21. **Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG:** Sixth ACCP Consensus Conference on antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; **119**(Suppl): 176S-193S.
22. **Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Minar E, Hirschl M:** Liposomal heparin-spraygel in comparison with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with superficial venous thrombosis. A randomized, controlled, open multicentre study. *Journal fur Kardiologie* 2003; **10** (9): 375-378.
23. **Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ:** Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008; **133**: 454S-545S.
24. **Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N:** Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; **29**: 10-17.
25. **Lozano FS, Almazan A:** Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg* 2003; **37**: 415-420.
26. **Lutter KS, Kerr TM, Roedersheimer LR, Lohr JM, Sampson MG, Cranley JJ:** Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning. *Surgery* 1991; **110**: 42-46.
27. **Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, Camporese G, Rosso F, Mosena L, Andreozzi GM, Prandoni P:** High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the legs. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica* 2002; **87**: 523-547.
28. **Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T:** A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; **232**: 155-160.
29. **The STENOX Study Group:** A randomized double-blind comparison of low-molecular-weight heparin, a non-steroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 1657-1663.

30. **The VESALIO Investigators Group:** High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 1152-1157.
31. **Titon JP, Auger D, Grange P, Hecquet JP, Remond A, Ulliac P, Vaissie JJ:** Traitement curatif des thromboses veineuses superficielles par nodraparine calcique. Recherche posologique et comparaison à un anti-inflammatoire non stéroïdien. *Ann Cardiol Angeiol* 1994; **43**: 160-166.
32. **Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P, Camporese G, Mazzola MC, Salmistrano G, Bui F, Martin R, Rosso F, Andreossi GM:** An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg* 1999; **30**: 1113-1115.
33. **Wichers IM, Haighton M, Büller HR, Middeldorp S:** A retrospective analysis treated for superficial vein thrombosis. *Netherland J Med* 2008; **66**: 423-427.
34. **Zollinger RW, Williams RD, Briggs DO:** Problems in the diagnosis and treatment of thrombophlebitis. *Arch Surg* 1962; **85**: 34-40.

Levelezés cím: Dr. Rázsó Katalin
 DEOEC, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Haemostasis Tanszék
 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 E-mail: krazso@dote.hu

Kedves Kollégák!

A Magyar Belgyógyász Társaság tagjai között sok családorvos kollégát üdvözölhetünk, amelynek nyilvánvaló magyarázata az, hogy a családorvosi gyakorlat döntően a belgyógyászatra épül. A családorvosi működésnek azonban számos olyan vonatkozása van, amely eltérő megítélést, illetve a társszakmákkal való különleges kapcsolódást jelent. A háziiorvosi gyakorlat tehát a belgyógyászatra épül ugyan, azonban számos egyéni jellemzője van. Ezek alapján fogalmazódott meg az az igény, hogy a Magyar Belgyógyász Társaság a családorvosi elméletet és gyakorlatot különleges hangsúllyal szerepeltesse programjaiban. A kétévenként megrendezésre kerülő Nagygyűlés, illetve a regionális kongresszusok csak részben adnak alkalmat arra, hogy ezek a családorvoslás számára különösen fontos egyedi szempontok napirendre kerüljenek. A Magyar Belgyógyász Társaság elnöksége ezért azzal a kezdeményezéssel él, hogy évente 2-3 alkalommal a Társaság „Családorvosi Szekciójának” keretében tudományos ülést szervez, amely ezt a hiányt hivatott pótolni. E tudományos ülés során gyakorlati kérdések kötetlen interaktív megbeszélésére kerülne sor azzal a céllal, hogy a tapasztalatcsere és az ismeretek gyakorlati hasznosítása fórumot kaphasson.

A háziiorvosi szekció első ülésére 2009. november 27-én pénteken, 16 órakor kerül sor.
 Helyszín: Budapest, II. sz. Belgyógyászati Klinika Tanterem, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

Program: **A 2. típusú diabetes kezelése a háziiorvosi gyakorlatban**

Moderátorok: *Dr. Karádi István és Dr. Tulassay Zsolt*

Előadások:

A 2-es típusú diabetes gyógyszeres kezelésének helyzete Magyarországon. Diagnózis és célértékek – *Dr. Somogyi Anikó*

Diabetes a társbetegségek tükrében – *Dr. Pánczél Pál*

Kezelési irányelvek 2009 – *Dr. Kalina Ákos*

A diabetes kezelése: elmélet és gyakorlat. Esetismertetés és interaktív megbeszélés – Közreműködők: a tudományos ülés résztvevői, az előadók és a moderátorok

A tudományos ülést az MSD Magyarország támogatja.

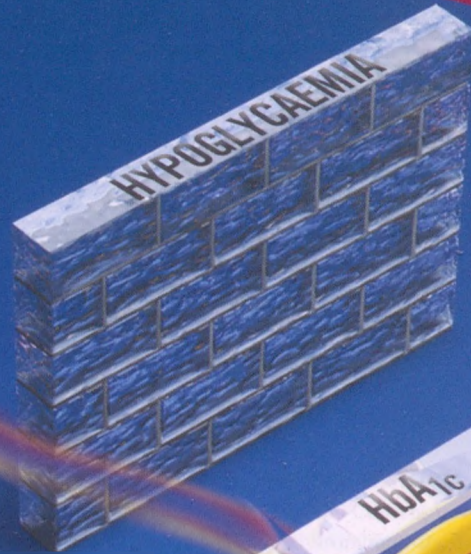
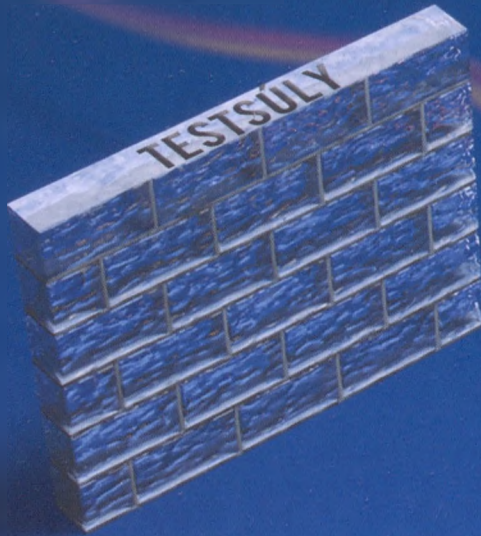
A Magyar Belgyógyász Társaság elnöksége

A 2-es típusú diabeteses betegek terápiájában Nem állhatnak akadályok a vércukor-kontroll útjában

Janumet®

(szitagliptin/metformin, MSD)

Irányváltás a hatékony vércukor-kontrollért



Klinikai vizsgálatokban:

- A szitagliptin (100 mg) + metformin erőteljesen csökkenti a HbA_{1c}, PPG és a FPG szintet, lehetővé teszi a célértékek elérését (HbA_{1c} <7%)^{1,2,a*}
- A JANUMET hatása a 2-es típusú diabetes 3 fő defektusát célozza^{1-3,a}
- A szitagliptin (100 mg) + metformin testsúlyra semleges és kisebb a hypoglycaemia kockázata a SU (szulfanilurea)^b + metformin kombinációval összehasonlítva⁴

* ADA (American Diabetes Association) célérték HbA_{1c} <7%

^a A klinikai vizsgálatok egy részében szitagliptin (100 mg) + metformin

^b SU = szulfonilurea, glipizide

PPG=poszprandialis vércukorszint; FPG (fasting plasma glucose) =éhomi vércukorszint

A JANUMET-et (szitagliptin 50 mg/metformin 1000 mg) naponta kétszer kell szedni.

A JANUMET alkalmazása – diéta és testmozgás mellett – kiegészítő terápiaként olyan betegek vércukor-kontrolljának a javítására javasolt, akiknél a metformin monoterápia, vagy a metformin + szulfonilurea kombinációja a maximális tolerálható dózis mellett sem képes megfelelő kontrollra (szulfonilureával együtt adva a JANUMET hármas kombinációt biztosít), valamint a nem fix kombinációban alkalmazott szitagliptin + metformin terápia kiváltására. PPAR- γ -agonistával (pl. thiazolidindionnal) hármas kombinációban olyan betegek számára, akiknél M+ PPAR- γ -agonista maximálisan tolerálható adagja nem biztosít megfelelő vércukorkontrollt.

A JANUMET inzulinallal történő együttadását eddig nem vizsgálták. Janumet és szulfonilurea kombinációjának alkalmazása esetén a hypoglycaemia kockázatának csökkentése érdekében a szulfonilurea alacsonyabb adagjára lehet szükség.

Felírás előtt kérjük, tanulmányozza az újsághoz mellékelt teljes alkalmazási előírást!

Referenciák:

- Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. for the Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29:2638-2643.
- Raz I, Chen Y, Wu M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2009;24:537-550.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352:854-863.
- Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al. for the D24 Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9:194-205.

A JANUMET® 3335F1-ért kapható (teljes ára: 11116 Ft, a tb-lámogatás: 7781Ft) (az érvényes Eu-pontok alapján, esetleges változásokat l.: www.merck.com)
A JANUMET® (szitagliptin/metformin) a Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA bejegyzett védjegye.

AMERCK & CO., INC., Whitehouse Station, NJ, USA leányvállalata. Copyright© MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, NJ, USA 2009
Minden jog fenntartva. 08-2010-JM1-2009-HU-2277-J
A dokumentum lezárva: 2009. 08. 24.



MSD

MSD Magyarország Kft.
1123 Budapest, Áltótlás u. 50.
Telefon: 888-5300 Fax: 888-5382

A PROTONPUMPAGÁTLÓK ÉS A CLOPIDOGREL KÖZÖTTI INTERAKCIÓRÓL

Dr. Juhász Márk, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A protonpumpagátlóknak (protonpumpainhibitor, PPI) a clopidogrel thrombocytágtató funkciójára kifejtett negatív hatása az elmúlt alig több mint egy év alatt vált a kardiológia aktuális témájává. A kérdés újdonságát az is jelzi, hogy e tárgyban peer-review folyóiratokban a Pub Med alapján eddig (2009. 06. 29.) összesen 9 közlemény jelent meg, igaz, a publikációs aktivitás görbéje meredeken ível felfelé. A közlemények mellett ezért egyelőre fontos információ források a kongresszusi beszámolók és a szakmai internetes portálok. Az első lépés egy experimentális közlemény volt, mely kísérletes úton igazolta az omeprazolnak a clopidogrel funkciójára gyakorolt negatív hatását. Ezt követően retrospektív vizsgálatok számoltak be arról, hogy omeprazol-clopidogrel kombinációt szedő betegekben szignifikánsan gyakoribbá váltak a kedvezőtlen kardiovaszkuláris események. A reinfarctus megnövekedett gyakoriságának hátterében sokan még a PPI-clopidogrel kombináció valódi kóroki szerepét is megkérdőjelezték a rendelkezésre álló kevés, és több szempontból is korlátokat felmutató vizsgálatok miatt. Egy lépéssel tovább, elfogadva a PPI-clopidogrel interakció veszélyeit, a következő kérdés, hogy vajon általános érvényű osztályhatásról (class effect) van-e szó, vagy pedig az eltérő biotranszformációs utakból eredően érdemi különbség állapítható meg az egyes PPI-k között. A téma nagy, hiszen a kettős aspirin-clopidogrel terápia elterjedtsége miatt a gastroprotekcóra szoruló betegcsoport tekintélyes nagyságú, nagy a felelőssége tehát azoknak a grémiumoknak, akik a sokasodó adatok alapján az egyes PPI-k közötti szelekcióra buzdítanak.

Kulcsszavak: protonpumpagátló, clopidogrel, CYP219, CYP3A4, szívinfarcus, gastroprotekcó

Juhász M, Tulassay Zs: INTERACTIONS BETWEEN PROTON PUMP INHIBITORS AND CLOPIDOGREL

SUMMARY: The negative effect of proton pump inhibitors (PPI) on the antiplatelet function of clopidogrel has only recently emerged on the horizon of cardiological interest. To date, one can only find 9 peer-reviewed paper on Pub Med in this issue, although the increasing activity is unquestionable. Besides publications, conference reports and official web sites are therefore important sources of information. In this topic, the first step was made by an experimental study proving the adverse effect of omeprazole on clopidogrel function. Consequently, retrospective studies reported a significant increase of major adverse cardiovascular events among patients taking the combination of omeprazole and clopidogrel. Based on the paucity of quality data and limitations of studies conducted on this interaction, some are still reluctant to confirm the pathogenic role of PPI and clopidogrel interaction in the development of reinfarctions. One step further ahead, admitting the risks related to the combination of these two drugs, the next question to be decided whether we face a class effect, or thanks to the different metabolic pathways there are indeed relevant differences among PPIs. There is a lot at stake, since the volume of patients taking the dual aspirin-clopidogrel antiplatelet therapy and thereby needing gastroprotection is immense rendering a huge responsibility to the societies and committees who are making proposals on the selection of appropriate PPIs.

Key words: proton pump inhibitors, clopidogrel, CYP219, CYP3A4, myocardial infarction, gastroprotection

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 255–258.

RÖVIDÍTÉSEK: PPI: protonpumpagátló (inhibitor); APT: thrombocytáellenes kezelés (antiplatelet therapy); VASP: vazodilatátor stimulálta foszfoprotein (vasodilator-stimulated phosphoprotein); OTC: vény nélkül hozzáférhető (over-the-counter)

A nemzeti és nemzetközi kardiológiai társaságok ajánlásaiban az akut coronaria szindrómás betegek és a perkután coronariaintervención átesett bete-

gek terápiájánál kettős thrombocytáellenes kezelés (antiplatelet therapy, APT), pl. aspirin és thienopyridin (clopidogrel, ticlopidin) szerepel.¹² Az APT leg-

veszélyesebb szövődménye a vérzés. A placebohoz képest a tartós aszpirin-, illetve clopidogrelkezelés mellett gyakrabban alakul ki tápcsatornai vérzés. A kettős APT vérzéses szövődményének kockázata az aszpirinkomponens adagjától függ. Az APT-t protonpumpagátlókkal (PPI) kiegészítve a vérzések gyakorisága csökkent.³

Figyelembe véve az APT miatt PPI-védelemben részesített betegek nagy számát, az elmúlt két év jelentős fordulata, hogy retrospektív elemzések alapján a clopidogrelt és PPI-t együttesen szedő betegek körében a kezelés első évében megháromszorozódott a szívizominfarctus gyakorisága. Ez a jelenség vélhetően gyógyszerkölsönhatás eredménye, mivel a PPI-k többsége különböző mértékben ugyanannak a citokróm p450 rendszerben lévő 2C19 enzim segítségével metabolizálódik, amely a clopidogrelből képezi az aktív metabolitot. Ez az aktív metabolit inaktíváló hatású diszulfid-kötéssel kötődik a thrombocyta P2Y₁₂ ADP receptorához. A clopidogrel antithrombocyta hatásának lemerésére a vazodilatátor stimulálta foszfoprotein (VASP) foszforilációjának meghatározásával számított platelet reactivity indexet (PRI) használják. A clopidogrelre jól reagálóknál a PRI < 50%, a clopidogrelre rosszul reagálóknál a PRI > 50%.² A téma alapkövének számító, *Gilard és mtsai* által végzett prospektív, randomizált, placebo-kontrollált, kettős vak vizsgálatban 75 mg aszpirin és 75 mg clopidogrel mellé a betegek 20 mg omeprazolt vagy placebo-t kaptak 7 napon át.⁶ A VASP által számított PRI-t az 1. és a 7. napon határozták meg. Az 1. nap után mindkét csoportban 83–84%-os PRI-t mértek, a 7. napon azonban az omeprazol-csoportban szignifikánsan ($p < 0,0001$) nagyobb volt a PRI – azaz sokkal gyengébb volt a clopidogrel antithrombocyta hatása –, mint a placebo-csoportban (51,4% vs. 39,8%). A szerzők akkor (egy éve) mértéktartóan úgy fogalmaztak, hogy eredményeik várható klinikai kihatása még nem határozható meg pontosan.

A clopidogrelből és a PPI-kből aktív metabolitot nem csak a CYP2C19, hanem a CYP3A4 enzim is képez. A clopidogrel atorvastatinnal adott interakcióját, még néhány évvel korábban, éppen a CYP3A4 enzimért folytatott kompetitív antagonizmus kapcsán írták le.^{4,8} A PPI-clopidogrel interakció vizsgálata miatt a jelen közleményben még idézésre kerülő oszt-rák munkacsoport pedig egy kalciumcsatorna-blokkoló, az amlodipin clopidogrelt negatívan befolyásoló hatásáról számolt be, mely szintén a CYP3A4 enzimért való küzdelem következményeként alakult ki.¹⁰

Az AHA és az American College of Cardiology (ACC) társaságok stentelés után egyértelműen a kettős APT-t ajánlják.³ A korábbi kutatási eredmények igazolták, hogy a clopidogrel és PPI kombinációja csökkenti a tápcsatornai vérzés kockázatát.⁹ Ez a gyomor-bél rendszeri szempontból pozitív hatásúnak bizonyult kombináció kardiológiai szempontból már nem ennyire egyértelműen hasznos, sőt felme-

rült, hogy veszélyes is lehet. Friss vizsgálatok szerint a PPI-k csökkentik a clopidogrel thrombocytaműködést gátló hatását. Az „American Heart Association (AHA) Scientific Sessions” 2008-as rendezvényére 2008. november 12–18. között került sor New Orleansban (Louisiana állam), ahol két, egymásnak ellentmondó eredményű vizsgálatot mutattak be, melyek a PPI-k clopidogrel metabolizmusára és így közvetve a clopidogrel kardiovaszkuláris eseményt megelőző képességére kifejtett hatását kutatták stentbeültetésen átesett betegekben. Az első vizsgálatban a stent beültetését követően felírt clopidogrelkezelés első évében előforduló jelentős kedvezőtlen kardiális eseményeket (major adverse cardiac events, MACE) tekintették át.¹ A vizsgálatba egyéves periódusban coronariastentelés után clopidogrelre állított, gyógyszerelésüket legalább 80%-os compliance-szel szedő 14383 beteget vontak be. A csak clopidogrelt szedő betegek ($n=9862$) adatait hasonlították össze a clopidogrelt és PPI-t szedő betegek ($n=4521$) adataival. A kombinációs kezelésben részesülők csoportjában az első évben szignifikánsan több MACE fordult elő, mint a csak clopidogrelt szedők csoportjában (függetlenül attól, hogy volt-e a stentelés előtt CV eseményük – adjusted OR 1,86, illetve 1,79). A clopidogrel-PPI kombinációs csoport kardiovaszkuláris kockázata nagyobb volt, részben ez lehet a magyarázata, hogy miért ezek a betegek részesültek PPI-védelemben. A retrospektív vizsgálatnak a szerzők szerint is számos gyenge pontja van: az adatbázisban nem szerepelt utalás a betegek vény nélküli gyógyszerfogyasztásáról (beleértve az aszpirint és omeprazolt), és nem állt rendelkezésre elegendő adat a kardiovaszkuláris kockázati tényezőkről, mint pl. családi anamnézis, dohányzás, vérnyomás, lipidszintek. A második vizsgálatban, amely valójában egy korábban lefolytatott nagy vizsgálat retrospektív alcsoportelemzése, nem igazolódott a clopidogrel-PPI kombináció káros kardiovaszkuláris következménye. Ebben a 3999-es jelzésű absztraktban a „Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation” (CREDO) vizsgálat dokumentációját tekintették át.¹⁰ A CREDO elsődleges eredménye az volt, hogy a coronariastentelés után egy éven át adott clopidogrelkezelés előnyösebbnek bizonyult, mint az egy hónapos clopidogrelkezelés. Az alcsoportelemzésben a clopidogrel- és a placebo-kezelt csoportok halálozását, új keletű kardio- vagy cerebrovaszkuláris esemény fel léptét térképezték fel, különös tekintettel a betegcsoportok PPI-kezelésére. A CREDO vizsgálatban nem igazolódott a PPI-clopidogrel kombináció kedvezőtlen hatása. A két vizsgálatban az a közös elem, hogy a PPI-vel kezelt betegeknek már a vizsgálat indulásakor nagyobb volt a szív-érrendszeri kockázat. A második vizsgálatban nem jelentett különbséget, hogy a PPI-vel kezelt betegek placebo-t vagy clopidogrelt kaptak. A bemutatott egyik vizsgálat sem szolgál azonban egyelőre elegendő bizonyítékkal a rutin klinikai gyakorlat megváltoztatásához.

A kérdés eldöntéséhez a téma szakértői a „Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events” (COGENT-1) vizsgálatról vártak segítséget, amelyben az aszprin-clopidogrel kettős terápiában részesített coronariabetegeket véletlenszerűen sorolták be a PPI-vel (20 mg omeprazol) vagy a placeboval kezelt karba. A vizsgálatban a 75 mg clopidogrelt és 20 mg omeprazolt tartalmazó tabletták kódneve a CGT-2168 volt, melyet a tervek szerint 12 hónapon át naponta egyszer kaptak volna a betegek. A kettős vak és kettős néma hármas fázisú vizsgálatba 4000 beteget kívántak bevonni. Sajnálatos módon 2009. január 22-én a COGENT-1 vizsgálat támogatója felfüggesztette a vizsgálatot, és csődjelzést kért maga ellen. Jelenleg még nem ismert, hogy ez a döntés kizárólag csak a gazdasági válság következményeként született-e meg, vagy a fentiekben tárgyalt negatív eredmények is szerepet játszottak. Csak remélni lehet, hogy a rendelkezésre álló adatokból legalább ún. interim analízis formájában statisztikai elemzések készülnek.

A fényt az alagút végén e pillanatban a 2009. január 28-án on-line elérhető formában közölt vizsgálat jelenti, mely napjainkban a gyógyszeriparban is nagy visszhangot vált ki.⁷ *Juurlink és mtsai* közel 6 éves periódust tekintettek át visszamenőleg 2002. április 1. és 2007. december 31. között. Ebben az időszakban a szerzők torontói centrumában 13636 infarctuson átesett betegben indítottak el clopidogrelkezelést. A vizsgálatba végül 734 reinfarctus miatt ismételtlen hospitalizált beteget vontak be, a kontrollcsoport 2057 főből állt. A study design megtervezésénél fontos hangsúlyt kapott a PPI-terápia megkezdésének időpontja; felállítottak egy ún. régóta PPI-t szedő kategóriát (91–180 nappal az eredmény leolvasásának napja [outcome index date] előtt), egy ún. előzetesen PPI-szedő kategóriát (31–90 nap), és egy aktuális PPI-terápia kategóriát (30 napon belül írták fel a PPI-t). A betegeknek a MACE előfordulását az első 90 napban, illetve egyéves clopidogrelterápia után vizsgálták meg. A szükséges statisztikai kiigazítások és elemzések elvégzése után azt találták, hogy a tartós clopidogrelkezelés index időpontjától számított 30 napon belül PPI-kezelésben részesült betegekben mind a 90. napos, mind az egyéves időpontban gyakrabban alakult ki reinfarctus: OR 1,27 (95% CI 1,03–1,57). Nem tapasztalták a reinfarctus megnövekedett gyakoriságát azokban a betegekben, akik már legalább 30 napja nem részesültek PPI-kezelésben, illetve akikben az első infarctus után nem indítottak clopidogrelt. A citokróm p450 2C19 enzim működését nem befolyásoló szekréciógátlókkal, pl. H₂-blokkolókkal, illetve pantoprazollal kezelt betegekben nem növekedett meg a reinfarctusok száma – pantoprazolnál az OR 1,02 (95% CI 0,70–1,47) volt. Ezzel ellentétben az omeprazol-, lansoprazol- vagy rabeprazolterápiában részesült „egyéb” PPI csoportban megnövekedett a reinfarctus kockázata, OR 1,40 (95% CI 1,1–1,77).

A szerzők közleményükben többször is hangsúlyozzák eredményeik világméretű potenciális szakmai és gazdasági vonzatait. A clopidogrel a gyógyszeres egész világra kiterjedő eladási listáján 2007-ben második volt, forgalmazásából 7,3 milliárd USD folyt be. Két legfőbb javallata a lezajlott infarctus és a coronariastent implantációja. A betegek többsége a clopidogrel mellett aszprinkezelést is kap, megsokszorozva ezzel a tápcsatornai vérzés kockázatát. Az AHA, az ACC és az American College of Gastroenterology (ACG) közös ajánlását követve az infarctuson átesett betegek többsége, beleértve az összes 60 évesnél idősebb beteget, szed (szednie kellene) PPI-t a gyomor-bél rendszeri vérzések megelőzése céljából.³ A szerzők hazájában, Kanadában, gasztroprotektív, illetve a többi ismert PPI-javallat alapján 2004-ben 12 millió PPI-receptet állítottak ki, melyek jelentős része ráadásul emelt dózisu PPI-kezelésre szólt. Látna a PPI és a clopidogrel külön-külön is tekintélyes dimenzióját, érthetővé válik a PPI-clopidogrel interakció iránti megkülönböztetett figyelem, ezért ha a PPI-clopidogrel kedvezőtlen következményekkel járó kölcsönhatása nagy betegcsoportban is beigazolódná, nem lehet túlbecsülni a clopidogrel mellé szánt PPI megválasztásának jelentőségét. A szerzők eredményeik alapján a piacon elérhető PPI-k közül egyértelműen és kizárólagosan a pantoprazolt javasolják a clopidogrel által okozott tápcsatornai vérzések megelőzésére.

A *Juurlink*-féle vizsgálatnak, illetve a vizsgálat eredményeit ismertető közleménynek számos hiányossága és buktatója van. A szerzők maguk is elismerik, hogy retrospektív elemzésükben a kardiovaszkuláris kockázati tényezőkre (dohányzás, hipertónia, lipidszintek) vonatkozó megbízható minőségű adatbázisra nem támaszkodhattak. Szintén a retrospektív jellegből adódik, hogy a betegek OTC alapon elérhető aszprin- és PPI-fogyasztására sem volt rálátásuk. Az eset- és a kontrollcsoport nem minden tekintetben volt összevethető. A hibás BNO-kódolás és az intermittáló gyógyszeresedés további hibaforrást jelenthet. A szerzők szerint azonban a felsorolt tényezők még összességükben sem befolyásolják a vizsgálati eredményeket. A közleményt gondosan végigolvasva meg kell említeni, hogy a kontrollcsoport definíciója nem állapítható meg egyértelműen, továbbá az „egyéb PPI” csoport eredményeit az adott PPI-re (ome-, lanso- és rabeprazol) lebontva nem közölték. A közleményben nem utalnak arra, hogy esomeprazolterápiában miért nem részesült egyetlen beválogatott beteg sem. A sok támadható pont ellenére összességében egyet kell értenünk a szerzőkkel eredményeik relevanciáját illetően, és munkájuk bizonyára számos új vizsgálat kivitelezéséhez jelent majd motivációt.

A fenti közlemény által kiváltott esomeprazol iránti hiányérzetet a clopidogrel-amlodipin interakció kapcsán már idézett osztrák munkacsoport *ex vivo* munkája enyhítheti.¹¹ A szerzők a *Gilard-munkacsoport*

iránymutató közleményénél már ismertett VASP és aggregometriás módszerekkel vizsgálták a clopidogrelhatás érvényre jutását egyidejű pantoprazol-, illetve esomeprazolkezelés mellett. A Juurlink-féle retrospektív elemzést mintegy laboratóriumi módszerekkel igazolva megállapították, hogy a pantoprazol nem befolyásolja a clopidogrel thrombocytáaggregáció-gátló hatását. Az osztrák munkacsoport vizsgálatának új eredménye, hogy *ex vivo* az esomeprazol szintén nem módosította a clopidogrel hatását, vélhetően szintén azért, mert az esomeprazol metabolizációja döntően szintén nem a CYP 2C19 enzimen keresztül bonyolódik. A pantoprazolhoz hasonlóan nagy betegcsoporton végzett retrospektív vizsgálat, mely az esomeprazol clopidogrelre nézve „ártalmatlan” voltát igazolná, jelenleg még nem található az irodalomban.

A PPI-clopidogrel interakció kérdés naprakész konklúziója szerint az ismert kardiológiai javallatokkal elrendelt clopidogrel mellé, különösen ha a beteg aszprint is szed, feltétlenül szükséges PPI felírása. Ez a PPI pantoprazol, és talán esomeprazol lehet. A jelen összefoglalóban idézett közleményeket áttekintve megállapítható, hogy csak a két *ex vivo* vizsgálat volt prospektív, ezért feltétlenül szükség van kettős APT-kezelt betegek bevonásával végzett, a PPI-k és a clopidogrel thrombocytafunkciót gátló hatásának kölcsönhatását vizsgáló megfelelő statisztikai erejű prospektív, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatokra. A gyógyszerek fentiekben is vázolt világszerte kiterjedt használatát figyelembe véve, ezek a vizsgálatok nagy valószínűséggel rövid időn belül el is indulnak.

Irodalom

1. Aubert R, Epstein RS, Teagarden JR, Xia F, Yao J, Desta Z, Skaar T, Flockhart DA: Abstract 3998: Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: the Clopidogrel Medco Outcomes Study. *Circulation* 2008; **118**: S815.
2. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, Macaluso G, Commeau P, Comet B, Lafont A, Camoin L, Walter U, Eigenthaler M: Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; **59**: 295-302.
3. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents: ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; **118**: 1894-1909.
4. Clarke TA, Waskell LA: The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2003; **31**: 53-59.
5. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, Campbell CL, Charnigo RJ, Smyth SS, Berger PB, Steinhubl SR, Topol EJ: Abstract 3999: Baseline Proton Pump Inhibitor Use is Associated with Increased Cardiovascular Events With and Without the Use of Clopidogrel in the CREDO Trial. *Circulation* 2008; **118**: S815.
6. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Bosch J: Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 256-260.
7. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM: A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009 Jan 28. [Epub ahead of print]
8. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, Tait AR, Carville DG, Guyer KE, Bates ER: Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; **107**: 32-37.
9. Ng FH, Lam KF, Wong SY, Chang CM, Lau YK, Yuen WC, Chu WM, Wong BC: Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion* 2008; **77**: 173-177.
10. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B: Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 1557-1563.
11. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B: Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; **157**: 148.e1-5.
12. Trenk D: Proton pump inhibitors for prevention of bleeding episodes in cardiac patients with dual antiplatelet therapy – between Scylla and Charybdis? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; **47**: 1-10.

Levelezési cím: Dr. Juhász Márk
SE, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: juhaszmarkdr@freemail.hu

A METFORMIN MÁSIK ARCA: ALKALMAZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI A CUKORBETEGSÉGEN KÍVÜL

Dr. Puztai Péter, Dr. Somogyi Anikó, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, és Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Gasztroenterológiai és Endokrinológiai Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A dimetilbiguanid – metformin – napjainkra a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében az elsőként választandó gyógyszerre vált. Emellett a kardiovaszkularis kockázatra is kedvező hatása. Vércukorcsökkentő hatása mellett egyre több adat áll rendelkezésünkre arról, hogy policisztás ovárium szindrómában, a nem alkoholos eredetű zsírmáj kezelésében, a testsúlycsökkentésben, illetve a szerzett immunhiányos betegség kezelése során megjelenő lipodystrophiában is kedvező hatása. A jövőben további vizsgálatok lesznek szükségesek a metformin ilyen irányú hatásosságának megítélésére.

Kulcsszavak: metformin, policisztás ovárium szindróma, nem alkoholos eredetű zsírmáj, testsúlycsökkentés, lipodystrophia

Puztai P, Somogyi A, Tulassay Zs: THE OTHER FACE OF METFORMIN: ITS USAGE OUTSIDE DIABETES

SUMMARY: During the decades since its discovery, first manufacture and registration, dimethylbiguanide-metformin became the drug of first choice in type II diabetes. Metformin also affects cardiovascular risks favorably. There is an increasing body of evidence on its beneficial effects in polycystic ovary syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, intentional weight loss and lipodystrophy associated with acquired immunodeficiency. However, as supportive data are still limited, further investigations are necessary to fully evaluate metformin's effectiveness in these disease states.

Key words: metformin, polycystic ovary syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, weight loss, lipodystrophy

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 259–264.

A guanidinszármazékok vércukorcsökkentő hatásának állatkísérletes igazolása 1918-ban *Watanebe és mtsai* munkásságához fűződik. A népi gyógyászatban a cukorbetegségre régóta alkalmazott orvosi kecskerutában (francia orgona – *Galega officinalis*) fellelhető galegin hatása is guanidinszerű tulajdonságára vezethető vissza.² Az első, nem toxikus guanidinszármazék a dekametilén-diguanid volt 1929-ben, elterjedésük azonban az 50-es évekig váratott magára, amiben részben az időközben felfedezett inzulin játszott szerepet. Az első, szélesebb körben alkalmazott guanidinszármazék a feil-etilbiguanid – a phenformin volt. Az első, cukorbetegekben végzett tanulmány a phenforminnal az UDGP (Universty Group of Diabetes)⁴² volt, amelynek eredménye, azaz a szív- és érrendszeri halálozás növekedése és tejsavacidosisos szövődmények megszorodása alapján a készítmény alkalmazását azonnal megszüntették. Hasonló szövődményeket figyeltek meg a másik ismert biguanid-származék, a dibutilbiguaniddal kapcsolatban is.⁴⁵

A dimetilbiguanid – metformin – (felfedezés, szintézis *Werner és Bell* 1922, vércukorcsökkentő hatá-

sának leírása kutyákon 1929 – *Hesse és Taubmann*) előállítása az 50-es évekre vezethető vissza. Először 1979-ben Franciaországban hozták forgalomba, majd 1994-ben az Amerikai Diabetes Szövetség állásfoglalásának közzétételét követően az FDA is jóváhagyta a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére.²

Farmakológiai hatás

A biguanidok farmakológiai hatásának alapja az inzulinrezisztenciát csökkentő tulajdonságuk. Az inzulin elválasztását nem befolyásolják. Hatásuk elsődleges területe az izomzat glukózfelvételének fokozása, a máj glukózkibocsátásának visszaszorítása⁴⁰ és a zsírszöveti szabad zsírsav felszabadulásának csökkentése.¹ Az inzulinhatás javulásának köszönhetően mind az éhomi, mind az étkezés utáni széruminzulinszint csökken. Állatkísérletek arra utaltak, hogy alkalmazásuk során – az alfa-glukozidáz-gátló szerektől eltérő módon – csökken a glukóz bélből történő felszívódása is.² Mérsékelten csökkentik az étvágyat, és súlycsökkenést is okoznak, ezért korábban fogyókúra

adjuváns szereként is alkalmazták. Kedvező tulajdonságuk az is, hogy az atherogen dyslipidaemiát kedvező irányban befolyásolják, csökkentik a szérum koleszterin-, LDL-koleszterin- és trigliceridszintjét, növelik a HDL-koleszterin mennyiségét. Hyper- és dyslipidaemiát csökkentő hatásuk feltehetően elsősorban közvetlen zsírszöveti támadáspontjukkal állhat összefüggésben, de a hyperinsulinaemia mérséklődése is szerepet játszhat ebben.⁴¹

Policisztás ovárium szindróma (PCOS)

A policisztás ovárium szindróma összetett, heterogén endokrin eltéréseket és anyagcserezavart is magában foglaló klinikai tünetegyüttes. Kialakulásában több tényező játszik szerepet:

1. A petefészek thecasejtjei androgéntermelésének növekedése, amiben meghatározó szerepe van a P450c17 enzim károsodásának, melynek hatására jelentősebb mennyiségű androsztendion keletkezik.³⁷
2. A GnRH-szekréciós frekvencia növekedése, amely az LH β -alegységének transzkripcióját serkenti (LH/FSH arány nő), míg a csökkent GnRH-pulzáció az FSH β -alegységének transzkripcióját növeli (LH/FSH arány csökken).¹⁹ A fokozott LH-szekréció a petefészekben a thecasejtek szteroidképzését serkenti, és az előanyagokból nagyobb mennyiségben képződnek androgének, mint ösztrogének.¹⁴ PCOS-ben az átlagos FSH-szint a középső follikuláris időszaknak megfelelő szinten marad, amely elégtelen a folliculusokban az androgének aromatizációjának elindításához, illetve a folliculusok növekedésének és fejlődésének fenntartásához.³⁰
3. Az inzulinrezisztencia és következményes hyperinsulinaemia: a petefészek theca- és follicularis sejtjei inzulinreceptort expresszálnak. Az inzulinnek közvetlen és közvetett szerepe van a hyperandrogenaemia kialakulásában. Az inzulin saját, illetve az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) receptoron keresztül a thecasejtek androgéntermelésére LH-szinergista hatású.³⁴ Az inzulin a májsejtben gátolja a szexuálhormon-kötő fehérje (SHBG) termelését, és ezzel növeli a szérumban a biológiailag aktív, ún. „szabad” tesztoszteron mennyiségét.¹⁰ A hyperinsulinaemia gátolja a májban az IGF-kötő fehérje (IGFBP-1) termelését, és ezáltal növeli a biológiailag aktív IGF-1 és -2 arányát. Mindkettő a folliculusok érésének és szteroidtermelésének fontos szabályozója.⁴⁴ Az inzulinrezisztencia molekuláris hátterében a fokozott szerinfoszforiláció állhat, amelynek következtében csökken az inzulin hatása.⁶ A csökkent inzulinérzékenység mellett a hasnyálmirigy β -sejtjeinek kóros szekréciós működése és az inzulin csökkent májbeli eliminációja is igazolódott.¹¹

4. A mellékvesekéreg fokozott androgéntermelése: a PCO-szindrómás nőkben a mellékvesekéreg androgéntermelésének növekedése is kimutatható, amelynek hátterében a kortizol anyagcserezavara állhat. A fokozott kortizolanyagcsere oka az 5- α -reduktáz és a 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (11 β -HSD) enzimek működésének zavara.³³

A metformin hatása a PCOS általános paramétereire

Hatásai alapján a metformin alkalmazása kézenfekvőnek látszik. PCOS-ben, nemcsak a szénhidrát-anyagcsere befolyásolására, hanem a hyperandrogenismus és az infertilitás kezelése céljából is. Randomizált vizsgálatokban elemezték a metformin hatását a metabolikus paraméterekre, hormonszintekre, valamint ovulációt indukáló hatását, a terhesség esélyét, illetve az élveszületések számát. *Lord és mtsai* metaanalízisében metforminkezelésre nem változott a testsúly, a testömegindex, valamint a derék-csípő arány, de szignifikánsan csökkent az inzulin és a lipidek szintje.²⁸ Egy másik metaanalízisben metforminkezelés hatékonyan csökkentette a hyperinsulinismust, és ennek következményeként csökkent az LH-szekréció és az androgénszint is.²² A metformin placebóval összevetett ovulációindukáló hatása pozitív volt, azaz hatékony ovulációt serkentő szernek bizonyult. Az előzetesen clomifenrezisztens esetekben ez a hatás nem volt szignifikáns, de a metformin-clomifen kombinációban az előzetesen clomifenrezisztens betegek bevonása során is a kombinációs kezelés szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint a csak clomifenterápia.²⁸ A *Costello és mtsai* által főként kóvér PCOS-betegek vizsgálataival nyert eredmények szerint a metformin javítja a ciklusok szabályosságát és fokozza az ovulációk számát, a terhességek számának növekedése azonban nem volt igazolható. A clomifenkezelést metforminnal kiegészítve nő az ovulációk és a terhességek aránya, clomifenrezisztens betegekben is. Egyelőre nincs elegendő adat arról, hogy a metformin javítaná az FSH stimulálta ovulációindukciót vagy az in vitro fertilizáció sikerét.⁸ *Jakubowicz és mtsai* 1996 és 2000 között 96 nem cukorbeteg PCOS-ben szenvedő nő korai vetélesi (12. terhességi hét előtt) adatait dolgozták fel. A 65, napi 1000–2000 mg metformint szedő nő 67 terhességéből 6 korai vetéléssel végződött, 53 terminusra kiírt szülés és nyolc, a 37. terhességi hét előtt bekövetkezett szülés fordult elő. Egy újszülöttnél achondrodysplasiát állapítottak meg, a többi esetben nem fordult elő fejlődési rendellenesség. A gyógyszert nem szedő, 31 kontroll PCOS-betegből 13-ban fordult elő vetélés, 12 terminusra kiírt, és hat, a 37. terhességi hét előtt bekövetkezett szülés volt. A metformin-csoportban csökkent androgénszintet találtak, javult az inzulinrezisztencia.²⁴

Infertilitásban a kezelés végső célja nem az ovuláció, hanem az élveszülés. *Moll és mtsai* 38 randomizált vizsgálat alapján hasonlították össze a metformin és a clomifen-citrát hatását. Azt állapították meg, hogy az élve születések száma nem volt szignifikánsan különböző a nem clomifenrezisztens policisztás ovárium szindrómában szenvedő betegekben a metformin + clomifen kombináció hatására, összehasonlítva a clomifenkezeléssel. A clomifenrezisztens betegekben azonban a metformin + clomifen kezelés mellett gyakoribb volt az élve születések száma. Ugyancsak kedvező hatást észleltek a metformin önálló alkalmazása és az ováriumok laparoszkópos diathermiás kezelését összehasonlítva. Ezekkel szemben metforminterápiára nem javult az FSH-kezelés, illetve az *in vitro* fertilizáció hatékonysága.³²

A nem alkoholos eredetű zsírmáj (NAFLD) metforminkezelése

A nem alkoholos eredetű zsírmáj eltérő súlyosságú szövettani elváltozások gyűjtőneve, amely magában foglalja a zsírmájat, a nem alkoholos eredetű steatohepatitist, a fibrosist és a cirrhosist. Az ismeretlen eredetű enzimemelkedés leggyakoribb oka a nem alkoholos eredetű zsírmáj. Az elsődleges NAFLD a metabolikus szindróma részének tekinthető. Nem egyértelmű, hogy a növekedett testtömegindex hajlamosít-e NAFLD-re, valószínű, hogy az abdominális típusú elhízásnak, a megnövekedett csípőkörfogatnak fontosabb a szerepe. Az inzulinrezisztencia az NAFLD egyik kockázati tényezője.³¹ Jelenleg nem ismert az NAFLD hatásos kezelése. Az életmódváltozás mellett számos gyógyszert kipróbáltak, amelyek között az inzulinérzékenységet befolyásoló szerek is helyet kaptak, mivel az inzulinrezisztencia kulcsfontosságú az NAFLD patogenezisében. A metformin ismerten fokozza az inzulinérzékenységet. Ob/ob leptinhiányos egerekben a metformin az inzulinrezisztencia befolyásolása révén csökkentette a steatosist és a hepatomegalia mértékét. A kontrollcsoportban a kalóriamegszorítás eredményei elmaradtak a metforminnal kezeltékétől.²⁷ Tízennégy, szövettanilag is igazolt nem alkoholos zsírmájban szenvedő betegnél 4 hónapon át alkalmazott, napi 500 mg metformin szignifikánsan csökkentette a transzaminázszintet, javította az inzulinérzékenységet – a kisebb mértékű hepatikus TNF- α -felszabadulás következtében –, valamint 20%-kal csökkentette a máj nagyságát. A vizsgálat végén nem történt májbiopszia, ezért a szövettani változás nem volt megítélhető.²⁹ *Bugianesi és mtsai* metformin hatását hasonlították össze az E-vitamin hatásával, illetve az étrendi kezeléssel. Maximálisan napi 2000 mg metformin alkalmazása esetén a kóros májenzimértékek hamarosan normálissá váltak, míg az étrendi csoportban a betegek 30%-ában, az E-vitamint szedők között kevesebb mint 10%-ban sikerült ezt a hatást elérni.³ Egy másik vizsgálatban

a zsír- és kalóriaszegény diéta és a metformin hatását hasonlították össze. A gyulladás és a fibrosis szövettani jelei a metforminnal kezeltékben nem szignifikáns mértékben, de jobban javultak. A transzaminázok, az inzulin- és C-peptid-szint, a HOMA-index, szignifikánsan nagyobb mértékben javult a metformin-csoportban.⁴³ Máiig nincs bizonyítottan hatásos kezelés NAFLD-ben, ami részben abból ered, hogy a NAFLD, illetve a nem alkoholos zsírmáj diagnosztikus kritériumai nem egységesek, valamint abból, hogy nem egységes az álláspont a kezelés hatásosságának meghatározásában. További vizsgálatok szükségesek a metformin ilyen irányú hatásosságának megítélésére.

A metformin testsúlycsökkentő hatása

A diabetológiában sarokkönek számító United Kingdom Prospective Diabetes Study, amely 10 éven át követte 2-es típusú cukorbetegség kezelését, a metformin-csoportban mintegy 1,5 kg-os testsúlygyarapodást írt le, a glibenklamid-csoportban ugyanakkor 4 kg-os testsúlygyarapodás volt megfigyelhető a 10. évben.⁴¹

A nagyobb betegszámú (4360), de rövidebb ideig tartó (48 hónap) Diabetes Progression Outcomes Trial korábban nem megfelelő életmódú, gyógyszert nem szedő 2-es típusú diabeteses betegen vizsgálta a metformin, glibenklamid, illetve a rosiglitazon hatását. A testsúlyt illetően azt találták, hogy míg a glibenklamid- és a rosiglitazin-csoportban a testsúly növekedett (+1,6, +4,8 kg), addig a metformin a testsúly csökkenését (-2,9 kg) okozta.²⁵ A QUARTET vizsgálatban korábban szulfanilureával nem megfelelően beállított 639 diabeteses beteg vett részt. A szulfanilurea mellé adott thiazolidendion 2,8 kg-os testsúlynövekedést okozott, míg a metforminnal való kiegészítés a testsúly 1,0 kg-os csökkenéséhez vezetett.²¹

Nem diabeteses, de abdominálisan elhízott személyek körében végzett vizsgálatok közül a legnagyobb betegszámú a Biguanides and Prevention of the Risk in Obesity volt, amelyben 324 beteg vett részt. A férfiak derék-csípő hányadosa $\geq 0,95$, míg a nők $\geq 0,8$ volt. Napi 850 mg metformin a placebohoz képest 2,0 kg-mal csökkentette a testsúlyt.¹²

Túlsúlyos (testtömegindex >28 kg/m²) és kórosan elhízott (BMI >43 kg/m²) betegek testsúlya metformin szedése során a túlsúlyos csoportban 13 kg-mal,³⁶ a kórosan elhízott csoportban 5,9 kg-mal csökkent.¹⁵ A túlsúlyos csoportban a betegek a metforminkezelés mellett kalóriaszegény diétát tartottak. A szerzők megállapítása szerint a metforminnal kalóriaszegény diéta mellett elsősorban az abdominális jellegű elhízásban lehet testsúlycsökkentő hatása. Százötven elhízott (BMI >30 kg/m²) nő részvételével a metformin, a sibutramin és az orlistat testsúlycsökkentő hatását vizsgálták 6 hónapos követés során. Mind-

három gyógyszer csökkentette a testsúlyt, ez a metformin-csoportban átlag 9 kg volt.¹⁶ A metforminnal végzett vizsgálatok mintegy felében írtak le testsúlycsökkenést (1. táblázat).

Ez a hatás leginkább a korábban gyógyszerrel nem kezelt betegekben jelentkezett, a kiindulási testsúlyhoz képest, illetve egyéb gyógyszeres kezelés hatásával összevetve. A placebo-kontrollált vizsgálatokban a testsúlycsökkenés nem volt szignifikáns. A metformin testsúlysemleges, illetve testsúlycsökkentő hatása jelentős előny a diabetes mellitus kezelésében, de önmagában testsúlycsökkentésre nem alkalmazható.

A metformin hatása a HIV gyógyszeres kezelése mellett fellépő szénhidrát-háztartási zavarra

Az aktív antiretrovirális kezelés (HAART) elkezdése óta egyéb szerek együttes adásával megnyúlt a HIV-betegek élettartama, és javult a betegek életminősége is. Jelenleg háromféle szubsztanciából 14 gyógyszer áll rendelkezésünkre. Ezek a következők: a vírus reverz transzkriptáz enzimének nukleozid-analóg (NRTI) és nem nukleozid-analóg (NNRTI) gátlói

és a vírusproteáz inhibitorai (PI). 1997-ben az American Food and Drug Administration a 2-es típusú diabetes mellitus előfordulásának növekedésére hívta fel a figyelmet azokban a HIV-betegekben, akiket proteázinhibitorokkal kezeltek. Már előbb felfigyeltek a szérumkoleszterin és a szérumtrigliceridek növekedésére, a szervezet zsírelszlási zavarával együtt. Elsősorban a tarkótáján és intraabdominálisan fokozódik a zsírszövet mennyisége, ezzel egyidejűleg csökken az arcon és a végtagokon, amit lipodystrophiának neveztek el. A 2-es típusú DM, a hyperlipoproteinaemia és az intraabdominális kövérség együttes előfordulását metabolikus X-szindrómának nevezték, a HIV-től vagy annak kezelésétől függetlenül. Mind ezt HAART alkalmazásával és proteázinhibitorokkal (PI) kezelték figyelték meg, de azokban is előfordult, akiket csak NRTI-vel, PI nélkül kezeltek.⁵ Különböző vizsgálatok szerint antiretrovirális, elsősorban PI-kezelés alkalmazásával a betegek 7%-ában manifeszt 2-es típusú DM keletkezik, 32%-ban csökkent glukóztolerancia fordul elő. Oka részben a perifériás inzulinrezisztencia, ami a kezeléssel és nem a HIV-fertőzéssel kapcsolatos.²⁶ A nem kezelt HIV-fertőzés, antiretrovirális terápia nélkül fokozott inzulinérzé-

1. táblázat. A metformin és egyéb orális antidiabetikumok hatása a testsúlyra, illetve a testtömegindexre (BMI) 6 hónapnál hosszabb klinikai vizsgálatokban

Szerzők	Idő (hónap)	Betegszám	Gyógyszerek	Átlagos változás a testsúlyban (kg) vagy a BMI-ben (kg/m ²)
UK Prospective Diabetes Study Group ⁴¹	120	1030	Metformin	+1,5 kg
			Diéta	+1,9 kg
Kahn SE és mtsai ²⁵	48	4360	Glibenklamid	+3,7 kg
			Metformin	-2,9 kg
			Glibenklamid	+1,6 kg
Yamanouchi T és mtsai ⁴⁶	12	114	Rosiglitazon	+4,8 kg
			Metformin	-0,7 kg/m ²
			Glimepirid	-0,2 kg/m ²
Scherthamer G és mtsai ³⁹	12	1119	Pioglitazon	+0,9 kg/m ²
			Metformin	-2,5 kg
Cambell IW és mtsai ⁴	12	48	Pioglitazon	+1,9 kg
			Metformin	-1,97 kg
DeFronzo RA és mtsai ⁹	7	289	Glipizid	+2,62 kg
			Metformin	-0,6 kg
Hällsten és mtsai ²⁰	6,5	45	Placebo	-1,1 kg
			Metformin	-2,0 kg
Hoffman J és mtsai ²³	6	96	Rosiglitazon	+0,6 kg
			Placebo	+0,1 kg
			Metformin	-0,5 kg
Collier A és mtsai ⁷	6	24	Acarbose	-0,8 kg
			Placebo	+0,2 kg
			Metformin	+0,2 kg/m ²
Gerich J és mtsai ¹³	24	428	Glipizid	+0,5 kg/m ²
			Metformin-nateglinid	-0,4 kg
			Metformin-glibenklamid	+0,8 kg

kenységhez vezet.¹⁷ A HAART-asszociált inzulinrezisztencia hyperinsulinizmussal kapcsolatos, ezért a glukóztolerancia zavara nem hasnyálmirigy-eredetű. A proinzulin-inzulin konverzió csökkenése újban vált ismertté. A PI-kezelés mellett az inzulinreceptorok béta-láncainak csökkent expressziója, és a glukóztanszporter GLUT4 aktivitás gátlása volt megfigyelhető. Ez az inzulinrezisztencia magyarázatát jelentheti. Klinikailag ez a cukorbetegség nem különíthető el a 2-es típusú diabetes mellitustól, a ketoacidosis hajlam mérsékelte.³⁸ A HAART-asszociált diabetes ezért diétával, szulfanilureaszármazékkal, inzulinérzékenyítő szerekkel, metforminnal vagy thiazolidendionnal egyensúlyban tartható.³⁵

Hadigan és mtsai kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban 12 héten át napi 2×500 mg dózisban alkalmaztak metformint, HIV-pozitív, lipodystrophiás, hyperinsulinaemiás és csökkent glukóztoleranciában szenvedő betegeknek. A placebohoz viszonyítva szignifikánsan csökkent a hyperinsulinaemia, csökkent a diasztolés vérnyomás, a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) és a szöveti plazminogénaktivátor (TPA) szintje, valamint a testsúly és a derék-körfogat.¹⁸

Összefoglalva, a metformint jelenleg a 2-es cukorbetegség kezelésére alkalmazzuk, ha a diéta és a fokozott fizikai aktivitás nem elegendő a vércukorszint megfelelő szabályozásához. Egyéb javallatban egyelőre ez a gyógyszer egyetlen országában sincs törzskönyveztve. Jól tervezett, nagyszámú betegen elvégzett klinikai vizsgálat alapján lehetne állást foglalni arról, hogy a metformin a cukorbetegségen kívül egyéb betegségekben is alkalmazható-e.

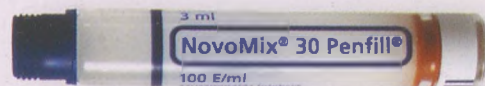
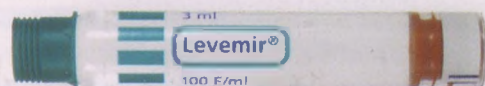
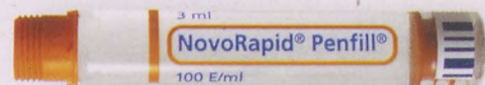
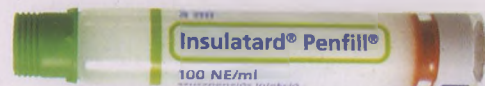
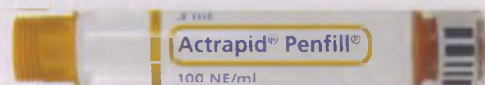
Irodalom

1. **Abbasi F, Carantoni M, Chen YDI, Reaven GM:** Further evidence for a central role of adipose tissue in the antihyperglycaemic effect of metformin. *Diabetes Care* 1998; **21**: 1301-1305.
2. **Bailey CJ, Turner RC:** Drug therapy: Metformin. *N Engl J Med* 1996; **334**: 574-579.
3. **Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, David E, Rizzetto M, Marchesini G:** A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**(5): 1082-90.
4. **Cambell IW, Menzies DG, Chalmers J, McBain AM, Brown IR:** One year comparative trial of metformin and glipizide in type 2 diabetes mellitus. *Diab Metab* 1994; **20**: 394-400.
5. **Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA:** Natural history, diagnosis and prediction of HIV protease inhibitor-induced lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus. *Lancet* 1999; **353**: 2094-2099.
6. **Cialdi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odo-Ford R, Olefsky JM, Yen SS:** Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation on insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 1421-1425.
7. **Collier A, Watson HH, Patrick AW, Ludlam CA, Clarke BF:** Effect of glycemic control, metformin and gliclazide on platelet density and aggregability in recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetes et Metabolisme* 1989; **15**: 420-425.
8. **Costello ME, Eden JA:** A systemic review of the reproductive system of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; **79**: 1-13.
9. **DeFronzo RA, Godman AM:** Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995; **333**: 541-549.
10. **Ehrmann DA:** Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1223-1236.
11. **Ehrman DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS:** Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; **96**: 520-527.
12. **Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, Andre P, Isnard F:** The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *Diabetes Care* 1996; **19**: 920-926.
13. **Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA:** PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2093-2099.
14. **Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S:** Hypersecretion of androstendione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79**: 1158-1165.
15. **Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, Subbiah MT, Weber K, Illig E:** Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism* 2001; **50**: 856-861.
16. **Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, Melek Ertorer E, Tanaci N, Bascil Tutuncu N:** Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002; **4**: 49-55.
17. **Grinspoon S, Carr A:** Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; **352**: 48-62.
18. **Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S:** Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; **284**: 472-477.
19. **Haisenleder DJ, Dalkin AC, Ortolano GA, Marshall JC, Shupnik MA:** A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology* 1991; **128**: 509-517.
20. **Hallstein K, Virtanen KA, Lonnqvist F, Sipila H, Oksanen A, Viljanen T:** Rosiglitazone but not metformin enhances insulin- and exercise-stimulated skeletal muscle glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; **51**: 3479-3485.
21. **Hanefeld M, Brunetti P, Scherthaner GH, Matthews DR, Charbonell BH:** One-year glycemic control with sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**: 141-147.

22. **Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Satter N:** Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003; **361**: 1894-1901.
23. **Hoffmann J, Spengler M:** Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med* 1997; **103**: 483-490.
24. **Jakubowicz DJ, Iurno MJ, Jakubowicz S, Roberts KE, Nestler JE:** Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 524-529.
25. **Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP:** Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburid monotherapy. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2427-2443.
26. **Leow MKS, Addy CL, Mantzoros CS:** Human Immunodeficiency Virus/Highly Active Antiretroviral Therapy-Associated Metabolic Syndrome: Clinical Presentation, Pathophysiology, and Therapeutic Strategies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 1961-1976.
27. **Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM:** Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptindeficient mice. *Nat Med* 2000; **6**: 998-1003.
28. **Lord JN, Flight IHK, Norman RJ:** Metformin in polycystic ovary syndrome: systemic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; **327**: 951-955.
29. **Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N:** Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; **358**: 893-894.
30. **Marshall JC, Eagleson CA:** Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; **28**: 295-324.
31. **Merceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG:** Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 434-438.
32. **Moll E, Van der Veen F, van Wely M:** The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systemic review. *Human Reproduction Update* 2007; **13**: 527-537.
33. **Moran C, Azziz R:** The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; **28**: 63-75.
34. **Munir I, Yen HW, Geller DH, Torbati D, Bierden RM, Weitsman SR, Agarwal SK, Magofinn DA:** Insulin augmentation of 17 α -hydroxylase activity is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; **145**: 175-183.
35. **Mulligan K, Yang Y, Winiger DA, Koletar SL, Parker RA, Alston-Smith BL, Schouten JT, Fielding RA, Basar MT, Grinspoon S:** Effects of metformin and rosiglitazone in HIV-infected patients with hyperinsulinaemia and elevated waist/hip ratio. *AIDS* 2007; **21**: 47-57.
36. **Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati E, Gagliardi L, Colitta D:** Effect of long-term treatment of metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2767-2774.
37. **Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW:** Dysregulation of cytochrome P450c17a as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; **53**: 785-791.
38. **Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A:** Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria: Association with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and hypoadiponectinaemia. *Diabetes Care* 2007; **30**: 113-119.
39. **Scherthauer G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P:** Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 6068-6076.
40. **Stumvoll M, Nurjhan NJ, Perriello G, Dailey G, Gerich JE:** Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; **333**: 550-554.
41. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group:** effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with Type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; **352**: 854-865.
42. **University Group Diabetes Program:** A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970; **19**(Suppl 2): 747-830.
43. **Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K:** Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19**: 537-544.
44. **Voutilainen R, Franks S, Mason HD, Martikainen H:** Expression of insulin-like growth factor (IGF), IGF binding protein, and IGF receptor messenger ribonucleic acid in normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 1003-1008.
45. **Winkler G, Fövényi J:** Buthylbiguaniddal, csökkentett szénhidrátbevitellel kiváltott tejsavacidózis diabetes mellitusban. *Orv Hetilap* 1977; **118**: 2466-2470.
46. **Yamanouchi T, Sakai T, Igarashi K, Ichiyonagi K, Watanabe H, Kawasaki T:** Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; **22**: 980-985.

Levelezési cím: Dr. Pusztai Péter
 SE, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: peterpusztaimd@hotmail.com

Egyszerű Pontos Biztonságos



NovoPen® 4 felírási jogosultság: Diabetológiai szakrendelés szakorvosa, gyermekgyógyász szakorvos, fekvőbeteg-gyógyintézet belgyógyász szakorvosa
Indikáció: Intenzifikált inzulin-terápiában (legalább napi háromszori inzulinadás) részesülő 18 év alattiaknak, terhes nőknek, vakoknak és gyengéniátónak, felső végtagjukra mozgáskorlátozottaknak. Bruttó fogy. ár: 10 285 Ft, TB támogatás: 8 228 Ft, térítési díj: 2 058 Ft, Kihordási idő: 36 hónap, Felírható ME 1, Közgyógy.ellátás: K
A NovoPen® 4 rendelése előtt kérjük, olvassa el a használati útmutatót!



Novo Nordisk Hungária Kft.
1025 Budapest, Felsőzöldmáli út 35. Telefon: 325-9161 Fax: 325-9169
Ingyenesen hívható zöldszám, munkanapokon: 9-12-ig 06-80-200-970 www.novonordisk.hu

NovoPen® 4
A megbízható választás

A NovoPen®, a Penfill®, a NovoFine®, a NovoRapid®, a Levemir®, a NovoMix® 30, az Actrapid® és az Insulatard® a Novo Nordisk A/S tulajdonát képező védjegy

METFORMINNAL NEM MEGFELELŐEN BEÁLLÍTOTT 2-ES TÍPUSÚ DIABETESESEK BEN ALKALMAZOTT VILDAGLIPTIN- ÉS GLIMEPIRIDKEZELÉS HATÉKONYSÁGA ÉS BIZTONSÁGOSSÁGA

Dr. Kempler Péter

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A dipeptidil-peptidáz (DPP)-4-gátlók sorába tartozó vildagliptin hatása glukózdependens; nagyobb vércukorértékek esetén az antiglykaemiás hatás a hypoglykaemia érdemi veszélye nélkül fokozódik. A vércukorcsökkentő hatáshoz hozzájárul a szer glukagonszekréciót gátló hatása. Kombinációs kezelés során, a DPP-4-gátlás révén, a vildagliptin fokozza a metformin hatását. Ferrannini és mtsai nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabeteses betegekben kiegészítőleg alkalmazott vildagliptin (2×50 mg, $n=1396$) és glimepirid (átlagos adag 4,5 mg, $n=1393$) hatékonyságát és biztonságosságát hasonlították össze. Ötvenkét hét elteltével a két szer glykaemiás hatékonysága nem különbözött. A vizsgálat kezdetén mindkét csoportban 7,3%-os HbA_{1c} -érték vildagliptin adása mellett 0,44%-kal, glimepirid adása mellett 0,53%-kal csökkent. A 7% alatti HbA_{1c} -célértéket a vildagliptinnel kezelték 54,1%-a, a glimepiridkezelésében részesülő betegek 55,5%-a érte el. A hypoglykaemia gyakorisága nagyságrenddel volt nagyobb glimepirid adása mellett. Súlyos, külső segítséget igénylő hypoglykaemia csak a glimepiriddel kezelték körében fordult elő.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabetes mellitus, vildagliptin, glimepirid, DPP-4-gátlók

Kempler P: EFFICACY AND SAFETY OF VILDAGLIPTIN VS. GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS INADEQUATELY CONTROLLED ON METFORMIN MONOTHERAPY

SUMMARY: The effect of the dipeptidyl-peptidase (DPP)-4 inhibitor vildagliptin is glucose dependent: the antiglycaemic effect is higher in the case of high blood glucose values, without a relevant risk of hypoglycaemia. Vildagliptin inhibits glucagon secretion and this property contributes to the glycaemic effect. Due to DPP-4 inhibition vildagliptin enhances the effect of metformin during combination treatment. Ferrannini et al. compared the efficacy and safety of vildagliptin (2×50 mg, $n=1396$) vs. glimepiride (mean dose 4,5 mg, $n=1393$) in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. After 52 weeks there was no difference between the glycaemic efficacy of the two drugs. Mean HbA_{1c} was 7,3% at the start of the study in both groups, while the reduction was 0,44% in patients with vildagliptin and 0,53% in the glimepiride group. Evaluating the HbA_{1c} values, 54,1% of vildagliptin treated patients, while 55,5% of glimepiride treated patients reached the target level below 7%. The risk of hypoglycaemia was higher with a magnitude in glimepiride treated patients compared to those treated with vildagliptin. Severe hypoglycaemia requiring the help of another person was observed in the glimepiride group only.

Key words: type 2 diabetes mellitus, vildagliptin, glimepirid, DPP-4 inhibitors

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 267–271.

RÖVIDÍTÉSEK: DPP-4: dipeptidil-peptidáz-4; GIP: glukózdependens inzulinotrop polipeptid; GLP: glukagon-szerű peptid

Inkretinhatáson azt értjük, hogy adott mennyiségű glukóz szájon át történő fogyasztása számottevően nagyobb mennyiségű inzulinszekréciót eredményez, mint ugyanezen mennyiség paraenterális bevitelével.⁴ A jelenség leírása – 1930-ban – Jean La Barre fiziológus nevéhez fűződik, a különbség gasztrointesztinális faktorok hatásával magyarázható, ezt tükrözi az „enteroinzuláris tengely” elnevezés is. A későbbi kutatások

tisztázták, hogy a két fő inkretin, a GLP-1 (glukagon-szerű peptid) és a GIP (glukózdependens inzulinotrop polipeptid) közül fiziológiás körülmények között a GLP-1 a nagyobb jelentőségű.

Mind a GLP-1, mind a GIP biológiai féléletideje rendkívül rövid, ugyanis ezeket az enterohormonokat a dipeptidil-peptidáz (DPP)-4 enzim néhány perc alatt elbontja. A farmakológiai kutatás érthető-

en az inkretinhatás tartós voltának elérésére törekedett, és erre két módon adódott lehetőség:^{6,8,13,21} egyrészt GLP-1-analógok (liraglutid), illetve GLP-1-receptor-agonisták (exenatid), másrészt DPP-4-gátlók alkalmazása révén; utóbbiak sorában hazánkban a sitagliptin és a vildagliptin van forgalomban.

Vildagliptin a klinikai gyakorlatban

A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében a tiazolidindionok forgalomba kerülése óta új, innovatív készítménycsaládot elsőként a DPP-4-gátlók jelentettek.^{5,8,10,11,17} A hazánkban 2008 novemberében forgalomba került vildagliptin rendelkezik a DPP-4-gátlók valamennyi alapvető tulajdonságával. Bár az inzulinválasztást serkentő szerről van szó, a hatás glukózdependens: a secretagóg hatás magasabb vércukorszintek esetén fokozódik. Az inzulinszekréció fiziológiáshoz közel álló stimulálásáról van szó, a hypoglykaemia számottevő veszélye nélkül: normális vércukorértékek esetén a vércukorcsökkenés nem jön létre.²² A vércukorcsökkenés létrejöttében az inzulinszekréciót glukózdependens módon serkentő hatáson kívül a glukagonszekréciót gátló effektusnak is fontos szerepe van. További előny, hogy vildagliptinkezelés során nem figyelhető meg testsúlygyarapodás – ellenkezőleg, jellemző módon enyhe étvágytalanság, mérsékelt fogyás a jellemző. E hatás különösen kedvező, ha figyelembe vesszük, hogy a 2-es típusú cukorbetegség többsége túlsúlyos, illetve elhízott. A vildagliptin kardiiovaszkuláris szempontból biztonságos, eddigi alkalmazása során enyhe, nem súlyos mellékhatásokról (elsősorban nasopharyngitisről, fejfájásról) számoltak be.²

A vildagliptin monoterápiában történő alkalmazása során mind placebóval,¹⁵ mind pedig rosiglitazonnal összehasonlítva hatékonyan bizonyult a 2-es típusú diabetes kezelésében.^{16,17} A klinikai gyakorlatban mind a nemzetközi,¹⁴ mind pedig a hazai⁹ ajánlásoknak megfelelően a 2-es típusú diabetes kezelésében a diéta és a fokozott fizikai aktivitás mellett az elsőként választandó gyógyszeres kezelés a metformin, egyéb szerek adása a metforminkezelés elégtelensége esetén javasolt. Metforminkezelés mellett nem megfelelő anyagcsere-állapotú 2-es típusú cukorbetegségben a vildagliptin (50 mg/nap), illetve a placebo hatását hasonlították össze. Az aktív ágon a HbA_{1c}-érték a kiindulási átlagos 7,7% értékről átlagosan 0,6%-kal csökkent, a vizsgálat végén, 52 hét elteltével a HbA_{1c}-értékben mutatózó különbség $-1,1\%$ volt a vildagliptin-csoport javára ($p < 0,001$).¹

Egy további tanulmányban metforminkezelés mellett nem kielégítően kontrollált anyagcsere-helyzetű 2-es típusú cukorbetegség háromkarú, placebo-kontrollált 24 hetes vizsgálat keretében napi 1×50 és napi 1×100 mg vildagliptin-, illetve placebokezelésben részesültek.³ Az éhomi vércukorszint az aktív szert kapó csoportokban dóziszfüggő módon csökkent

($-0,8$, illetve $-1,7$ mmol/l), míg a placebo-ágon érdemben nem változott. Mind az 50, mind a 100 mg vildagliptinkezelésben részesülő betegek esetében mérséklődött a HbA_{1c}-érték is (átlagosan $-0,5\%$ -kal, illetve $-0,9\%$ -kal, p egyaránt $< 0,001$). Elemezték a 7% alatti HbA_{1c}-értéket elérők arányát a kiindulási HbA_{1c} és az alkalmazott dózis függvényében is. Igazolható volt, hogy a $\leq 7,9\%$ értékkel rendelkezők körében a követés végén a napi 1×50 mg vildagliptinkezelésben részesülők 50%-a, míg az 1×100 mg kezelésben részesülők 54,4%-a érte el a 7% alatti HbA_{1c}-célértéket. Ugyanez az arány 7,9–8,5% közötti kiindulási HbA_{1c}-érték esetén a két csoportban, az előbbi sorrendben, 22,1%, illetve 31,4% volt. 8,5% feletti kiinduló HbA_{1c} esetén az arányok 7,5%-nak, illetve 16,4%-nak adódtak. A vildagliptin dóziszfüggő hatása tehát e vizsgálatban is igazolható volt.³

A vildagliptin–metformin kombináció azért is előnyös terápiás választás, mert a DPP-4-gátlás révén jobban érvényesül a metformin GLP-1-szintet növelő hatása, és ennek révén a metformin glykaemiás hatása fokozódik.^{5,13}

Vildagliptin és glimepirid hatékonysága és biztonságossága metforminnal nem kellően kontrollált betegekben

A közleményben részletesebben bemutatandó vizsgálatban *Ferrannini és mtsai* metformin-monoterápiával nem kellően kontrollált 2-es típusú diabeteses betegek körében a vildagliptin és a glimepirid hatékonyságát és biztonságosságát hasonlították össze.⁷ A vizsgálat elsődleges célkitűzése annak megítélése volt, hogy a vildagliptin hatékonysága az 52. héten elért HbA_{1c}-csökkenés alapján elmarad-e a glimepiridétől.

Betegek és módszerek

A vizsgálatba 18–73 év közötti 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeket választottak be, akik esetében a HbA_{1c} 6,5–8,5% közötti, a testtömegindex (BMI) 22–45 kg/m² volt. Ugyancsak a beválasztási kritériumok közé tartozott, hogy a betegek legalább 3 hónapja részesüljenek metforminkezelésben, a metformin adagjának az első vizitet megelőzően az 1500 mg-ot meg kellett haladnia. A fontosabb kizáró kritériumok sorába az alábbiak tartoztak: 1-es típusú diabetes mellitus, akut metabolikus szövődmény 6 hónapon belül, akut fertőzés az első vizitet megelőző 4 hétben, súlyos szívbetegség, klinikailag jelentős máj- vagy vesebetegség. A kizáró tényezők sorába tartozott a normálérték háromszorosát meghaladó transzaminázérték, a direkt bilirubin esetében a normálérték 1,3-szorosát meghaladó érték, férfiak esetében 132 μ mol/l, nők esetében 123 μ mol/l feletti szérumkreatininérték. A vizsgálatba bevont betegek esetében a megelőző metforminkezelés átlagos ideje 36 hónap, a napi átlagos dózis 1898 mg volt. A betegek fele ($n=1396$) random módon vildagliptint (naponta 2×50 mg), a másik fele ($n=1393$) glimepiridet (maximum 6 mg/nap dózissra feltitrálva, átlagos dózis 4,5 mg/nap) kapott.

A hatékonyság és biztonságosság megítélése

A kiindulási HbA_{1c}-érték mindkét betegcsoportban 7,3% volt. A vizsgálat elsődleges végpontja a HbA_{1c} változása volt a kiindulási értéktől a vizsgálat 52. hetéig. E periódus alatt a HbA_{1c} átlagos csökkenése 0,44% (SE 0,02%) volt a vildagliptin- és 0,53% (0,02%) a glimepirid-csoportban (1. ábra). A két csoport között non-inferioritás igazolódott (97,5%-os konfidenciaintervallum: 0,02%, 0,16%). 7% alatti HbA_{1c}-értéket a vildagliptin-, illetve a glimepirid-csoport tagjai hasonló arányban (54,1%-ban, illetve 55,5%-ban) értek el. Ugyanakkor azon betegek aránya, akik a 7% alatti célértéket hypoglykaemia nélkül érték el, szignifikánsan nagyobb volt a vildagliptin-csoportban (50,9%), mint a glimepirid-csoportban (44,3%, p=0,006). Nem mutatkozott érdemi különbség a vildagliptin-, illetve glimepiridkezelésben részesülő két csoport között akkor sem, ha külön értékelték a vizsgálat kezdetén 8%-os HbA_{1c} feletti értékkel rendelkező betegeket (2. ábra).

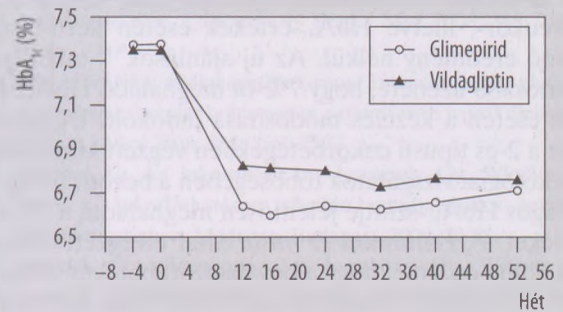
A kiindulási értékhez viszonyított átlagos éhomi vércukorcsökkenés az 52. héten hasonló volt mindkét csoportban: a vildagliptinnal kezelték körében 1,01 (0,06) mmol/l, míg a glimepiriddel kezelték esetében 1,14 (0,06) mmol/l.

Értékelték a hypoglykaemiás események előfordulását (hypoglykaemiának a jellemző tünetek és a beteg által önellenőrzés során mért <3,1 mmol/l plazmaglukózérték együttes előfordulását tekintették), külön értékelve a súlyos fokú hypoglykaemiás epizódok számát (utóbbiak esetében a hypoglykaemia ellátása külső segítséget igényelt), az adatokat a 3. ábrán mutatjuk be. A hypoglykaemiás események száma a vildagliptinnal kezelték körében 39, a glimepiriddel kezelt betegek esetében 554 volt, tehát a két csoport között 14-szeres a különbség (3/a. ábra). A vildagliptin-csoportban 23, a glimepiriddel kezelték esetében 224 beteg esetében fordult elő legalább egy hypoglykaemiás epizód (3/b. ábra). Súlyos fokú hypoglykaemia csak a glimepiriddel kezelt betegekben fordult elő (összesen 10 alkalommal), a vildagliptinnal kezelték körében egyetlen esetben sem (3/c. ábra).

Vildagliptinkezelésben részesülő beteg hypoglykaemia miatt nem hagyta abba a vizsgálatot, ugyanakkor ez a glimepirid-csoportban 11 esetben fordult elő. A biztonságosság szempontjából az idős korban végzett post hoc analízis adatai is a vildagliptinkezelés előnyére utaltak (>65 év, n=712, átlagéletkor 68,4 év). Tizedannyi idős betegben fordult elő hypoglykaemiás esemény a vildagliptin-csoportban, mint a glimepiriddel kezelték körében (1,7%, illetve 16,4%).

A vizsgálatból adódó következtetések

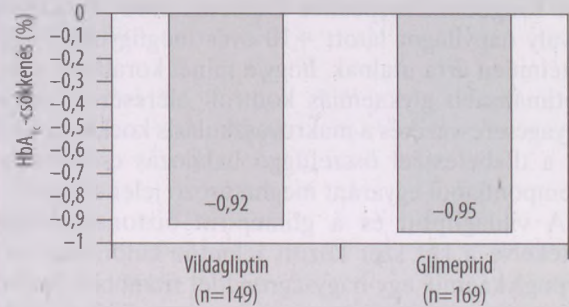
Napjainkban a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében a célérték-orientált kezelés és a korai kombináció került előtérbe.^{9,14} A betegek kezelése hosszú éveken keresztül inkább „kudarcorientáltak” volt tekinthe-



1. ábra. A kiindulási értékhez viszonyított HbA_{1c}-csökkenés az 52. héten metforminnal nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetesesekben a terápia vildagliptinnal, illetve glimepiriddel való kiegészítését követően.

Vildagliptin naponta 2×50 mg + metformin (n=1389).

Glimepirid naponta 1× maximum 6 mg + metformin (n=1383)

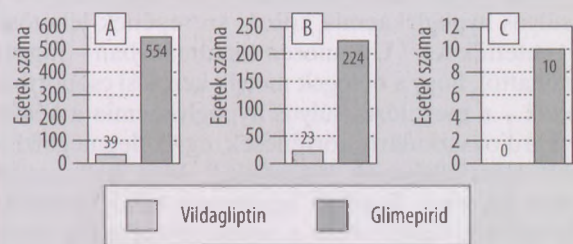


2. ábra. Metforminnal nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetesesekben alkalmazott kiegészítő vildagliptin-, illetve glimepiridkezelés hatása a HbA_{1c}-re 8%-os HbA_{1c} feletti értékkel rendelkező betegeken.

Kiindulási HbA_{1c} >8%.

Vildagliptin naponta 2×50 mg + metformin (n=149).

Glimepirid naponta 1× maximum 6 mg + metformin (n=169)



3. ábra. Hypoglykaemiás epizódok előfordulása metforminnal nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetesesekben alkalmazott kiegészítő vildagliptin-, illetve glimepiridkezelés mellett. (A) Összes hypoglykaemiás esetek száma. (B) Azon betegek száma, akikben egynél több hypoglykaemiás epizód fordult elő. (C) Súlyos (külső segítséget igénylő) hypoglykaemiás epizódok előfordulása.

Vildagliptin naponta 2×50 mg + metformin (n=1389).

Glimepirid naponta 1× maximum 6 mg + metformin (n=1383)

tő, a terápia módosítására gyakran csak emelkedett vércukor-, illetve HbA_{1c}-értékek esetén került sor, átütő eredmény nélkül. Az új ajánlások^{9,14} talán legfontosabb üzenete, hogy 7%-ot meghaladó HbA_{1c}-érték esetén a kezelés módosítása indokolt. Ugyanakkor a 2-es típusú cukorbetegségben végzett klinikofarmakológiai vizsgálatok többségében a bevont betegek átlagos HbA_{1c}-szintje jelentősen meghaladta a 7%-os értéket. A *Ferrannini és mtsai* által elvégzett vizsgálat külön érdeme, hogy a beválasztott betegek átlagos HbA_{1c}-értéke a kívánatos célértéktől csak mérsékelten maradt el, mindkét betegcsoportban 7,3% volt. A vizsgálatba tehát olyan betegeket vontak be, akiknél a terápia bővítése indokolt volt, ugyanakkor ilyen, viszonylag kedvező anyagcsere-helyzetű betegcsoport vizsgálatára az eddigiekben nem került sor.

A vizsgálat fő eredménye, hogy a vildagliptin és a glimepirid hatékonysága a HbA_{1c} csökkentésében nem különbözött. Az átlagos HbA_{1c}-érték mindkét betegcsoportban a 7%-os érték alá került. A United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) tavaly napvilágot látott +10 éves megfigyelési egyértelműen arra utalnak, hogy a minél korábban minél optimálisabb glykaemiás kontroll elérésére törekvő anyagcsere-vezetés a makrovaszkuláris kockázat, illetve a diabéteszel összefüggő halálozás csökkentése szempontjából egyaránt meghatározó jelentőségű.¹²

A vildagliptin és a glimepirid biztonságosságát értékelve a két szer között jelentős különbség volt: hypoglykaemia egy nagyságrenddel ritkábban fordult elő a vildagliptinnel kezelték körében. Súlyos, külső segítséget igénylő hypoglykaemiás epizód a vildagliptin-csoportban egyáltalán nem volt.

Valószínű, hogy a hypoglykaemia gyakoriságának a kardiovaszkuláris kimenetelre jelentősebb hatása van, mint azt korábban gondoltuk. A 6%-os HbA_{1c}-érték elérésére törekvő ACCORD vizsgálatot idő előtt fel kellett függeszteni, mert az intenzív terápiás ágon a halálozás szignifikáns mértékű emelkedését figyelték meg.¹⁹ Az ACCORD vizsgálatban előforduló 41 váratlan kardiovaszkuláris haláleset közül 21 esetben a súlyos hypoglykaemia kóroki szerepének lehetőségét vetették fel.¹⁹ Ugyanezen tanulmányban – függetlenül attól, hogy a betegek melyik kezelési csoportban voltak – a megelőző, súlyos hypoglykaemia a későbbi kardiovaszkuláris történések egyik legmegbízhatóbb előrejelzőjének bizonyult.¹⁹ Meg kell ugyanakkor jegyezni, hogy az ugyancsak tavaly publikált ADVANCE vizsgálatban a normoglykaemiára törekvő anyagcsere-vezetés nem vezetett a macroangiopathiás történések gyakoriságának emelkedéséhez, igaz, csökkenésük sem volt elérhető.²⁰ Fontos körülmény, hogy a napjainkban használt szulfanilureakészítmények között jelentős különbségek vannak. A gliclazid MR és a glimepirid közvetlen összehasonlító vizsgálata során a két szer hatékonysága azonos volt, azonban gliclazid MR adása mellett fele akkora volt a hypoglykaemia gyakorisága, mint glimepirid adása mellett.¹⁸

Összefoglalva, az adatok arra utalnak, hogy metforminkezelés mellett viszonylag elfogadható anyagcsere-állapotú, de a 7%-os HbA_{1c}-célértéktől elmaradó 2-es típusú cukorbetegségben a célérték mind vildagliptin, mind glimepirid hozzáadásával elérhető, azonban a hypoglykaemia kockázata nagyságrenddel kisebb vildagliptinkezelés mellett.

Irodalom

1. **Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A:** Twelve- and 52- week efficacy of the dipeptidyl peptidase inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**: 2874-2880.
2. **Amori RE, Lau Joseph, Pittas, AG:** Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; **298**: 194-206.
3. **Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ:** Effects of vildagliptine on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; **30**: 890-895.
4. **Creutzfeldt, W:** The [pre-]history of the inkretin concept. *Regul Pept* 2005; **128**: 87-91.
5. **Deacon CF, Ahrén B, Holst JJ:** Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV: a novel approach for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Exp Opin Investig Drugs* 2004; **13**: 1081-1102.
6. **Drucker DJ, Nauck MA:** The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; **368**: 1696-1705.
7. **Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, Shao Q, Dejager S:** Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009; **11**: 157-166.
8. **Gerő L:** Klinikai eredmények dipeptidil-peptidáz-4-gátló gyógyszerekkel. *Diabetol Hung* 2008; **16**: 261-272.
9. **Gerő L, Hídvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G:** A diabetes mellitus körismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2009. *Diabetol Hung* 2009; **17(Suppl. 1)**: 5-67.
10. **Henness, S, Keam, SJ:** Vildagliptin. *Drugs* 2006; **66**: 1989-2001.
11. **Hídvégi T:** Inkretinhatáson alapuló készítmények – Galvus és Eucreas a klinikai vizsgálatok tükrében. *Metabolizmus* 2009; **6(Suppl. 1)**: 8-12
12. **Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA:** 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1577-1589.
13. **Holst JJ:** Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture. *Diabetologia* 2006; **49**: 253-260.
14. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B:** Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; **31**: 1-11.

15. **Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S:** Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2007; **76:** 132-138.
16. **Rosenstock A, Couturier A, Foley JE, Dejager S:** Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetic Med* 2007; **24:** 955-961.
17. **Rosenstock J, Fitchet M:** Vildagliptin: clinical trials programme in monotherapy and combination therapy for type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2008; **159(Suppl):** 15-23.
18. **Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, Novials A, Rottiers R, Rutten GEHM, Shaw KM:** GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; **34:** 535-542.
19. **The ACCORD Study Group:** Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **385:** 2545-2559.
20. **The ADVANCE Collaborative Group:** Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **385:** 2560-2572.
21. **Winkler G:** Az inkretinek. In: Jermendy Gy, Winkler G (szerk.): *Inkretinhatáson alapuló antidiabetikus terápia cukorbetegségben.* Medicina, Budapest, 2009; 39-98.
22. **Winkler G:** Vildagliptin. In: Jermendy Gy, Winkler G (szerk.): *Inkretinhatáson alapuló antidiabetikus terápia cukorbetegségben.* Medicina, Budapest, 2009; 111-127.

Levelezési cím: Dr. Kempler Péter
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika
 1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a
 E-mail: kempet@bel1.sote.hu

AZ ÖSSEJTEK JELLEMZÉSE, MOZGÁSA ÉS TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI A HUMÁN VASTAGBÉLBN

Valcz Gábor,⁽¹⁾ Dr. Sipos Ferenc,⁽¹⁾ Dr. Krenács Tibor,⁽²⁾ Spisák Sándor,⁽¹⁾ Dr. Tóth Kinga,⁽¹⁾ Dr. Molnár Béla,^(1,3) Dr. Tulassay Zsolt^(1,3)

(1) Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

(3) Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Munkacsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Napjainkban az őssejtekkel kapcsolatos kutatások az orvostudomány érdeklődésének előterében állnak, mert ezek felelősek a szervezet működése során elpusztult sejtek pótlásáért és szövetyógyulás során a sérült sejtek újratermeléséért. Az őssejtek a csontvelőből vándorolnak a szervekbe, a szövetekbe, ahol egy mezenchimális sejtekből és extracelluláris mátrixból álló sajátos mikro környezetben, az ún. „niche”-ben osztódnak. A „niche”-ből érkező molekuláris jelek szabályozzák az őssejtek osztódási tulajdonságait. A mikro környezetből érkező hibás jelzéseknek (szignáloknak) a daganatok kialakulása és az áttétképzés szempontjából kiemelkedő fontosságuk lehet. A dolgozat az őssejtek és a szövety mikro környezet közötti szabályzó kapcsolatokat, és ezeknek a vastagbélrák kialakulásban betöltött szerepét foglalja össze.

Kulcsszavak: őssejt, „niche”, őssejtmozgás, őssejt-proliferáció, őssejtterápia

Valcz G, Sipos F, Krenács T, Spisák S, Tóth K, Molnár B, Tulassay Zs: THE CHARACTERISATION OF THE STEM CELLS, THEIR MOTION AND THE OPPORTUNITIES OF THEIR THERAPEUTIC APPLICATION

SUMMARY: The researches connected to the stem cells are in the forefront of the interest of the medical science. Stem cells are responsible for the replacement of cells destroyed during the organisation's function, and for the reproduction of tissue-specific cells following an injury. In the course of a wandering process, bone marrow originated stem cells homing into organs, and tissues. The proliferation characteristics of a stem cell got into the tissue is expounded in a specific microenvironment, the so-called niche. The niche consists of mesenchymal cells, and the surrounding extracellular matrix. The signals arriving from the niche influence the proliferation characteristics of the stem cell. The wrong microenvironmental signals may be with outstanding importance in terms of the development of the colon cancer and the metastasis development. Here, we try to summarize our current knowledge about the regulatory processes between the stem cells and its niche, as well as their role in the development of the colon cancer.

Key words: stem cell, niche, stem cell motion, stem cell therapy

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 272–278.

RÖVIDÍTÉSEK: **ADCS:** adenoma-dysplasia-carcinoma szekvencia (adenoma-dysplasia carcinoma sequence); **APC:** vastagbél polyposus adenomája (adenomatous polyposis coli); **BMP:** csont morfogén protein (bone morphogenic protein); **BMPRI:** csont morfogén protein receptor-1 (bone morphogenic protein receptor 1); **CSC:** rákossejtek (cancer stem cells); **CXCR4:** kemokin (C-X-C motif) receptor 4; **Egr1:** korai növekedési válasz-1 fehérje (early growth response 1 protein); **FAP:** familiáris adenomatosis polyposis; **Kitl:** Kit ligand; **MMP:** mátrix metalloproteáz (matrix metalloproteinase); **pCSC:** rákossejt-előalakok (pre-cancerous stem cells); **S1P:** szfingozin-1-foszfát; **SDF1- α :** stromal cell-derived factor 1- α ; **SEMF:** szubepiteliális myofibroblastsejtek (subepithelial myofibroblasts); **sFRP5:** kiválasztott „frizzled” 5-ös típusú fehérje (secreted frizzled-related protein 5); **TGF- β :** transzformáló növekedési faktor- β (transforming growth factor- β); **TUNEL:** terminális deoxinukleotidil-transzferáz mediálta-2'-deoxiuridin, 5'trifoszfát-biotin végjelzés (terminal deoxynucleotidyl transferase biotin-dUTP nick end labeling); **TIC:** tumor kialakulását elindító sejtek (tumor initiating cells); **VCAM:** vascular cell adhesion molecule

Az őssejtkutatás egyik dinamikusan fejlődő területe az őssejteknek a vastagbél regenerációjában és a vas-

tagbélrák kialakulásában betöltött szerepének vizsgálata. A szervfejlődés (organogenezis) során a szö-

vetek összejektől alakulnak ki. A felnőtt szervezet szöveteiben a helyi összejek száma kevés, és differenciálódási képességük is korlátozott,³⁷ ezért nagyobb sérülésből eredő szövethiány pótlására képességük már nem elegendő. Ilyenkor a keringésből származó molekuláris jelek hatására feltehetően csontvelőből érkező összejek jelennek meg a sérülés helyén.²⁴ Itt speciális mikrokörnyezetben („niche”) külső ingerek hatására különbözőképpen aktiválódnak, és ennek eredményeként pótolják a hiányzó szöveti sejteket.¹⁹

A vastagbél szerkezetének szövettani áttekintése

A vastagbél jelentős mértékű hámsejt turnover-re fokozott utánpótlást, és így fokozott összejaktivitást kíván. Ezért ideális lehetőség az összejek részletes vizsgálatára. A vastagbél fala öt rétegből áll. A bélüreg felé eső réteg a nyálkahártya (mucosa), amit egy vékony körkörös izomréteg (muscularis mucosae) választ el az alatta főként laza rostos kötőszövetből álló submucosától, ezt követik a vastagbél hosszanti és körkörös izomrétegei, amit laza kötőszövetes réteg, néhol zsírszövet, majd végül a hasüreg felé hashártya fed.³³ A mucosa bélüreg felőli határát egyrétegű hengerhám alkotja (epithelium). A vastagbél jellegzetes képződményei a crypták, amelyek a hámsejtréteg kesztyűujyszerű betüremkedései a mucosa kötőszövetébe (lamina propria). Bizonyított, hogy a hámréteg elpusztult, lelködő sejteinek pótlását a crypta bázisán elhelyezkedő, összejek osztódásából származó leánysejtek végzik, amelyek a crypta alapja felől a felszín felé vándorolnak, miközben egy differenciálódási (öregedési) folyamaton mennek keresztül (1. ábra). A differenciált hámsejtek nor-

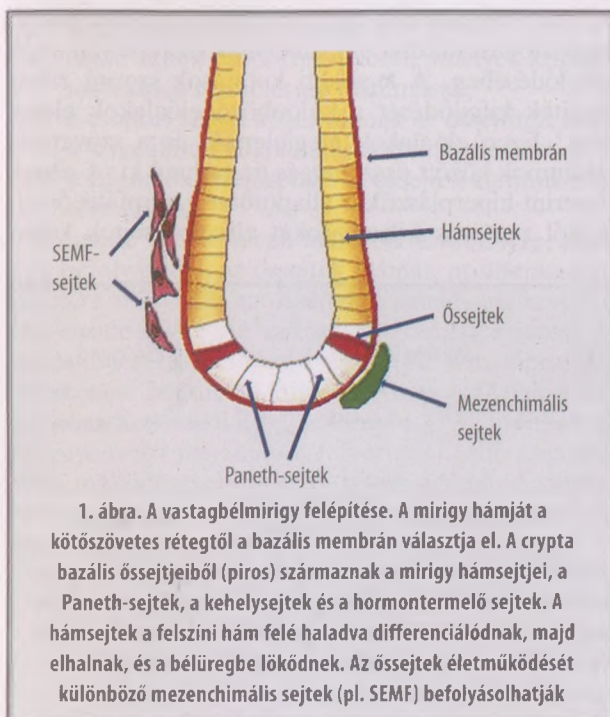
mális életidejük végén apoptózissal elpusztulnak, majd leválnak a felszíni hámról (2. ábra). A differenciálódás során a leánysejtekből hámsejtek, kehelysejtek, hormontermelő sejtek vagy Paneth-sejtek keletkeznek.²² A mucosa saját kötőszövetes rétegében a lamina propria-ban számos olyan sejt található, amely képes az összejek életfolyamatainak szabályozására. Ezek közül kiemelkedően fontos a szubepiteliális myofibroblasztok (SEMF) szerepe, amelyek növekedési faktorok termelésével hatnak az összejek osztódására és későbbi differenciálódására.³¹ A vastagbélfal regenerációjában elengedhetetlen szerepe van a lymphocytáknak és a granulocytáknak, amelyek az immunvédekezésben betöltött szerepükön kívül számos citokin termelésével befolyásolják az összejek mikrokörnyezetének kialakítását, így a regenerációt.²⁷

Az összejek

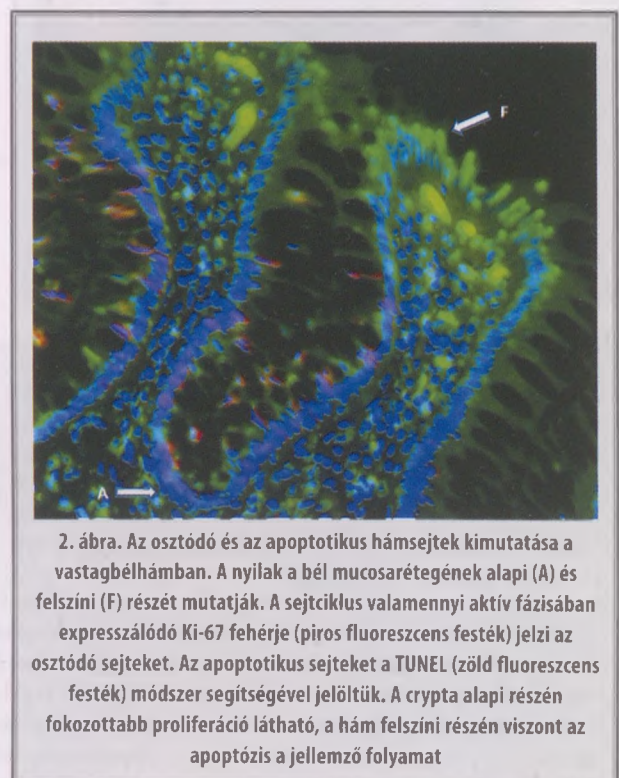
Az összejek tulajdonságai

Az összejek differenciálatlan sejtek, amelyek képesek:

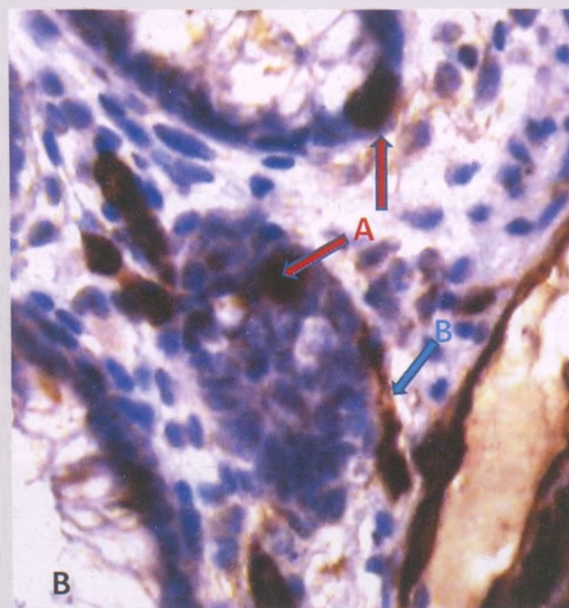
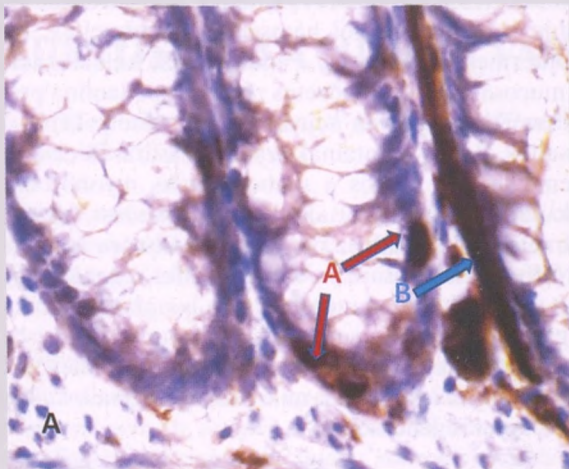
- a.) proliferációra,
- b.) önmaguk megsokszorozására (az összejek szimmetrikus osztódása révén két leányössejt keletkezik),
- c.) nagyszámú differenciált utódsejt létrehozására (az összejek aszimmetrikus osztódásakor egy leányössejt, és egy leánysejt keletkezik, amelyből később a crypta sejteje differenciálódnak),



1. ábra. A vastagbélmirigy felépítése. A mirigy hámját a kötőszövetes rétegtől a bazális membrán választja el. A crypta bazális össejteiből (piros) származnak a mirigy hámsejtjei, a Paneth-sejtek, a kehelysejtek és a hormontermelő sejtek. A hámsejtek a felszíni hám felé haladva differenciálódnak, majd elhalnak, és a bélüregbe lökődnek. Az összejek életműködését különböző mezenchimális sejtek (pl. SEMF) befolyásolhatják



2. ábra. Az osztódó és az apoptotikus hámsejtek kimutatása a vastagbélhamban. A nyílak a bél mucosarétegének alapi (A) és felszíni (F) részét mutatják. A sejtciklus valamennyi aktív fázisában expresszálódó Ki-67 fehérje (piros fluoreszcens festék) jelzi az osztódó sejteket. Az apoptotikus sejteket a TUNEL (zöld fluoreszcens festék) módszer segítségével jelöltük. A crypta alapi részén fokozottabb proliferáció látható, a hám felszíni részén viszont az apoptózis a jellemző folyamat



3. ábra. Az őssejtek kimutatása CD34-ellenes antitesttel. Az őssejtek a crypta alapi részén a lamina basalisán belül helyezkednek el (A), a CD34 az erek endothelsejtjeiben is expresszálódik (B)

d.) szöveti regenerációra.³⁰

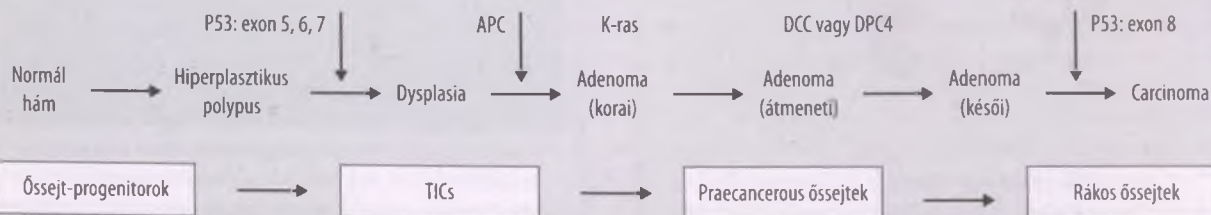
Az őssejtek genetikai állományuk fennmaradását az általuk megjelölt változatlan, állandó DNS-szál utód őssejtekbe juttatásával biztosítják, amíg a leánysejtekbe a nem jelölt szál jut. A folyamat biztosítja a genetikai állomány állandóságát az utódgenerációkban (Cairns-hipotézis).¹⁰

Az őssejtek osztdási képességük alapján a következő csoportokba sorolhatjuk:

- totipotens sejtek, embrionális őssejtek: a teljes szervezet kialakulhat belőlük,
- pluripotens sejtek: egy szövet valamennyi sejtfelesége kialakulhat belőle,
- multipotens sejtek: az ectoderma, az endoderma és/vagy a mesoderma sejtjei alakulnak ki belőle külön-külön,
- unipotens sejtek: ezekből csak egyféle sejt alakulhat ki.

Az őssejtek a vastagbélben a jelenlegi ismereteink szerint a crypta alapi részén helyezkednek el (3. ábra). Pontos számuk megítélése nem egységes. Egyes szerzők²⁸ szerint a cryptánkénti számuk 4–6, más források 16, illetve ennél több sejtet említenek.²⁹ Morfológiai kritériumok alapján nem azonosíthatók.⁴ Az őssejtek a crypta bázisánál a hámssejtrétegben foglalnak helyet. Immunhisztokémiai kimutatásukhoz a Musashi-1, CD34 (3. ábra), CD133, Hes-1, c-Kit elleni antitesteket használunk.^{14,15}

Az őssejtek és a daganatsejtek számos tulajdonságban megegyeznek (pl. korlátlan proliferáció és önmegeújító képesség).³³ A normális őssejtek genetikai állományának megváltozása (onkogének, tumorszuppresszor gének, hibajavító gének mutációi, valamint epigenetikus változások), illetve az őssejt környezetében lévő szignált adó sejtek mutációja szabályzatlan sejtosztódást idézhet elő, amelynek szerepe van a rák kifejlődésében. A legújabb kutatások szerint rákos őssejtek kifejlődését a különböző előalakok előzik meg.⁹ Ezen előalakok megjelenése és a szövettani stádiumok között összefüggés mutatható ki (4. ábra). Eszerint hiperplasztikus állapotban a normális őssejtekből tumoros folyamatokat elindító sejtek kelet-



4. ábra. A vastagbélrák fejlődése (adenoma-dysplasia-carcinoma szekvencia [ADCS]) során megváltozik az őssejtek állapota. A normális állapotú hámban található őssejtekből tumoros folyamatokat elindító őssejtek (tumor initiating cells [TICs]) keletkeznek (hiperplázia), majd adenomában ezekből rákos őssejt-előalakok (pre-cancerous stem cells [pCSC]), végül carcinomában rákos őssejtek (cancer stem cells [CSC]) alakulnak ki. A felső sor az adenoma-dysplasia-carcinoma szekvenciában bekövetkező fontosabb mutációkat mutatja (*Gao JX: Cancer stem cells: the lessons from pre-cancerous stem cells*,⁹ módosítva)

keznek (TIC – tumor initiating cells), amelyek hiperplastikus polypokban mutathatók ki. Az adenoma állapotban ezekből a sejtekből rákos őssejt előalakok keletkeznek (pCSC – precancerous stem cells), amelyek carcinómában rákos őssejté alakulnak (CSC – cancer stem cells).⁹

Az őssejt mikrokörnyezete („niche”)

A bevándorló őssejtek önmegújító, proliferációs képessége csakis sajátos mikrokörnyezetben („niche”) mehet végbe. A mikrokörnyezet fenntartása, valamint ezen keresztül az őssejtek életműködéseinek befolyásolása a mezenchimális sejtek feladata. A mikrokörnyezetet nagyrészt mezenchimális sejtek (pl. a bélben található fibroblastok, myofibroblastok és intraepiteliális lymphocyták), valamint az ezeket körülvevő extracelluláris mátrix alkotja.³⁹ A „niche” mikrokörnyezete ellenőrzi az őssejtek viszonylag hosszú idejű nyugalmi állapotát, illetve megfelelő külső inger hatására elősegíti az őssejtek szabályozott osztódását. Tehát a „niche”-ben normális körülmények között a proliferatív és az antiproliferatív jelzések (szignálok) egyensúlyban vannak.¹³ A „niche” további működése, hogy irányítsa az őssejt osztódásának minőségét. Ez azt jelenti, hogy a niche-ből érkező jelzések (szignálok) hatásától függ az, hogy az őssejtből egy leányőssejt és egy leánysejt (aszimmetrikus osztódás), vagy pedig két leányőssejt keletkezik (szimmetrikus osztódás).¹⁸

A „niche”-ben történik az őssejtek „kihorgonyozása” is, adhéziós molekulák segítségével, biztosítva a közvetlen kapcsolatot az őssejtek, a mikrokörnyezet sejtjei és az extracelluláris mátrix között.²² Az őssejt-„niche” fő jellemzői a következők:

- olyan sejtek csoportját jelenti, amelyek szignálmolekulák termelésére alkalmasak,
- a csoport sejtjei közel vannak az őssejthez, hogy a szignálmolekulák hatásukat kifejthessék,
- a szignálok kifejezetten az őssejtek életműködésére hatnak.³⁹

A „niche” képes olyan faktorok termelésére, amelyek befolyásolják az őssejtek számát, proliferációját, valamint irányítják az őssejtek normális aszimmetrikus osztódását.²² Az információáramlás szignálmolekulákon keresztül megy végbe (pl. Wnt, fibroblast növekedési faktorok). Ennek az egyensúlynak a felborulása kontrollálatlan sejtszaporodást indíthat el. Az egyensúlyi folyamatok felborulása több szignálút hibás működésével hozható összefüggésbe. A vastagbélhámsejtek crypta-bázis-bélüreg irányú vándorlásában a következő jelátviteli utak vesznek részt:

- A Wnt-szignálút rendszernek szerepe van az őssejt-proliferáció szabályozásában. Normális esetben az őssejtekben az sFRP5 nevű Wnt-gátló fehérje szabályozza a sejtosztódást. A hibás Wnt jelátviteli út okozta folyamatos proliferációs aktivitás β -katenin felhalmozódását idéz elő

a sejtmagban, ami fontos lépése az APC (adenomatous polyposis coli) fejlődésének a vastagbélben.²² Az APC fehérje a Wnt-út negatív szabályozója, feladata a β -katenin intracelluláris koncentrációjának szabályozása. A β -katenin sejtmembránközeli citoplazmatikus fehérje, amely az α -aktinin keresztül az aktin mikrofilamentumok és a hámsejtek adhézióját segítő, E-kadherin közötti adhéziót biztosítja. Így a β -kateninnek szerepe van a sejtváz kihorgonyozásában és szerveződésében, a hámsejtek sejtadhéziójában és a hám integritásának fenntartásában. A Wnt jelátviteli út állandó kóros aktivitációját mutatták ki a vastagbélrák sporadikus formáiban, valamint familiáris adenomatous polyposisban (FAP). A sporadikus vastagbélrákok 90%-ában mutatható ki a Wnt jelátviteli út zavara, míg FAP-ban az APC-gén mutációja jellemző.¹⁷ A Wnt-fehérje intercelluláris jelként (szignálként) is működik, részt vesz egyes szervek fejlődésének szabályozásában. A normálstól eltérő termelődése karcinogén hatású. Az axin nevű Wnt-inhibitor hatására lassul az őssejtek proliferációja, *in vivo* modellekben pedig a szövetek helyreállítása késedelmes lesz.³²

- A transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) főleg hámeredetű daganatok kialakulásában játszik összetett szerepet. Növekedést gátló hatású, de befolyásolja a sejtek differenciációs programját, és ezáltal elősegítheti a daganatsejtek letapadását és szaporodását.¹⁷
- A BMP (csont morfogén protein) sejtnövekedést gátló hatású. Különböző faktorokon keresztül (BMPRI, SMAD) szabályozza a génexpressziót, és közvetlenül gátolja a sejtosztódást. Összességében a Wnt, a TGF- β és BMP mennyisége egyensúly szabályozza a sejtosztódást.¹²

A „niche” szerepe a rák fejlődésében

A „niche”-ek száma egyértelműen meghatározza a potenciálisan szaporodni képes őssejtek számát. Ha a „niche” nem tudja betölteni a funkcióját, azaz nem tud őssejtet kihorgonyozni, akkor a szöveti gyógyulás nem lesz teljes. A „niche” pajzsként megvédi az őssejtet a külső környezetből érkező citokinek és egyéb faktorok terhelő hatásától.⁶ Normális esetben a „niche”-ből érkező szabályozott jelzések (szignálok) irányítják a szövetek növekedését aszimmetrikus őssejtosztódás révén.⁶ Előfordulhat azonban az is, hogy hibás proliferációs jel, vagy az antiproliferációs szabályozás és jelátvitel hatástalansága miatt kontrollálatlan sejtosztódás indul meg, ami rák kialakulásához vezethet. Ebből eredően a „niche”-nek fő feladata a sejtnövekedés keretében a sejtnövekedés szabályozása is, vagyis a kontrollálatlan sejtosztódás megakadályozása (Vogelstein Landscaper defect tumor hipotézise).¹⁶ A feltételezés szerint a stromális sejtekben termelő-

dő növekedési faktorok az epitheliumban tumoros átalakulást idézhetnek elő akkor, ha a mezenchimális sejtek mutációja miatt hibás jelek keletkeznek. Erre utalhat az a megfigyelés is, hogy juvenilis polyposus szindróma kezdeti fázisában a hámszövetekben még nem, de a stromális sejtekben már kimutathatók bizonyos mutációk jelenléte.¹⁶ Mivel azonban familiáris adenomatosis polyposis (FAP),³⁵ vagy Peutz-Jeghers-szindrómában¹¹ nem tudtak stromasejt-mutációt igazolni, bizonyosnak vehető, hogy a hámeredetű tumorok kialakulása nem minden esetben köthető ilyen elváltozásokhoz.

Az őssejtek vándorlása

Az őssejt működéséhez sajátos makro- és mikroanatómiai környezetre van szükség. Szerepük van az organogenezisben, a normális szöveti turnoverben, valamint a sebgyógyulásban. A csontvelői eredetű őssejtek a véráramba jutnak, majd a kapillárisok endothelsejtjein keresztül a célszervbe vándorolnak.¹⁹ A vérben való keringésük passzív folyamat. Ezzel szemben a célszöveti migrációs fázis aktív sejtmozgást igényel. A sejt közötti térben az őssejtek vándorlását extracelluláris tényezők befolyásolják. Ilyenkor amóboid módon mozognak. A célszervben való megtelepedés egy legalább három lépcsős receptor-ligand mediált folyamatból áll. Az első lépés a gördülés (rolling) és a kikötés (tethering) folyamata, amelynek szabályozásában adhéziós molekulák (pl. integrinek) vesznek részt.¹⁹ A második lépésben kemotaktikus/aktiváló faktorok kapcsolódnak a sejtmembránon található receptorokhoz.³⁸ A harmadik lépésben történik a sejt végleges megtapadása az új környezetben másodlagos adhéziós molekulák segítségével.¹⁹

Az őssejtvándorlás az egyedfejlődés korai szakaszában

Az embriogenezis során az őssejtek csomókat (block) alkotnak, amelyekből a különböző szervek alakulnak ki. A korai fejlődés stádiumában az átmeneti, primordiális őssejtek szimmetrikus osztódása előzi meg a szervek kialakulását.³ Ezt követi a szervek ivarspecifikus differenciálódása. *Drosophila melanogaster* (ecetmuslica) végzett kísérletben a primordiális őssejteket a test perifériájára helyezték, majd azt tapasztalták, hogy az embrionális fejlődés során a mesodermába vándoroltak. Itt két csoportot alkotva gonádokká alakultak, majd a nemi programnak megfelelően differenciálódtak tovább. A primordiális őssejtek vándorlása különálló lépésekből áll, egymást követő anatómiai pontokat követ. A vándorlás során az őssejtek polarizált amóboid alakú sejtéből gömb alakúvá válnak, majd aggregátumokat alakítanak ki. Ezek a megfigyelések azt sugallják, hogy az őssejtek vándorlása nemcsak a célszerv elérését szolgálják, hanem nélkülözhetetlen saját fejlődésük szempontjából is.¹⁹

Az őssejtek irányításában részt vevő faktorok

Az őssejtek mozgását egyszerre több faktor együttes hatása befolyásolja. Ilyenek a lipidek, amelyek a Wunen 1, és Wunen 2 receptorok aktivációján keresztül hatnak. A vándorlás irányításában fontos faktor a Kit ligand (Kitl) és receptora (c-Kit). A Kitl a testi sejtekben keletkezik, a primordiális és hemopoetikus őssejtek vándorlása közben.^{26,34}

Őssejtvándorlás felnőttekben

A felnőtt élet során az őssejteknek a szövetek gyógyulásában, illetve az elpusztult sejtek pótlásában van elsősorban szerepe. Idetartozik a nagy mennyiségű fehérvérsejt és vörösvértest termelése is. Az őssejtek vándorlásuk során először a véráramba, majd a perifériás szövetekbe jutnak. A szövetekből a nyirokutakon át ismét a véráramba, innen pedig a csontvelőbe kerülhetnek vissza. Lokális gyulladás esetében a keringő őssejtekből immunsejtek és gyulladásozó sejtek keletkezhetnek.²⁴ A környező szövetekben az őssejtfelhalmozódást a szabad őssejt-niche-k száma, valamint az őssejtek szabályozott véráramba juttatása határozza meg.⁵ Genetikailag módosított egerekben bizonyos gyógyszerek és citokinek hatására a csontvelői „niche”-ből sejt vándorlás indul meg.¹ Hasonló folyamat megy végre egyes ellenanyagok hatására is.⁸ Fokozott hemopoetikus őssejtproliferáció esetén a csontvelőben a korai növekedési válasz-1 (Egr1) emelkedett szintje mérhető. Ezzel párhuzamosan a vérben is nő a hemopoetikus őssejtek koncentrációja.

A perifériás szövetekben az őssejtek mintegy 36 órát töltenek el, majd a nyirokereken keresztül visszakerülnek a keringésbe. A kilépéshez a kemotaktikus ingert a szfingozin-1-foszfát (S1P) növekvő szintje biztosítja.

A keringő őssejtek adhéziós és deadhéziós folyamatai

A deadhézió többlépcsős folyamatában először különböző mátrix metalloproteázok (pl. MMP-9) és cisztein-proteáz katepszin K hatására lebomlik a stroma.¹⁹ Ezek az enzimek a mátrixproteinek bontása mellett citokintermelést is indukálnak (SDF1- α , Kitl) a stromasejtekben, amelyek befolyásolják az őssejtek stromában történő mozgását.²¹ A niche-ben a sejtadhézió kadherin (N-kadherin), valamint más sejtadhéziós molekulák (pl. integrinek) segítségével történik. Ezek mennyisége meghatározza a szövetekben maradó őssejtek számát.

A szindekánok a sejt felszínén expresszálandó heparán-szulfát proteoglikánok, amelyeknek szerepe szintén fontos a sejtadhézióban. Szindekán-3 knock-out egerekben izomdystrophia és kóros *in vitro* differenciáció jelentkezik. Szindekán-4-hiány esetén pedig hibás az izomregeneráció az őssejtek emiatt kialakuló elégtelen adhéziója miatt.⁷

A kemotaktikus anyagok szerepe a keringő őssejtek mozgásában

A kemotaktikus ingerek az őssejtek mozgásának legfontosabb vezérlői. Az őssejtek felületén expresszálandó CXCR4 receptorra az SDF-1 α kemotaktikus ingerként hat. Az SDF-1 α proteolitikus bontása nagymértékű őssejtkiáramlást eredményez, hiszen elvesz a kemotaktikus inger, ami a csontvelőben tartja a sejteket.^{20,28} A CXCR4 receptorok eltűnése a sejtmembránról ugyancsak őssejtkiáramlást eredményez a csontvelőből.²⁸ Az SDF-1 α -n kívül egyéb molekulák is részt vesznek az őssejtek mozgásának szabályozásában (RAC-, RAC-2, szfingozin-1-foszfát, Ca).

Az érpályából történő kilépést endothel adhéziós molekulák biztosítják (pl. E és/vagy P-szelektin, VCAM).²⁵ Az őssejteket irányító folyamat olyan bonyolult kaskádrendszer, amelyet kemotaktikus, adhéziós és egyéb szignálmolekulák együttesen alakítanak ki. Ezek a faktorok nélkülözhetetlenek a szöveti homeosztázis és regeneráció szempontjából.

Terápiás lehetőségek, az őssejtek klinikai alkalmazása

A huszadik század végén a rákterápia célja a beteg életének a meghosszabbítása volt, azonban a látszólag sikeres kezelés gyakran kudarcba fulladt recidíva, vagy áttétek kialakulása miatt. A jelenleg alkalmazott rákellenes kezelések alapja az, hogy minden rákos sejtet egyformának tételez fel, ebből eredően csekély hatásfokúak, illetve nem elég szelektívek, tehát az egészséges sejteket is károsítják. A legújabb kutatási eredmények szerint azonban a tumorok növekedésért csupán a tumortömeg kis részét alkotó, funkcionálisan elkülöníthető rákőssejtek (cancer stem cells – CSCs) felelősek.³⁶ Ha a daganatőssejt-elmélet igazának bizonyul, akkor a rákos őssejtek szelektív elpusztítása új típusú kezelési stratégiák kidolgozását eredményezhetné (5. ábra). A módszer klinikai alkalmazása még távol van.³²

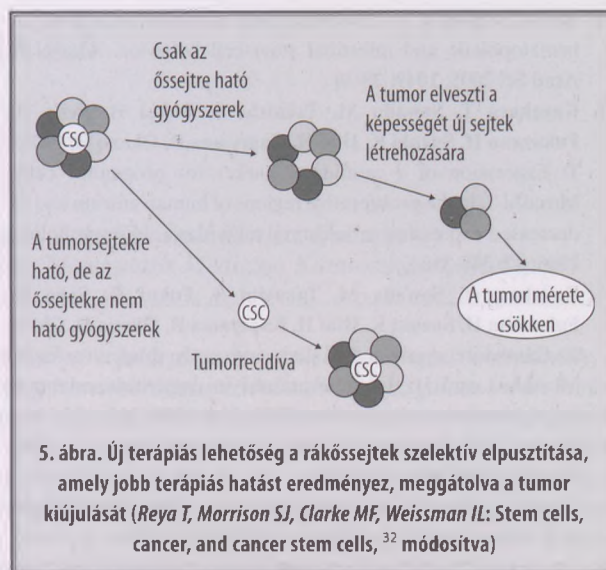
A sejtosztódással összefüggő hibás jelátviteli utak gyógyszeres gátlása ígéretes terápiás lehetőségnek tűnik.²

Fontos gyakorlati probléma a rákőssejtek azonosítása. Liu és mtsai sajátos génmintázat alapján azonosították az emlőrák fejlődésében szerepet játszó őssejteket.²³ Ezeknek a sejteknek a mennyisége összefügg a betegség prognózisával.

Remélhetőleg a közeljövőben újabb, csak az adott rákőssejt-típusokra jellemző „genetikai ujjlenyomat” alapján lehetővé válik a daganatőssejtek azonosítása és az ellenük való szelektív védekezés.³⁶

Irodalom

1. Abkowitz JL, Robinson AE, Kale S, Long MW, Chen J: Mobilization of hematopoietic stem cells during homeostasis and after cytokine exposure. *Blood* 2003; **102**: 1249-1253.



2. Alison MR, Murphy G, Leedham S: Stem cells and cancer: a deadly mix. *Cell Tissue Res* 2008; **331**: 109-124.
3. Anderson R, Copeland TK, Schöler H, Heasman J, Wylie C: The onset of germ cell migration in the mouse embryo. *Mech Dev* 2000; **91**: 61-68.
4. Bach SP, Renhan AG, Potten CS: Stem cells: the intestinal stem cell as a paradigm. *Carcinogenesis* 2000; **21**: 469-476.
5. Bhattacharya D, Rossi DJ, Bryder D, Weissman IL: Purified hematopoietic stem cell engraftment of rare niches corrects severe lymphoid deficiencies without host conditioning. *J Exp Med* 2006; **203**: 73-85.
6. Chepko G, Slack R, Carbott D, Khan S, Steadman L, Dickson RB: Differential alteration of stem and other cell populations in ducts and lobules of TGF α and c-Myc transgenic mouse mammary epithelium. *Tissue Cell* 2005; **37**: 393-412.
7. Cornelison DD, Wilcox-Adelman SA, Goetinck PF, Rauvala H, Rapraeger AC, Olwin BB: Essential and separable roles for Syndecan-3 and Syndecan-4 in skeletal muscle development and regeneration. *Genes Dev* 2004; **18**: 2231-2236.
8. Czechowicz A, Kraft D, Weissman IL, Bhattacharya D: Efficient transplantation via antibody-based clearance of hematopoietic stem cell niches. *Science* 2007; **318**: 1296-1299.
9. Gao JX: Cancer stem cells: the lessons from pre-cancerous stem cells. *J Cell Mol Med* 2008; **12**: 67-96.
10. Hagymási K, Molnár B, Tulassay Zs: Stem cell transplantation in the treatment of gastrointestinal diseases. *Orv Hetil* 2008; **149**: 1449-1455.
11. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, Bignell G, Warren W, Aminoff M, Höglund P, Järvinen H, Kristo P, Pelin K, Ridanpää M, Salovaara R, Toro T, Bodmer W, Olschwang S, Olsen AS, Stratton MR, de la Chapelle A, Aaltonen LA: A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; **391**: 184-187.
12. He XC, Zhang J, Tong WG, Tawfik O, Ross J, Scoville DH, Tian Q, Zeng X, He X, Wiedemann LM, Mishina Y, Li L: BMP signaling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt-beta-catenin signaling. *Nat Genet* 2004; **36**: 1117-1121.

13. **He XC, Zhang J, Li L:** Cellular and molecular regulation of hematopoietic and intestinal stem cell behavior. *Ann N Y Acad Sci* 2005; **1049**: 28-38.
14. **Kayahara T, Sawada M, Takaishi S, Fukui H, Seno H, Fukuzawa H, Suzuki K, Hiai H, Kageyama R, Okano H, Chiba T:** Expression of a candidate marker for progenitor cells, Musashi-1, in the proliferative regions of human antrum and its decreased expression in intestinal metaplasia. *Histopathology* 2005; **47**: 348-356.
15. **Kayahara T, Sawada M, Takaishi S, Fukui H, Seno H, Fukuzawa H, Suzuki K, Hiai H, Kageyama R, Okano H, Chiba T:** Candidate markers for stem and early progenitor cells, Musashi-1 and Hes1, are expressed in crypt base columnar cells of mouse small intestine. *FEBS Lett* 2003; **535**: 131-135.
16. **Kinzler KW, Vogelstein B:** Landscaping the cancer terrain. *Science* 1998; **280**: 1036-1037.
17. **Kopper L, Tímár J:** Molekuláris onkológia. Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió, Budapest, 2007.
18. **Lansdorp PM:** Immortal strands? Give me a break. *Cell* 2007; **129**: 1244-1247.
19. **Laird DJ, von Andrian UH, Wagers AJ:** Stem cell trafficking in tissue development, growth, and disease. *Cell* 2008; **132**: 612-630.
20. **Lévesque JP, Henty J, Takamatsu Y, Simmons PJ, Bendall LJ:** Disruption of the CXCR4/CXCL12 chemotactic interaction during hematopoietic stem cell mobilization induced by G-CSF or cyclophosphamide. *J Clin Invest* 2003; **111**: 187-196.
21. **Lévesque JP, Takamatsu Y, Nilsson SK, Haylock DN, Simmons PJ:** Vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) is cleaved by neutrophil proteases in the bone marrow following hematopoietic progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 2001; **98**: 1289-1297.
22. **Li L, Neaves WB:** Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters. *Cancer Res* 2006; **66**: 4553-4557.
23. **Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P, Gurney A, Hoey T, Sherlock G, Lewicki J, Shedden K, Clarke MF:** The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med* 2007; **356**: 217-226.
24. **Massberg S, Schaerli P, Knezevic-Maramica I, Köllnberger M, Tubo N, Moseman EA, Huff IV, Junt T, Wagers AJ, Mazo IB, von Andrian UH:** Immunosurveillance by hematopoietic progenitor cells trafficking through blood, lymph, and peripheral tissues. *Cell* 2007; **131**: 994-1008.
25. **Mazo IB, Quackenbush EJ, Lowe JB, von Andrian UH:** Total body irradiation causes profound changes in endothelial traffic molecules for hematopoietic progenitor cell recruitment to bone marrow. *Blood* 2002; **99**: 4182-4191.
26. **Molyneaux KA, Zinszner H, Kunwar PS, Schaible K, Stebler J, Sunshine MJ, O'Brien W, Raz E, Littman D, Wylie C, Lehmann R:** The chemokine SDF1/CXCL12 and its receptor CXCR4 regulate mouse germ cell migration and survival. *Development* 2003; **130**: 4279-4286.
27. **Naldini A, Carraro F:** Role of inflammatory mediators in angiogenesis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; **4**: 3-8.
28. **Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, Lahav M, Peled A, Habler L, Ponomaryov T, Taichman RS, Arenzana-Seisdedos F, Fujii N, Sandbank J, Zipori D, Lapidot T:** G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nat Immunol* 2002; **3**: 687-694.
29. **Potten CS:** Stem cells in gastrointestinal epithelium: numbers, characteristics and death. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1998; **353**: 821-830.
30. **Potten CS, Loeffler M:** Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. *Development* 1990; **110**: 1001-1020.
31. **Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JI, West AB:** Myofibroblasts. II. Intestinal subepithelial myofibroblasts. *Am J Physiol* 1999; **277**: C183-201
32. **Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL:** Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; **414**: 105-111.
33. **Röhlich P:** Szövettan. Egyetemi Tankönyv, Budapest, 1999; 271-276.
34. **Runyan C, Schaible K, Molyneaux K, Wang Z, Levin L, Wylie C:** Steel factor controls midline cell death of primordial germ cells and is essential for their normal proliferation and migration. *Development* 2006; **133**: 4861-4869.
35. **Shibata D, Schaeffer J, Li ZH, Capella G, Perucho M:** Genetic heterogeneity of the c-K-ras locus in colorectal adenomas but not in adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 1020-1021.
36. **Tang C, Ang BT, Pervaiz S:** Cancer stem cell: target for anti-cancer therapy. *FASEB J* 2007; **21**: 3777-3785.
37. **Uher F:** A felnőtt őssejtek – vérképző és egyéb szöveti őssejtek. *Magyar Tudomány* 2004; **3**: 298-305.
38. **von Andrian UH, Chambers JD, McEvoy LM, Bargatze RF, Arfors KE, Butcher EC:** Two-step model of leukocyte-endothelial cell interaction in inflammation: distinct roles for LECAM-1 and the leukocyte beta 2 integrins in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; **88**: 7538-7542.
39. **Yen TH, Wright NA:** The gastrointestinal tract stem cell niche. *Stem Cell Rev* 2006; **2**: 203-212.

Levelezési cím: Dr. Valcz Gábor
 Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: valczg@yahoo.com

A CHIARI-HÁLÓZAT FONTOSSÁGA AZ ECHOKARDIOGRÁFIÁBAN

Dr. Juhász Eszter Daniella,⁽¹⁾ Dr. Tulassay Zsolt^(1,2)

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

(2) Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők a 62 éves nőbeteg esettanulmányában a jobb pitvarban fellelhető magzati maradvány, a Chiari-hálózat típusos echokardiográfiai jeleit ismertetik. A beteg transthoracalis szívultrahang-vizsgálata során mobilis, jól reflektáló képletet észleltek a jobb pitvar területén. A sinus venosus jobb valvulusának magzati maradványaként ismert hálózatot több mint 100 évvel ezelőtt ismertette Hans Chiari osztrák patológus. Prevalenciája 2–3%, autopsziás vizsgálatok alapján előfordulási aránya 1–4%-os. Klinikai jelentősége az egyéb jobb szívfélben megjelenő elváltozásoktól való elkülönítésben van. A Chiari-maradványt fontos megkülönböztetni a normális variánsként megjelenő Eustach-billentyű mellett a vegetációktól, a szívüregi tumoroktól, illetve a jobb szívfél thromboemboliás képleteitől. Utóbbi szerkezetek jól vizsgálhatók kétdimenziós transthoracalis és transoesophagealis módon, jellemző elhelyezkedésük a jobb pitvar, csakúgy, mint a Chiari-hálózat esetén. A transoesophagealis módszer érzékenysége nagyobb, mint a transthoracalisé a vérrögök és a magzati maradványok igazolásában. A Chiari-hálózat társulhat nyitott foramen ovaléval, illetve pitvari sövény aneurysmával. Szupraventrikuláris tachyarrhythmia csak ritkán igazolható a maradványt hordozó betegek kórtörténetében.

Kulcsszavak: Chiari-hálózat, echokardiográfia, jobb szívfél thromboembolia

Juhász E, Tulassay Zs: IMPORTANCE OF CHIARI NETWORK IN ECHOCARDIOGRAPHY

SUMMARY: Upon a case of a woman of 62 the authors present the specific echocardiographic features of the Chiari network, located in the right atrium. In a transthoracic echocardiographic examination was found a highly mobile and reflectant echo target in the patients' right atrium: the Chiari network. Chiari network is a congenital remnant of the right valve of the sinus venosus first described by the Austrian pathologist Hans Chiari more than 100 years ago. The average clinical and autopsy prevalence is about 1–4%. The clinical significance of Chiari network is its' special role in differential diagnostic in right atrial lesions. This echo target must be differentiated from the prominent eustachian valve (a normal structure) and from vegetations, from intracavity tumors or from other right heart thromboemboli. Right heart thromboemboli present a distinctive appearance on two-dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography, and the majority of them are located in the right atrium such as Chiari network. The sensitivity of transesophageal echocardiography compared to transthoracic way is higher in point of detecting right heart emboli or congenital remnants as well. Chiari remnant may be associated with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. Supraventricular tachyarrhythmias are rare complications of this structure.

Key words: Chiari network, echocardiography, right heart thromboemboli

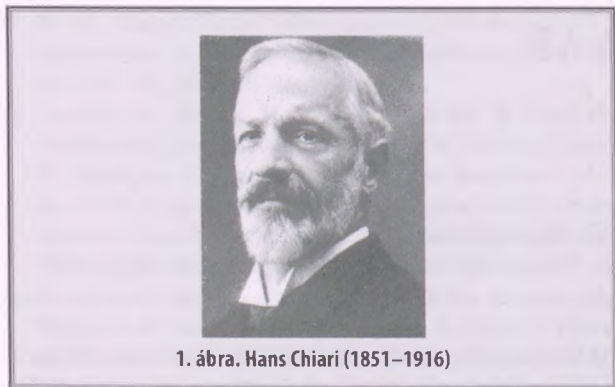
Magy Belorv Arch. 2009; 62. 279–282.

A Chiari-hálózat a sinus venosus jobb valvulusának magzati maradványa. Elsőként 1897-ben Hans Chiari osztrák patológus írta le (1. ábra). Prevalenciája az átlagos népességben 2%. Klinikai jelentősége az elkülönítő kóriszmében van. Együttes előfordulása ismeretes nyitott foramen ovaléval (patent foramen ovale: PFO), pitvari sövény aneurysmával, paradox embolisatióval, fertőzések endocarditisszel és pitvari tachyarrhythmiaival. Elkülönítése nehéz a jobb pitvari thrombustól, a tumoroktól (pl. jobb pitvari myxoma), a jobb szívfélben kialakult vegetáció-

óktól, a csapkodó trikuszipidális vitorlától, illetve a leszakadt ínhúrtól.^{2,8}

Esetismertetés

A 62 éves nőbeteg kórelőzményében arcüreg-, orrsövény-, hangszalag, illetve emlőműtét (jóindulatú tumor), endoszkópos vizsgálattal igazolt refluxbetegség, nyelöcsőfekély, továbbá tejcukor-érzékenység szerepel. Négy évtizede dohányzik (7–10 szál/nap). 1996-ban asthma bronchiale derült ki, 2009-ben végzett ellenőrző vizsgálat során a krónikus aspecifikus légúti betegség (KALB) vég-



1. ábra. Hans Chiari (1851–1916)

stádiumát állapították meg. Kardiológiai vizsgálattal a krónikus tüdőbetegség által okozott típusos kardiológiai eltéréseket észlelték (cor pulmonale). Palpitációérzés miatt 2005-ben végzett Holt-er-vizsgálat pitvarfibrillációt, malignus ritmuszavart nem igazolt, kezelés nem vált szükségessé. EKG-n bal anterior hemiblokk képe ábrázolódott. Laboratóriumi adataiból a sztatinkezelést indokló hypercholesterinaemia emelhető ki. Családi kórelőzményében apai ágon szív-érrendszeri megbetegedés, anyai ágon légúti obstruktív betegség, valamint végbélrák szerepel.

Echokardiográfias vizsgálata a mindennapi fizikai aktivitást korlátozó nehézlégzés miatt történt. A vizsgálatot Philips iE33 szív-ultrahang-készülékkel végeztük. A felvételeket M-mód, 2D, illetve color Doppler-technikával készítettük. VHS szalagon rögzítettük (2. ábra).

A vélemény a következő: „A szisztolés balkamra-működés jó, szegmentális falmozgászavar nem látható. Az üregek méretei normálisak. Jelzett mitrális visszaáramlás. Kissé szklerotikus aortabillentyű látható. Aortastenosis, aortaregurgitatio nincs. A mitrális beáramlás megnyúlt relaxációra utal. A trikuszipidális regurgitatio foka enyhe, a jobb kamra számított szisztolés nyomása $31+5=36$ Hgmm. A vena cava inferior légzésre szűkül. A pitvari sövényen aneurysma, rajta kóros áramlás transthoracalisán nem észlelhető. A jobb pitvarban a vena cava inferior beszájadása és a jobb pitvar fala között laza-filamentózus-gyorsan mozgó szerkezet látható, amely Chiari-hálózatnak felel meg. Thrombus, vegetáció nem látható.”

A beteg nehézlégzésként megélt panaszát a légzésfunkciós vizsgálat és a vérgázmeghatározás alapján súlyos stádiumú KALB-nak tulajdonítottuk (pCO_2 30,6 Hgmm, pO_2 64,7 Hgmm, pH 7,48, O_2 -szaturáció 94%, FEV1/FVC 63%); a továbbiakban a kórképnek megfelelő gyógyszeres ellátást szorgalmaztuk.

Megbeszélés

A jobb pitvarban elhelyezkedő Chiari-háló transthoracalis echokardiográfias vizsgálattal (TTE) a 4 üregi csúcsi metszetből felismerhető, azonban transoesophagealis vizsgálattal (TEE) pontosabban megítélhető. TEE-vel a jobb pitvar bicavalis (90 fokos) nézetéből könnyen felismerhető, s látható továbbá a horizontális sík bazális keresztmetszeti képén is.

Elhelyezkedését tekintve a hálózat a jobb pitvar inferolaterális területéről indul, s a pitvari sövényen a fossa ovalis limbusának alsó részéig ér. Fenezstrált, filamentózus szerkezet, amely real-time ábrázolással típusos hullámzó mozgást végez. Ha a képlet nem fenezstrált jellegű, az elkülönítésben a normális variációnak tartható Eustach-, illetve vena cava inferior billentyű lehetősége is felmerül.⁴

A Chiari-hálóval kapcsolatos irodalmi hivatkozások száma csekély. A Chiari-háló autopsziás vizsgálatok során 1,3–4%-os gyakoriságú.¹⁵ 1995-ben közölt, 1436 főt magában foglaló német vizsgálatban TEE során 2%-ban igazolták az eltérést, foramen ovaléval és pitvari sövény aneurysmával való együttes előfordulása gyakori. Nagyobb számban mutatható ki olyan esetekben, ahol tisztázatlan eredetű embolia miatt végeztek a vizsgálatot.¹⁷

Klinikai jelentőség

A Chiari-hálózat normális anatómiai variáns, az Eustach-billentyűtől a jobb fülcse felé haladó finom fonalszerű képlet, amely 2D echokardiográfias képen fényes, vékony, vonalas, ostorszerű mozgást végző képletként látható a jobb pitvarban, a trikuszipidális billentyű alatt.⁶ Az Eustach-billentyű felnőttekben rudimenter képletnek tekinthető, a magzati életben a vena cava inferiorból tereli a vért a foramen ovaléhoz.

A Chiari-hálózat felismerésével a jobb pitvari thrombogen folyamatok elvethetők. Egy 1436 főt számláló német vizsgálatban kontrollszemélyekkel összehasonlítva, Chiari-hálóval rendelkezők esetén szignifikánsan gyakoribb volt a nyitott foramen ovale (83% vs. 28%), valamint a jobb-bal shunt (55% vs. 12%) előfordulása, mint azokban az esetekben, ahol a magzati maradványt nem észlelték.¹⁵



2. ábra. (A) (B) (C) Transthoracalis echokardiográfias felvételek (csúcsi négyüregű metszet), a jobb pitvarban nyíllal jelölve a Chiari-hálóval

Nyitott foramen ovale (PFO), pitvari aneurysma

A fiatalokban kialakult ismeretlen eredetű, kriptogén stroke, illetve szisztémás embolia hátterében álló eltérés igazolásában a transoesophagealis echokardiográfia szerepe alapvető. Ilyen esetekben gyakran nyitott foramen ovale ismerhető fel, amely a septum primum és a septum secundum között fennmaradt záródási hiánynak tekinthető. A lakossági SPARC vizsgálatban TEE-vizsgálattal a PFO 26%-ban fordult elő.⁹ Mivel sok esetben nem sikerül igazolni az ok-okozati összefüggést a PFO és a stroke között, így a lelet jelentősége a kezelésben ma még kérdéses. Néhány éve már lehetőség van a nyílás katéter-technikával történő zárására, amellyel a szívbézszeti megoldás mellett egy új távlat nyílt meg.⁵

A Chiari-hálózat PFO-val kb. 84%-ban, pitvari sövény aneurysmával 24%-ban társul.¹⁸ A pitvari sövény aneurysma általában melléklet, a primum septum beboltosulása domináló jelleggel a jobb pitvar felé, egyes esetekben mitrális billentyű prolapsussal kapcsolatosan. Kialakulásának hátterében sövényhiány esetleges spontán záródása állhat.^{7,19}

Jobb pitvari thrombus, embolia pulmonum

Tüdőemboliában az embólusforrás kutatásakor a jobb pitvari thrombusok kizárása alapvető. Ezek a szerkezetek nagy többségükben mélyvénás thrombosisból származnak, s a jobb pitvarban bizonyos hajlamosító tényezők megléte esetén megakadhatnak. Ilyen hajlamosító tényező lehet az intrakavitális pacemaker-elektrodok jelenléte, a pitvarban meglassult véráramlás, a pitvarfibrilláció vagy például a pitvartágulat.

Az intrakardiálisan kialakult jobb pitvari thrombus gyakran rögzülhet a pitvarfal, az Eustach-billentyű, a katéter vagy a pacemaker-elektroda mellett a Chiari-hálóhoz is mint lapos vagy bedomborodó, nem mozgékony echotömeg.

Ezzel szemben az extrakardiális kiindulású kigyózó vérrögök általában nem rögzülnek, s hasonló felépítésűek, mint az Eustach-billentyű és a Chiari-hálózat. TTE-vel a csúcsi négyüregű, illetve a szubkostális négyüregű metszetről láthatók jól. Jobb pitvari keletkezésű thrombus esetén az antikoaguláns kezelés alapvető a tüdőembolia elkerüléséhez.^{1,6,10,13}

Kis esetszámú (n=20) vizsgálat eredménye alapján a jobb pitvari thrombus felismerésében a TEE 100%-os fajlagosságúnak mutatkozott, míg TTE-vel a specificitása 30% volt. Az esetek 60%-ában a TTE álnegatív, 10%-ában bizonytalan eredményű. A három fülcsethrombust, illetve két pacemaker-elektrodán ülő rögöt csak TEE-vel sikerült látótérbe hozni. A közlemény kiemeli az echokardiográfusok felelőségét, miszerint TTE-vizsgálat során felvetett jobb pitvari thrombus gyanúja esetén a kezelés miatt nem halasztható a TEE-vizsgálat elvégzése.¹⁶

A kongesztív cardiomyopathiában, pitvarfibrillációban, illetve szívizominfarctusban előforduló tüdőembolia esetén az emboliaforrás gyakran származik a jobb szívfélből. A keringést megingató, „masszív” pulmonális emboliában a TTE és/vagy a spirál-CT az első tájékozódó vizsgálat, a TEE pedig úgy mellett is elvégezhető, bizonyító erejű eljárás (80%-os érzékenység, 100%-os fajlagosság). Segítségével láthatóvá válhat a centrális embolisatio, illetve a rossz körjóslatú „embolus in transit” jelensége is.^{14,17}

Az „embolus in transit” kifejezés olyan mélyvénás thrombosisból származó vérrögöt jelent, amely átmenetileg elakad a jobb pitvarban vagy a jobb kamrában. Az eltérés kétdimenziós TTE- és TEE-felvételeken sajátos megjelenésű, s a szív ciklus során bizonyos esetekben a trikuszipidális vagy pulmonális billentyűn keresztül prolabálhat.¹²

A jobb szívfél thromboemboliás eseményeinek előfordulási aránya pontosan nem ismert. Post mortem vizsgálatokban a tüdőemboliák 3–12%-ában találtak vérrögöt a jobb szívfélben. Az esetek mindegyikében kialakult tüdőembolia a képlet meghatározásával közel egy időben. Az esetek nagyobb hányada a jobb pitvart érinti, a kórisme feltárásában a TEE nagyobb érzékenysége a TTE-hoz képest egyértelmű.

Rose és mtsai által végzett klinikai vizsgálatban a jobb szívfél thromboemboliás eseményeinek sebészeti (38%) vagy konzervatív (thrombolysis [38%], illetve antikoaguláns [30%]) kezelése a halálozás tekintetében nem különbözött egymástól.¹²

Chartier és mtsai vizsgálata szerint a jobb szívfél thromboemboliás eseményeinek halálozása 45%-os. A halálozás az esetek döntő részében a kórházba kerülést követő 24 órán belül bekövetkezett.³

Ritmuszavarok

A Chiari-háló igen ritkán szupraventrikuláris tachyarrhythmiákkal társulhat. Egy 2007-ben közölt tenegerentúli esettanulmány három olyan beteg vizsgálati eredményeiről számolt be, akikben pitvari kiindulású tachyarrhythmiák hátterében felfedezett kóros interatriális vezetődés mellett (P-hullám ≥ 110 msec) transthoracalis szívultrahang vizsgálat során Chiari-hálózatot is észleltek. Az esettanulmány szerint felmerül az összefüggés az embrionális maradvány és a ritmuszavarok között. Az esetek fontossága a pitvarfibrilláció, illetve a következményes emboliás eredetű stroke veszélyességében rejlik. Jól ismert a kapcsolat az interatriális vezetési zavarok és az ischaemiás szívbetegségek, a pitvarfibrilláció és a stroke között. Az elektrofiziológiai eltérések hátterében a szerzők az emelkedett jobb pitvari nyomást illetve a jobb pitvar megnagyobbodását tételezték fel, amelynek a kapcsolata a Chiari-hálóval még nem tisztázott.¹¹

2008-ban jelent meg egy 42 éves török férfi esetének leírása, aki palpitációérzés miatt került klinikai felvételre. Normális szívritmus és vérnyomás mel-

lett fizikális vizsgálata során a mitrális régióban halk szisztolés zörejt hallottak, a beteg EKG-ján sinusritmus ábrázolódt. Echokardiográfias vizsgálattal a palpációérzésért felelős képletként a jobb pitvarban szabadon mozgó, keskeny, filamentózus szerkezetet rögzítettek, amely a trikuspidális billentyűn keresztül nagy sebességgel löködtött a jobb kamrába. A képletet prominens Chiari-hálózatnak tartották.²

Összefoglalás

A multimorbid, 62 éves nőbetegnél élete első transzthoracalis szívultrahang-vizsgálata során Chiari-hálózat típusos képét rögzítettük, a pitvari sövényen aneurysmaticus tágulatot észleltünk. A Chiari-hálózat magzati maradvány, amelynek ismerete elsősorban a jobb pitvari thrombogen folyamatok elkülönítő körisméjében fontos. Felvetődik a magzati maradvány és a szupraventrikuláris ritmuszavarok társulása is.

Irodalom

1. **Armstrong WF, Feigenbaum H, Dillon JC:** Echocardiographic detection of right atrial thromboembolism. *Chest* 1985; **87**: 801.
2. **Bekar L, Onalan O, Altunkas F:** A prominent Chiari network prolapsing into right ventricle. *Anat J Cardiol* 2008; **8(4)**: E27.
3. **Chartier L, Bera J, Delomez M:** Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999; **99**: 2779-2783.
4. **Chen EW, Redberg RF:** Echocardiographic Evaluation of the Patient with a Systemic Embolic Event In: Otto CM (szerk.): *The Practice of Clinical Echocardiography*. 2nd ed. WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 2002; 816-817.
5. **Lengyel M:** A nyitott foramen ovale diagnózisa és klinikai jelentősége. *LAM* 2001; **12(2)**: 77-79.
6. **Lengyel M:** Thrombusok In: Lengyel M (szerk.): *Echokardiográfia*. Medicina, Budapest, 1988; 186-188.
7. **Lengyel M:** Kongenitális szívbetegségek a felnőttkorban In: Lengyel M (szerk.): *Echokardiográfia*. Medicina, Budapest, 1988; 203.
8. **McMahon CJ, Nihill M R, Kovalchin JP:** Echocardiographic Features of Chiari's network in Association with Tricuspid Atresia. *Tex Heart Inst J* 2000; **27 (3)**: 312-313.
9. **Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, Spittell PC, O'Fallon WM, Pascoe RD, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Covalt JL, Sicks JD, Wiebers DO:** Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotis ultrasonography: the SPARC study. *Mayo Clin Proc* 1999; **74**: 862-869.
10. **Nestico PF, Panidis IP, Kotler MN:** Surgical removal of right atrial thromboembolus detected by two-dimensional echocardiography in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1984; **107**: 1278.
11. **Prajapat L, Ariyaratnam V, Spodick DH:** Abnormal Atrial Depolarization Associated with Chiari Network? *Cardiology* 2007; **108**: 214-216.
12. **Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB:** Treatment of Right Heart Thromboemboli. *Chest* 2002; **121(3)**: 806-814.
13. **Saner HE, Asinger RW, Daniel JA:** Two-dimensional echocardiographic detection of right-sided cardiac intracavitary thromboembolus with pulmonary embolism. *JACC* 1984; **4**: 1294.
14. **Sárosi I:** A thromboemboliás szindróma In: Temesvári A, Keltai M, Szili-Török T (szerk.): *Kardiológia*. Melania, Budapest, 2007; 441-447.
15. **Schneider B, Hofmann T, Justen MH, Meinertz T:** Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 203-210.
16. **Schwartzbard AZ, Tunick PA, Rosenzweig BP, Kronzon I:** The role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and treatment of right atrial thrombi. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; **12(1)**: 64-69.
17. **Vastag E:** Pulmonális thromboembolisatio In: Tulassay Zs (szerk.): *A belgyógyászat alapjai*. Medicina, Budapest, 2007; 718-724.
18. **Werner JA, Cheitlin MD, Gross BW, Speck SM, Ivey TD:** Echocardiographic appearance of the Chiari network: differentiation from right-heart pathology. *Circulation* 1981; **63**: 1104-1109.
19. **Wysham DG, McPherson DD, Kerber RE:** Asymptomatic aneurysm of inter-atrial septum. *JACC* 1984; **4**: 1311.

Levelezési cím: Dr. Juhász Eszter Daniella
Simmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: mereszt@yahoo.com

CSONTVÁRY EMLÉKEZETE ÉRMEKEN

Dr. Süle Tamás

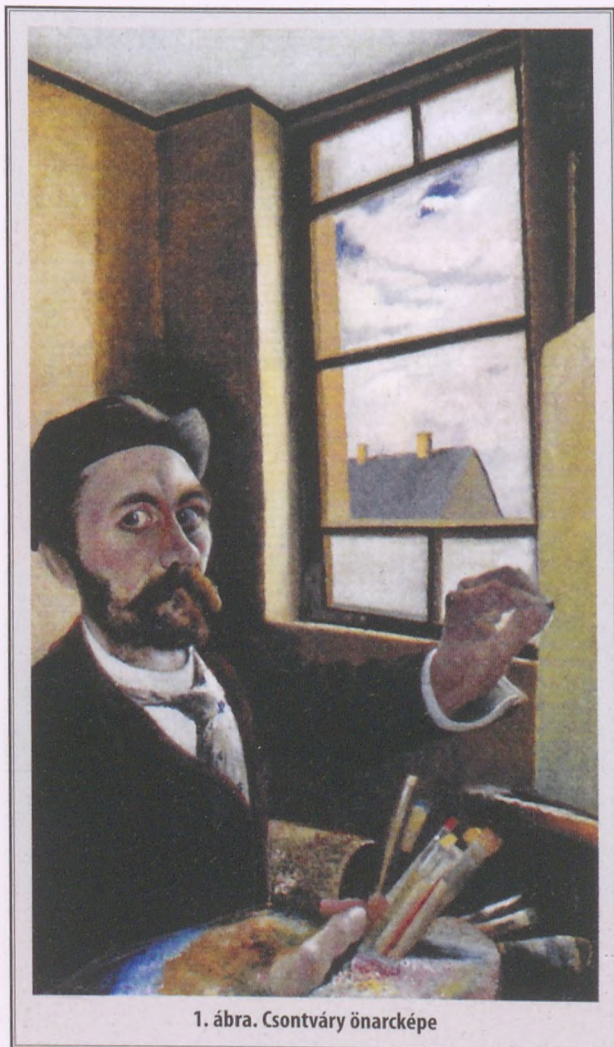
Az egészségügy sok nagy író és művészt adott hazánknak. Így például az orvosok közül Németh László és Csáth Géza irodalmunk, Medgyessy Ferenc szobrászatunk kiemelkedő alakja volt. Gyógyszerészeink közül Tömörkény István és Örkény István íróként, míg Rippl-Rónai József és Csontváry Kosztká Tivadar festőként lettek halhatatlanok. Halálának 90. évfordulóján Csontváry emlékezetét idézzük most fel az éremművészet segítségével.

A festő-óriás életét és életművét könyvtárnyi irodalom tárgyalja, míg a vele kapcsolatos gazdag éremművészeti emlékekkel csupán néhány cikk foglalkozik.^{2,8,9,10,12} Ezért az életrajzi és művészettörténeti vonatkozásokat csak annyiban említjük, amennyiben

azok a numizmatikai emlékek tárgyalásához szükségesek.

Az életében és utána is sokáig mellőzött, de ma már méltán világhírű festőművész 1853. július 5-én Kisszebenben (ma Subinov, Szlovákia) született. A gimnázium után apja kereskedőnek adta, de ő később kitanulta a gyógyszerészetet. Előbb Iglón (ma Spišská Nová Ves, Szlovákia) és Eszéken (ma Osijek, Horvátország), majd Gácson (ma Halič, Szlovákia) – itt már saját gyógyszerárában – volt patikus.

Mint önéletrajásából ismeretes, első rajzát 27 éves korában az iglói patika előtt egy vénypapírra készítette az ott álldogáló ökrösszekérről. Ekkor jelentkezett az egész további életét meghatározó, festői elhivatottságát sugalló hallucinációja, amely szerint ő lesz „a világ legnagyobb napút festője, nagyobb Raffaelnél”.^{4,7} És ő hitt a belső hangnak, mert ettől kezdve tudatosan készült a művészi pályára. Így írt erről: „ihlettség és akaratere a szárnyaim”. Később nyilvánvalóvá vált tudathasadása (schizofrenia), ami befolyásolta zseniális festészetét is. Részben ezzel magyarázható, és ennek ismeretében érthető meg oly jellegzetes szín- és formavilága, figuráinak lelki torzulást sugalló arckifejezése. Mint Németh Lajos írja: „A psychosis a tudat normális gátlásait szünteti meg, és ezzel a tudattalan dominánsai szűrés nélkül kerülnek a felszínre. Ezért, hasonlóan az álomhoz, burjánzóban jelentkeznek a szimbolikus képzetek is. Csontvárynál a mítoszból, a folklórból ismert szimbolikus motívumok képi valósággá váltak művészetében sajátos, mágikus világképtől konkrét formát nyerve.”⁴ A természet ábrázolása sem szokványos nála. Sajátos eszme- és jelképrendszerében különleges helyet foglaltak el a növények és az állatok. Kedvelt fájáról ezt írja: „A cédrus bölcselő. Lakhelye a teremtő magány tája, az idea szülőhelye. Alakja a mindenség tökéletességének kifejezője, környezete kultikus cselekmények színhelye.” Ez a különös esztétikájú, élőhelyén is bizonyos misztikummal övezett fa más festők képein is feltűnik, de egynél sem olyan meghatározó motívum, mint Csontvárynál.¹¹ Állatábrázolásairól Zombori így vélekedik: „...korai képeinek egy része, úgy is mondhatnánk, hogy állatportrék. Később is gyakoriak festményein és rajzain az állatok, s bár nem kapnak ilyen hangsúlyos szerepet, ott vannak, a tájtól elválaszthatatlanok, és szimbolikus szerepük gyakran kétségbevonhatatlan.”^{13,14} Persze nem betegsége, hanem zseniális tehetsége tette korunk egyik kiemelkedő festőjévé. Mint Pertorini megállapítja: „...a kóros tünetek az alkotás minden mozzanatában szerepet játszanak, de azt nem akadályozzák, csak alakítják.”¹⁵ A



1. ábra. Csontváry önarcképe

hányatott sorsú zseniális művész 1919. június 20-án „verőérgyulladásban” a budapesti Szt. János Kórházban halt meg. Sajnálatos módon kórrajza elveszett, mindössze egy anyakönyvi bejegyzés maradt róla.

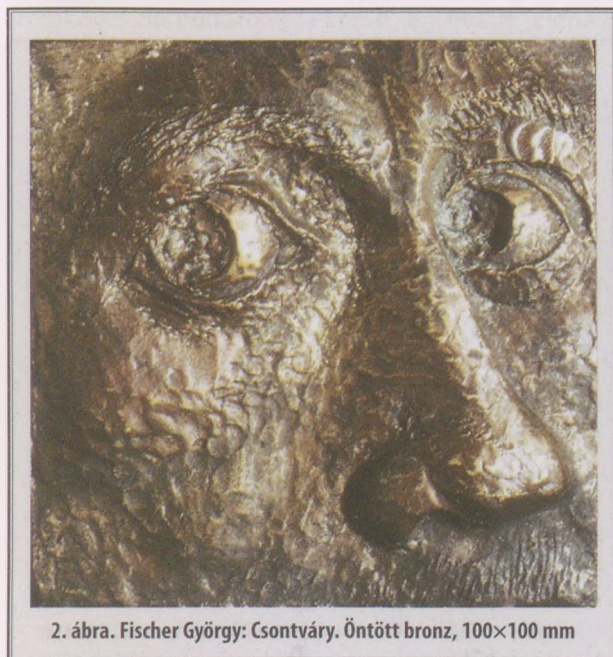
Nagy festőnk emlékét korábban csupán néhány érem (Borsos Miklós, Kis Nagy András, Kis Kovács Gyula, Kubászova Tamara, Szkok Iván és egy ismeretlen művész alkotásai) és az 1977-ben kibocsátott, ún. festősorozat részeként egy ezüst 200 forintos emlékpénz (Garányi József munkája) őrizte. Ma már minden idők magyar nagyjai között vélhetően első helyre került a róluk készített érmek számát tekintve, ugyanis 1984-ben tisztelgésként géniusza előtt a pécsi Csontváry Múzeum – ahol életművének közele fele és fő műveinek 4/5-e található – érempályázatot hirdetett.

A kiírók: a Magyar Népköztársaság Művészeti Alapja, a Baranya Megyei Tanács Művelődési Osztálya és a Csontváry Múzeum. A méretet maximum 15 cm-ben szabták meg, míg lehetséges anyagként a fém, a fát és a plexit jelölték meg. Sokszorosítás esetén maximum 10 db készülhetett. A pályázatra meghívót kapott, aki az addigi nyolc pécsi Kisplasztikai Biennálén, illetve a négy soproni Érem Biennálén részt vett, továbbá a Magyar Képző- és Iparművészek Szövetsége Dél-dunántúli Szervezetének tagjai. A díjazás 15000 – 10000 – 5000 Ft volt. A beérkezett alkotásokat háromtagú zsűri bírálta el.

A pályázatra a beadási dátumig (1984. július 15.) 48 művész 112 érmet küldött be. Ezek a múzeum előcsarnokában állandó kiállításon voltak láthatók Csontváry gyógyszerési oklevele, írásos művei, kiállítási katalógusai és a róla szóló fontosabb monográfiák társaságában. Ugyancsak itt helyezték el Gerlóczy Gedeon (1895–1975) építész szobrát, aki – az ismert történet szerint – 1919-ben megvásárolta és

ezzel megmentette a pusztulásra ítélt, akkoriban semmire sem becsült Csontváry-képeket. Egész életében a festő elismertetésén fáradozott, és tevékenyen közreműködött az 1973-ban megnyílt pécsi Csontváry Múzeum létrehozásában is.⁶ (Ismeretes, hogy Pécssett Romváry Ferenc művészettörténész, a Janus Pannónius Múzeum akkori osztályvezetője volt a kezdeményezője és fő szószólója a Csontváry-kiállítás megvalósításának.)

Érdekes megfigyelni az érmeiken, hogy a művészek közül kit mi ragadott meg a nagy festő életművéből. Legtöbben a híres „Önarckép” (1. ábra) alapján mintázták a művész portréját, de sokan külön kihangsúlyozták a „lélek tükrének” is nevezett nagy szeméit, amint az szembetűnően látható Fischer György plakettjén, és Czinder Antal érmén, aki a hatást fokozandó elefántcsont betéttel emelte ki a szem fehérjét (2., 3. ábra). Mások legismertebb műveit, illetve azok részleteit választották alkotásuk fő témájául. Talán nem meglepő, hogy a kiválasztott motívumok zöme a kóros lelki folyamatot tükröző ábrázolás. Illyés Antal háromtagú „Hódolat Csontvárynak” című, díjazott éremsorozatán a portré mellett a hortobágyi hídon, a magányos cédruson és a „Panaszfal” torz alakja-in kívül egy-egy jellemző Csontváry-idézet („Mi a fő motívum a pusztán”, „Ismerem az utat, amerre mennem kell”, „A világot túlszárnyaltam”) is utal a festő személyiségére (4., 5., 6. ábra). Szanyi Péter ugyancsak díjazott munkái közül kiemeljük a „Magyarok bejövetele”, vagy „Apotheosis”-nak is nevezett kép részletét ábrázoló érmet, melyen Árpád vezér helyett Csontváry zsakettben ül gúnyosan visszanező tevéje hátán, és vezet a „népét”, beteg lelkének furcsa, szedett-vedett seregét (7. ábra). Lőránt Zsuzsa alko-



2. ábra. Fischer György: Csontváry. Öntött bronz, 100×100 mm



3. ábra. Czinder Antal: Csontváry. Öntött bronz, elefántcsont betét, Ø 110 mm



4. ábra. Illyés Antal: Hódolat Csontvárnak I. Öntött bronz, Ø 90 mm



5. ábra. Illyés Antal: Hódolat Csontvárnak II. Öntött bronz, Ø 95 mm

tásainak témáját a „Mária kútja Názáretben” és a „Panaszfal bejáratánál Jeruzsálemben” c. festményeknek ugyancsak patológiás ember- és állatábrázolást mutató részletei képezik: a „Mária a kútnál” és a „Scharf Móric a panaszfalnál” című színes (festett) plakettek fából készültek. (8., 9. ábra). Nehezen értelmezhetők viszont Várnagy Ildikó festett fém-„érmei”, melyek jelképrendszerét e sorok írójának nem sikerült maradéktalanul megfejtenie, bár azt sejti, hogy a kör alakú alkotáson felismerhető ecsetek és azok festékes háttere az „Önarcképen” látható palettára utalnak (10., 11. ábra).

Akadtt olyan művész is, aki nonfiguratív ábrázolással, illetve az életműtől elvonatkoztatott szimbólumok-

kal kívánta Csontváry művészetének lényegét kifejezni. Ezek közé tartozik Budahelyi Tibor, aki ugyancsak díjat nyert „Csontváry és én” című, 6 darabból álló sorozatával, melyen párhuzamos, időnként elhajló vonalak, illetve körök, majd festő-palettát formázó alakzatok segítségével próbálta kifejezni mondanóját. Érmeinek anyaga sem szokványos, hiszen króm, sárgaréz, vörösréz, hőkezelt acél, felületkezelt öntöttvas, barnított acél, plexi és fa kombinációjából készültek. Szemléltetésül a szokványosnak nem mondható érmek közül egyet képen is bemutatunk (12. ábra).

Korábban a lenyűgöző Csontváry-festmények mellett az éremkiállítás (13. ábra) megtekintése is élmény-



6. ábra. Illyés Antal: Hódolat Csontvárnak III. Öntött bronz, Ø 95 mm



7. ábra. Szanyi Péter: Csontváry (hátlap) Öntött bronz, Ø 110 mm

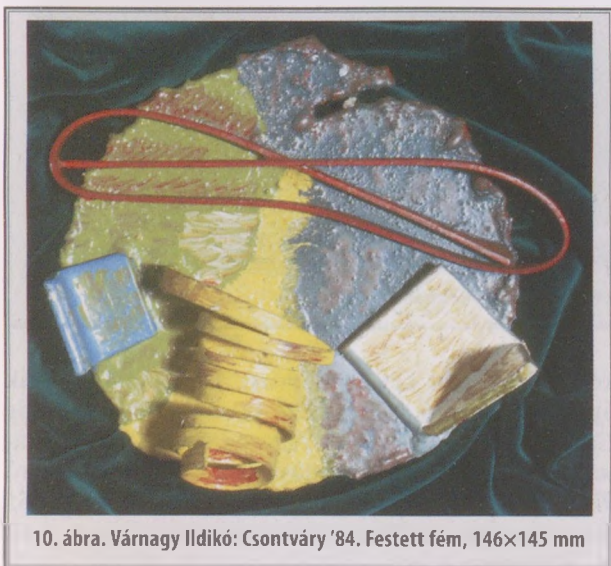


8. ábra. Lóránt Zsuzsanna: Mária a kútnál. Festett fa, 115×82 mm

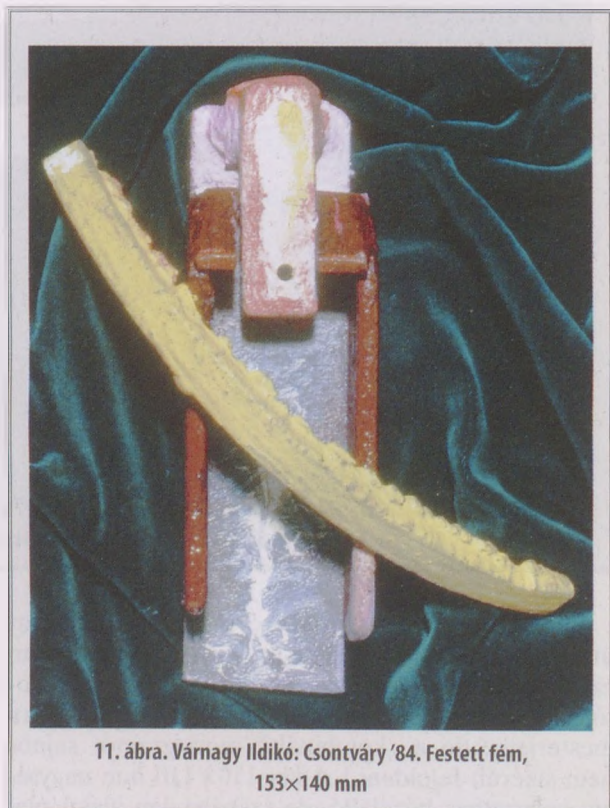


9. ábra. Lóránt Zsuzsanna: Scharf Móric a Panaszfalnál. Festett fa, 105×85 mm

nyé avatta a múzeumi látogatást, de sajnos már hozzávetőlegesen egy évtizede az egyedülálló nagyságú éremkollekción raktárba (?) került, így belőle jelenleg egyetlen darab sem látható.



10. ábra. Várnagy Ildikó: Csontváry '84. Festett fém, 146×145 mm



11. ábra. Várnagy Ildikó: Csontváry '84. Festett fém, 153×140 mm



12. ábra. Budahelyi Tibor: Csontváry és én II. Fa, hőkezelt acél, sárgaréz, 80 mm



13. ábra. Csontváry-érmek és -dokumentumok a Múzeum előterében (1993)

Természetesen a huszonöt éve lezajlott pályázat után is készülhettek Csontváry-érmek, de biztosan csak kettőről van tudomásunk. Az egyiknek az alkotója ismeretlen. (Az érme bal oldalán található ugyan mesterjegy, de a „kombinált” monogramot sajnos nem sikerült feloldani.) A kb. 110×110 mm nagyságú, négyzethez közelálló, de szabálytalan alakú pla-

kett bal oldalán két fa (cédrus), jobb oldalán a fák ágai alatt a festő szembenéző portréja, legalul pedig Csontváry felirat látható. Anyaga szürke fém (spiáter?), hátlapja üreges. A másikat a Magyar Pénzverő Zrt. készítette, üzleteiben megvásárolható. A 42×55 mm nagyságú, vert bronzplakett alkotója Rónay Attila. Előlapján a festő portréja, neve és születési-halá-

lozási évszámait, hátlapján pedig a „magányos cédrus” látható.

A „medicina in nummis” témakör iránt érdeklődők kedvéért említjük meg, hogy a Huszár–Varannai³ és a Csoma¹ katalógusok a kezdetektől 1994-ig közel 4000 érem adatát közlik, de sajnos a fentebb tárgyalt Csontváry-érmeknek csak töredéke lelhető fel bennük, aminek valószínűleg az a legfőbb oka, hogy a pécsi Csontváry-pályázatra beérkezett alkotások részletes numizmatikai feldolgozása és közkinccsé tétele sajnos még nem történt meg.

Befejezésül Weöres Sándornak azt a versét idézzük, melyet a Gerlóczy-képgyűjtemény elhelyezése alkalmából írt:

*„Örvendj, Pécs! Csontváry hatalmas vásznai eztán
Múzeumod mélyén keltenek áhítatot.*

*Gyül a zarándoknép tereden, ha csodálni kívánja
Mária kútját és ősprege cédrusait.*

*Így hág Pécs a világ tetejére, hol isteni Etna,
Szebb a valóságnál, mennyet emelve honol.”*

Irodalom

1. **Csoma M:** Medicina in nummis. Magyar orvosi érmek katalógusa 1974-1994. Semmelweis Orvostörténeti Múzeum Könyvtár és Levéltár. Budapest, 2000.
2. **Horváth B:** Borsos Miklós Csontváry emlékérmé. Élet és Tudomány 1996; **21:** 1645-1647.
3. **Huszár L, Varannai Gy:** Medicina in nummis. Hungarian Coins and Medals Related to Medicine, Budapest, 1977.
4. **Németh L:** Csontváry Kosztka Tivadar. Corvina Kiadó, Budapest, 1970. 2. kiadás.
5. **Pertorini R:** Adatok Csontváry Kosztka Tivadar festő patográfiájához. Pszichológiai Tanulmányok, Akadémia Kiadó, Budapest, 1962; IV. 437-461.
6. **Romváry F:** Csontváry Múzeum, Pécs. Az állandó kiállítás katalógusa. Képzőművészeti Alap Kiadóvállalata Budapest, 1984.
7. **Romváry F:** Csontváry. Tóth Könyvkereskedés és Kiadó Kft., 2007.
8. **Süle T:** A pécsi Csontváry Múzeum éremgyűjteménye. Az Érem 1993; **49:** 35-38.
9. **Süle T:** Csontváry patographiája érmeken. Orvosi Hetilap 1993; **134:** 867-869.
10. **Süle T:** Világhírű gyógyszerész festőink emlékezete érmeken. In: Szabó LGy, Vargha D (szerk.): Emlékkönyv Baranyai Aurél gyógyszerész születésének centenáriuma. Gyógyszerészettörténeti tanulmányok, Magyar Gyógyszerész Kamara Baranya Megyei Szervezete. Pécs, 2003; 197-210.
11. **Szabó J:** Néhány ikonográfiai előzmény Csontváry cédrus festményeihez. Janus Pannonius Múzeum Évkönyve 1978; **23:** 363-388.
12. **Tóth A:** Csontváry, a „nehéz ember”. Orvosi Hetilap 1978; **119:** 1729-1733.
13. **Zombori L:** Csontváry állatábrázolásai. Janus Pannonius Múzeum Évkönyve 1981; **26:** 205-219.
14. **Zombori L:** Csontváry közelítések. Szerzői kiadás. Nagykovácsi, 2007.

A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

Ránki Júlia rovata

Ízek, vizek és színház

Tartozom egy vallomással: szeretem Gyulát. Mondhatják, hogy ez magánügy. Csakhogy én most épp azon lennék, hogy közügy legyen. Mert Gyula szép és gazdag. Van vára, van vitéze, fürdője és szökőkútjai, sok virága, lombos fáai, jó konyhája és övé Shakespeare és Erkel Ferenc. És miért tartozik ez az olvasóra? Azért, mert Gyula itt most nem egy férfit jelent, hanem a városról van szó. Pontosabban egy kisvárosról, ahol a gyógyulás és a művészet évtizedek óta kéz a kézben jár.

Öt éve töltök itt nyaranta két hetet. Bevallhatom, hogy, sok más honfitársamhoz hasonlóan, alig tudtam valamit erről a vidékről, azelőtt sosem jártam itt, és a gyulai kolbász íze engedte csak sejteni, milyen izgalmas lehet a békési táj. De amióta megismertem Gyula utcáit, tereit, múzeumait, a piacot és a mindig kedves itt élőket, végigkóstoltam a híres Száz éves cukrászda süteményeit, és esténként a szökőkutak zúgása mellett sétálgattam, már nem is értem, hogyan lehet szép a nyár annak, akit még nem vetett ide a jó sorsa? Messze van – mondják gyakran, akik nem Magyarország déli vagy keleti felében élnek. De mondjuk, a példa kedvéért, Párizs még messzebb van. Igaz, oda az izgalomért utazunk. Ide viszont



a nyugalomért, a pihenésért, a lassan, de biztosan csordogáló időért. A verőfényes és hőséges nappalok után csodaszzerűen lehűlő estékért, és a friss reggelékért, amikor a helyiek biciklivel cikáznak munkába, hogy a vendégek mindent rendben találjanak a fürdőben, az éttermekben, a boltokban és a múzeumokban.



Itt minden kicsinek tűnik a nagyvároshoz szokott szemnek, nincsenek távolságok, és mégis nyújt változatosságot. Néhány év alatt a belváros – mert bármennyire kicsi, van itt is city – virágkiállításra lett hasonlatos, és a sétálóutca teraszait egy olasz is otthonosnak találná. Mediterrán hangulatot árasztanak a szökőkutak, amelyekből kisebb és nagyobb játékos vízszobrok ugranak föl és hullanak alá. Mindegyik mellett padok, ahol pihenhetünk, olvashatunk, randizhatunk. Az egyemeletes házak udvarán lugasok lepnek meg,

némelyikben kockás terítés éttermekkel várják azt, aki nyugodtabb ebédre vágyik, és nem a nyüzsgő Kosuth utca asztalait vagy a Béke sugár út lángossütőjét választja. Persze, bőven van közönség, akit mindezzel érdemes megvendégelni, hiszen a 22 medencéjével egyedülállóan változatos fürdő látogatóit kell kiszolgálni: időseket és sokgyerekes családokat egyaránt.

Nemcsak a test, hanem a szellem is talál itt táplálékot. Első alkalommal magam is a Nemzetközi Shakespeare Fesztivál hírére felfigyelve döntöttem úgy, hogy Gyulára megyek. Hallottam már korábban is a Várszínházról, tudtam, milyen sok értékes magyar darab előadása született itt régebben. De kíváncsi voltam arra is, milyen lett a 15. században épült és épp frissen felújított gyulai vár, ami kihagyhatatlan látni való, hiszen ez Közép-Európa egyetlen épen maradt sík vidéki, gótikus téglavára. Gyönyörű lett! Élmény bebarangolni, mert falai között megelevenedik a történelem. Ez 2005-ben történt. És azóta visszajárok: a Várért és a fürdőért, az új ismerősökért és Shakespeare-ért. Ebben a szabadtéri színházban a nagy angol otthon van: már ötödik évadánál tart az egyre ismertebb és Magyarországon egyetlen Shakespeare Fesztivál. Minden évben van világszínvonalú vendégelőadás, és emellett remek magyar rendezőket ihlet meg a Várszínház semmihez sem fogható hangulata,

hiszen az korát tekintve épp egy idős a Temze-parti Globe Színház egykori szerzőjével. A Fesztiválon műhelymunka is folyik. Idén fiatal londoni színész-jelöltek közösen tanultak és léptek fel magyarokkal.

A gyulaiak, akik a Virágos Magyarországért mozgalom díjával és a Magyar Kultúra Városa címmel is büszkélkedhetnek, mindig kitalálnak valamit: most azt vették a fejükbe, hogy nagy szülöttük, Erkel Ferenc bicentenáriuma, 2010-re összegyűjtenek annyi pénzt, hogy vehessenek egy hangverseny-zongorát, és ezzel felélesszék a zenei életet a városban. A mozgalom a helyi polgárok ötlete, mindenki magáénak érzi. Júniusban, a Szent Iván éjén 24 órán át zenéltek, verseltek, sportoltak és adakoztak. Még távol vannak a céltól, de sikerült megnyerniük a leg híresebb muzsikusokat, akik jótékonyági koncertekkel is támogatják, hogy legyen Erkel városának hangverseny-zongorája. Honlapjukon minden eseményről beszámolnak (www.erkelzongora.hu).

Gyula a vizek és a virágok városa, na meg az életrevaló ötleteké. És aki még további csodálatnivalókat keres, megtalálja a közeli nagy vízen: kis hajóval kirándulhatunk a Körösön, elmélázva a hullámok és az óriás fák mesebeli, békés társaságában. Hát lehet nem szeretni Gyulát?

A képek a szerző felvételei





Remicade®

INFLIXIMAB

Gyermekkori Crohn-betegségben is!

MEGVÁLTOZTATJA AZ ÉLETERET

Crohn-betegség
Gyermekkori Crohn-betegség
Colitis Ulcerosa

Rheumatoid Arthritis
Spondylitis Ankylopoetica
Arthritis Psoriatica

Psoriasis



Remicade (Infliximab) 100 mg-os oldatos infúziókat tartalmaz. www.remicade.com

Terápiás javallatok
 Rheumatoid arthritis

A Remicade (Infliximab) alkalmazása javallt olyan aktív rheumatoid arthritises betegek kezelésére és a funkális funkciók javítására:

- akik korábban biológiai befolyásoló reumatikus gyógyszerekkel (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) végzett kezelés, beleértve a metotrexáttal kombinált kezelést, nem hozta meg a kívánt eredményt, vagy akik metotrexáttal kombinált kezelést nem toleráltak;
- akiknél a súlyos fókú, aktív rheumatoid betegséget korábban nem kezelték metotrexáttal vagy más, rheumatoid betegséget befolyásoló szerekkel (DMARD).

Gyermekkori Crohn-betegség

A Remicade javallt súlyos fókú, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű, időtartamú kortikoszteroid (vagy immunoszuppresszív) kezelésre, vagy azok betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn a kezelésükkel szemben.

- a fiziológiai fejlődés járó, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú hagyományos kezelésre (beleértve az anti-tumor-terápiát, diétázst és immunoszuppresszív terápia).

Gyermekkori Crohn-betegség

A Remicade javallt közepesúlyos-súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére azoknak a betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidot az immunmoduláns és az elsődleges étrendi kezelést, illetve akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn a kezelésükkel szemben.

Coldit ulcerosa

A Remicade javallt közepesúlyos-súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére azoknak a betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidot, a 6-merkaptoprint vagy az azatiopint, vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn a kezelésükkel szemben.

Spondylitis ankylopoetica

A Remicade javallt súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre.

Arthritis psoriatica

A Remicade javallt aktív és progresszív arthriti psoriatica kezelésére felnőtt betegeknek, amennyiben a korábbi DMARD kezelésre adott reakció nem volt megfelelő.

A Remicade-et

metotrexáttal kombinálva vagy azoknak a betegeknek, akik nem tolerálják a metotrexátot, vagy akiknek a metotrexát ellenjavallt, önállóan alkalmazható.

Mint ahogy ezt a betegség polaritáris, szimmetrikus al típusában szenvedő betegeknek a Remicade javítja az arthrit psoriaticában szenvedő betegek funkális funkcióját, és lassítja a periferális ízületi károsodás progresszióját.

Psoriasis

A Remicade javallt közepesúlyos-súlyos plak psoriasis kezelésére azoknak a felnőtteknek, akik nem reagáltak, vagy akiknél ellenjavallat, illetve intolerancia áll fenn más szisztémás kezelésekkel szemben, mint például ciklosporin, metotrexát vagy PUVA.

Adagolás és alkalmazás

A Remicade-et felnőtteknek (>18 év) az összes jóváhagyott indikációban, valamint 6 és 17 éves kor közötti Crohn-beteg gyermekeknek intravénásan kell beadni.

Felnőttek (> 18 év)

Rheumatoid arthritis

Remicade-kezelésben korábban nem részesült betegek: 3 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infúziós időtartamban, amit további 3 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten. Amennyiben egy beteg reakciója nem kielégítő, megfontolható a lepszéknénti, kb 1,5 mg/ttkg-onkénti dózisélemelés, maximum 7,5 mg/ttkg-ig.

8 hetente. Alternatíváként megfontolható 3 mg/ttkg intravénás infúzió 4 hetente történő gyakorisággal.

Súlyos, aktív Crohn-betegség: 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infúziós időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. héten. Amennyiben a beteg 2 adag után nem reagál, további infúziókat követően nem adható.

- Fenntartó kezelés: 5 mg/ttkg további infúzió az első infúzió utáni 6. héten, majd ezt követően minden 8. héten, vagy
- fenntartó kezelés: 5 mg/ttkg infúzió, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak, majd ezt követően minden 8. héten, vagy

5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infúziós időtartamban, amit további 3 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten. Crohn-betegségben a további folytatott kezelés lehetséges módjai:

- fenntartó kezelés: további 5 mg/ttkg-os infúziók 8 hetente, vagy
- fenntartó kezelés: 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infúziós időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

Colitis ulcerosa: 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infúziós időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

Spondylitis ankylopoetica: 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infúziós időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

Arthritis psoriatica: 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infúziós időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

Psoriasis: 5 mg/ttkg 2 órás intravénás infúzióban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, majd ezután minden 8. héten.

Gyermekgyógyászati populáció

Crohn-betegség (6 és 17 éves kor között): 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2-órás időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

Ellenjavallatok

Tuberkulózisos vagy egyéb súlyos fertőzésben - mint például szepszis, tályog és oportunist fertőzés - szenvedő betegek. Közepes vagy súlyos fokú szívelégtelenségben (NYHA III/IV osztály) szenvedő betegek.

Infliximabbal vagy más, egérfélekből származó fehérjével vagy a készítmény bármely segédanyagával szemben túlérzékeny betegeknek.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Infliximabbal végzett klinikai vizsgálatokban mellékhatásokat az infliximabbal kezelt 60%-ában, míg a placebóval kezelték 40%-ában figyeltek meg. A leggyakrabban jelzett mellékhatás az infúziós reakció volt. A kezelés megszűnésének leggyakrabban oka az infúziós reakció (nehézlégzés, urticaria és lejtájs) volt.

Infúziós reakciók: Klinikai vizsgálatokban az infliximabbal kezelt betegek körülbelül 20%-a tapasztalt infúzióval kapcsolatos eseményt, szemben a placebóval kezelt betegek 10%-ával. A forgalomba hozatalt követően esetenként anaphylactoid reakciók, közöttük laryngospasmus, angioedéma és súlyos bronchospasmus, továbbá göcsroham, kialakulása jelentkezett a Remicade alkalmazásakor.

Fertőzések: Remicade-el kezelt betegekben tuberkulózis, bakteriális fertőzés, a szepszis és a tüdőgyulladás is bejelentkezett, illetve gombafertőzések és más oportunist fertőzések kialakulását észlelték. Klinikai vizsgálatokban az infliximabbal kezelt betegek 36%-át kezelték fertőzések miatt, a placebóval kezelt betegek 25%-át szemben. A forgalomba hozatalt követő spontán mellékhatás-bejelentésekben a fertőzések voltak a leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások.

Gyermekgyógyászati populáció

Gyermekgyógyászati Crohn-betegség: A REACH-vizsgálatban a következő nemkívánatos eseményeket jelentették gyakrabban gyermekgyógyászati Crohn-betegségben, mint felnőtt Crohn-betegségben: anémia (10,7%), vér a székletben (9,7%), leukopenia (8,7%), kipirulás (8,7%), vírusfertőzés (7,8%), neutropénia (6,8%), csökkent májenzymaktivitás (6,8%), légúti allergiás reakció (5,8%). Infliximab kapcsán gyermekgyógyászati populációban előforduló, a forgalmazást követő, spontán, súlyos nemkívánatos események között szerepelt a hepatosplenikus T-sejtes lymphoma, az átmenet májenzymtérés, a lupuszzerű tünetegyüttes és a pozitív autoantitestek.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA: EU/1/99/116/001

2008. június 18.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

*van der Kooij SM et al. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl II):192.



Schering-Plough Hungary Kft.
 1123 Budapest, Alkotás u. 53., tel.: 457-8500



A FELNŐTTKORI GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK ANTI-TNF-ALFA KEZELÉSÉRŐL

A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium irányelvei

Összeállították: Miheller Pál (SE, II. Belgyógyászati Klinika), Nagy Ferenc (SZTE, I. Belgyógyászati Klinika), Lakatos László (Veszprémi Csolnoky Ferenc Kórház), Molnár Tamás (SZTE, I. Belgyógyászati Klinika), Bene László (Budapest, Péterffy Sándor Utcai Kórház), Lakatos Péter László (SE, I. Belgyógyászati Klinika), Horváth Gábor (Simmelweis Kórház, Miskolc), Újszászy László (Simmelweis Kórház, Miskolc), Hunyady Béla (Kaposi Mór Oktatókórház, Kaposvár), Banai János (Allami Egészségügyi Központ, Budapest).

(Elfogadva a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium 2009. június 17-i ülésén.)

I. Bevezetés, általános megfontolások

A gyulladásos bélbetegségek (IBD), azaz a colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség (CD) a fejlettebb országokban a rheumatoid arthritis után a második leggyakoribb idült gyulladásos betegségecsoportot képezik. Népegészségügyi jelentőségük kiemelkedő, a betegség többnyire fiatalkori indulása, kiszámíthatatlan, sokszor súlyos lefolyása a szakmai feladatok mellett komoly gazdasági és szociális kihívást is jelent.

A CD krónikus gyulladásos betegség, amely a gasztrointesztinális traktus bármely területét érintheti. A betegségre a bél transzmurális gyulladása jellemző, gyakori a lefolyás során az intesztinális – köztük szűkület és fisztula – és extraintesztinális szövődmények megjelenése. A UC a rectumtól kezdve különböző hosszúságban érintheti a vastagbelet, ritkán a terminális ileumot („back wash ileitis”).

Mindkét betegség természetes lefolyása az esetek döntő többségében különböző súlyosságú fellángolások (relapsusok) és nyugalmi időszakok (remissziók) különböző időtartamú váltakozásából áll, az esetek kis részében az aktivitás folyamatos.

A hagyományos terápiás lehetőségek hosszú távú klinikai eredménye a betegek jelentős részében nem megfelelő, a betegség egyes esetekben csak nagy dózisu és elhúzódó szteroidkezelésre reagál annak minden ismert mellékhatásával. A hatás időtartama azonban rövid, és a betegek kb. egyharmada már kezdettől fogva rezisztens a kezelésre, vagy később szteroiddependencia alakul ki.

Mai tudásunk szerint a gyulladásos bélbetegségeket meggyógyítani nem tudjuk, ezért hagyományosan a kezelés célja a remisszió elérése és fenntartása, lehetőleg a műtét elkerülése. A betegség természetes lefolyását a hagyományos gyógyszeres kezeléssel bizonyosan nem tudjuk megváltoztatni. CD-ben az évek során 70–80%-ban szűkület, fisztula, tályog alakul ki, reszekciós műtét válik szükségessé. Colitis ulcerosában gyakoriak a relapsusok, a betegség proximális irányban kiterjedtebbé válhat, az egész vas-

tagbelet érintő esetek 10–20%-ában dysplasia, carcinoma alakul ki, és a betegek 10–25%-a proctocolec-tomiára szorul.

Bár a betegség pontos oka nem tisztázott, a patogenezis megismert tényezői az utóbbi években lehetővé tették új típusú, úgynevezett biológiai gyógyszerek kifejlesztését. Az új terápiás lehetőségek birtokában a terápiás célok is módosulnak. Ma cél a klinikai, endoszkópos és szövettani remisszió (nyálkahártya-gyógyulás) elérése, a szteroidmentes remisszió fenntartása, a szövődmények megelőzése, a kórházi kezelések és sebészi kezelés szükségességének mérséklése, az életminőség javítása, és egyre inkább hozzátesszük, hogy a betegség természetes lefolyásának kedvező irányú megváltoztatása.

A terápiás útmutató megújításának legfontosabb célja, hogy a hazai kezelési előírások összhangban legyenek az európai uniós, ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) által kiadott ajánlásokkal. E szándékkal a biológiai kezelési ajánlás mellékleteként feltüntetjük az enyhébb betegségtípusokban alkalmazott terápiás algoritmusokat (*1. melléklet*).

II. Általános megfontolások, definíciók

Crohn-betegség aktivitása

A CD súlyosságának megítélésére az eltérő betegségtípusok esetén más-más mérőszámok alkalmasak.

Gyulladásos típusú betegségben a CDAI (Crohn's Disease Activity Index) a legelterjedtebben alkalmazott aktivitási index. A CDAI alapján történő besorolást és az annak megfelelő klinikai állapotot a *2. melléklet* részletezi.

A kezelést hatékonynak tekintjük (klinikai válasz), ha a CDAI 70 ponttal csökken, 150 pont alatt remisszióról beszélünk.

A perianális sipollyal járó betegségtípusok súlyosságának meghatározására a PDAI (Perianal disease Activity Index) alkalmas (EL5, RG D) (*2. melléklet*). A PDAI 3 pontos csökkenésekor hatékonyan tartjuk

a kezelést (klinikai választ), remissziót PDAI alapján a szakirodalom nem definiál, azonban a sipolyváladékozás teljes megszűnése remisszióknak tekinthető (EL2b, RG D). (Megjegyzés: a rövidítések feloldása a 2. mellékletben található.)

Colitis ulcerosa aktivitása

Colitis ulcerosa esetében a leggyakrabban alkalmazott mérőszám a részleges Mayo score (2. melléklet). A Mayo score szerint 0–3 pontig inaktív, 4–6 pont között enyhe, 7–9 pont között közepes, 9-nél nagyobb Mayo score-ral rendelkező beteget pedig súlyos állapotúnak tekintjük.

A szteroidkezelés fő problémái

Szteroidrefrakter IBD: ha legalább 0,75 mg/ttkg prednisolon mellett CD esetén 4 hét, súlyos UC esetében pedig 3 nap után is aktív a betegség.

Szteroiddependencia esetén 3 hónap alatt nem lehet relapszus nélkül 10 mg prednisolon (vagy 3 mg budesonid) alá csökkenteni a gyógyszer adagját, vagy elhagyása után 3 hónapon belül relapszus következik be.

III. Indikációs pontok a Crohn-betegség biológiai kezelésében

III.1. Indukciós kezelés gyulladásozó típusú Crohn-betegségben

Anti-TNF-alfa indukciós kezelést indikált bármely lokalizációban lévő közepsúlyos-súlyos CD-ben (EL1a, RGB), ha az

- szteroidrefrakter, vagy
- immunszupprimáns kezelés mellett szteroiddependencia alakul ki, vagy immunszupprimáns kezelésre a beteg intoleráns;
- hagyományos kezelésre nem reagáló axiális arthropathia, pyoderma gangraenosum, valamint uveitis anterior esetén.

A hazánkban jelenleg engedélyezett készítmények közül:

- **Infliximab (IFX)** esetében: 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infundálási időtartamban a 0., 2. és 6. héten alkalmazva. A 12. hétig nem reagáló betegek további IFX-kezelését nem támasztják alá a rendelkezésre álló adatok.
- **Adalimumab (ADA)** esetében: 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a készítmény alkalmazható a 0. héten 160 mg (a dózis beadható 4 injekcióban egyetlen napon, vagy napi 2 injekcióban két egymást követő napon), a 2. héten 80 mg dózisban annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata.

III.2. Indukciós kezelés sipolyozó Crohn-betegségben

Komplex perianális (több sipolyonyílású, magas transphinctericus vagy tályoggal szövődött, gyulladt rectum-nyálkahártya mellett kialakuló, vagy rektovaginális helyzetű) vagy abdominális fisztula esetén második vonalban (antibiotikum- és azathioprinkezelés elégtelensége [PDAI >4] vagy intoleranciája) esetén indikált az anti-TNF-alfa kezelés (EL1a, RGB). Fisztulázó betegség típusban az első vonalbeli kezelésnek nem része a szisztémás szteroidok alkalmazása.

A tályogot drenáló fisztula anti-TNF kezelése csak a tályog drenálása (seton behelyezése) után kezdhető meg.

A hazánkban jelenleg engedélyezett készítmények közül:

- **Infliximab** esetében: 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infundálási időtartamban a 0., 2. és 6. héten alkalmazva. A 10–12. hétig nem reagáló betegek további IFX-kezelését nem támasztják alá a rendelkezésre álló adatok.
- **Adalimumab** esetében: 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a készítmény alkalmazható a 0. héten 160 mg (a dózis beadható 4 injekcióban egyetlen napon, vagy napi 2 injekcióban két egymást követő napon), a 2. héten 80 mg dózisban annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata.

III.3. Az anti-TNF-alfa kezelés hatékonyságának ellenőrzése Crohn-betegségben

Luminális CD estében az indukciós kezelést követő 6. héten (12. hét) legalább 70 pontos CDAI-esés (reagálás), vagy a CDAI 150 pont alá esése esetében (remisszió) az indukciós kezelést hatékonynak tekintjük.

Fisztulázó kórforma esetében hatékony a kezelés, ha megfelelő fisztulagyógyulás (PDAI-csökkenés >3 pont, vagy ha a drenáló fisztulák számának, illetve a váladékozás mennyiségének legalább 50%-os csökkenése) igazolható.

Szteroiddependens kórforma esetében az anti-TNF-alfa kezelést hatékonynak tekintjük, ha az indukciós kezelés végére a szteroid dózisa legalább a felére csökkenthető.

Kombinált kórformákban bármely fenti kritérium teljesítése esetében indokolt a fenntartó kezelés.

III.4. Fenntartó kezelés Crohn-betegségben

Megfelelő válaszkészség (3 hónap alatt minimum 70 pontos CDAI-csökkenés, illetve fisztulával szövődött CD esetén a drenáló fisztulák számának, illetve a váladékozás mennyiségének legalább 50%-os csökkenése, vagy a PDAI >3 pontos csökkenése) esetén fenntartó kezelés folytatása javasolt önmagában vagy

immunszuppresszív terápiával együtt. Extraintesztinális manifesztáció esetében a sikeresség elbírálásában a klinikai jelek javulása a mérvadó (EL3, RGC).

- *Infliximab* esetében: Hatékony indukciós kezelést követően 8 hetente 5 mg/ttkg dózisban.
- *Adalimumab* esetében: Hatékony indukciós kezelést követően 2 hetente alkalmazott 40 mg dózisban.

Reagáló esetekben a kezelés maximális időtartamára, elhagyására vonatkozó ajánlás nem fogalmazható meg (EL3 RGC).

IV. Indikációs pontok a colitis ulcerosa biológiai kezelésében

IV.1. Indukciós kezelés colitis ulcerosában

Hagyományos kezelésre (5-aminoszalicilat, szteroid, immunszuppresszív szer) nem reagáló, vagy intoleráns, immunszuppresszív szer mellett szteroiddependens, vagy immunszuppresszív szerre intoleráns, közepesen súlyos-súlyos, krónikusan aktív colitis ulcerosában 5 mg/ttkg IFX-kezelés indokolt a 0., 2. és 6. héten.

Súlyos, fulmináns, 3–5 napos intravénás szteroidkezelésre nem reagáló colitis ulcerosában a műtéti kezelés előtt megkísérelhető az 5 mg/ttkg dózisú IFX-kezelés. Hatékonyság esetén a teljes indukciós kezelést (5 mg/ttkg IFX parenterálisan a 2. és 6. héten) alkalmazni kell.

IV.2. Az anti-TNF-alfa kezelés hatékonyságának ellenőrzése colitis ulcerosában

A komplett indukciós kezelés hatékonyságának felmérésére a részleges Mayo score-t javasoljuk.

Szteroiddependens colitis ulcerosa esetén alkalmazott IFX-kezelés hatékonynak tekinthető, ha változatlanul kielégítő klinikai státusz mellett a szteroidkezelés legalább 3 hónapon át elhagyhatóvá vált.

Szteroidrezisztens (nem fulmináns) colitis ulcerosa esetében a hatékonyság felmérésére a 12. héten alkalmazott Mayo score legalább 3 pontos csökkenését javasoljuk.

IV.3. Fenntartó kezelés colitis ulcerosában

IFX-bal elért remisszió után annak fenntartó adása indokolt, a 14. héttől 5 mg/ttkg dózisban 8 hetente. A fenntartó kezelés hossza nem meghatározott.

V. Megjegyzések az anti-TNF-alfa kezeléshez

Készítményválasztás

Luminális CD esetén a két hasonló támadáspontú szer összehasonlító vizsgálatára nem került sor, és a tanulmányok direkt összevetése nem megbízható,

azonban az általános állásfoglalás alapján lényeges különbség a vegyületek hatékonyságában nincs. Súlyos betegségformában az IFX EL1b, RG A erősségű, az ADA (jelenleg még nincs törzskönyvi indikáció) EL1b, RG B erősségű ajánlással alkalmazható.

CD-hez társuló extraintesztinális manifesztációk kezelésére IFX vagy ADA (nincs törzskönyvi adat) adása indokolt. Colitis ulcerosához társuló esetekben jelenleg csak az IFX adása javasolt.

IFX bizonyítottan hatásos terápiarefrakter indeterminált colitis és pouchitis eseteiben.

Az anti-TNF-alfa készítmények és más immunszupprimáns szerek (pl. azathioprin vagy szteroid) kombinált alkalmazásának előnyössége egyelőre nem tisztázott kérdéskör. Kombinált immunszuppresszió esetén gyakoribb infekciós mellékhatások megjelenésével kell számolnunk.

A közeljövőben várható az Európa egyes országai-ban és az USA-ban már alkalmazott új anti-TNF-alfa készítmény, a certolizumab pegol hazai megjelenése.

Dózismódosítás

- *Infliximab*:

Közepesen súlyos-súlyos, aktív CD esetében hatékony indukciós kezelést követően 8 hetente 5 mg/ttkg dózisban, a kezdetben reagáló-remisszióba kerülő betegekben hatáscsökkenés-vesztés esetén a dózis 10 mg/ttkg-ra emelhető 8 hetente. Ilyenkor fontos azonban a hatásvesztés esetleges okának tisztázása, elsősorban abscessus, műtetet igénylő szűkület kizárása.

Fisztulaképződéssel járó aktív CD esetén alkalmazott IFX-kezelés esetében hatékony indukciós kezelést követően 8 hetente 5 mg/ttkg dózisban, a kezdetben reagáló-remisszióba kerülő betegekben hatáscsökkenés-vesztés esetén a dózis 10 mg/ttkg-ra emelhető 8 hetente. Ilyenkor fontos azonban a hatásvesztés okának tisztázása, elsősorban abscessus, műtetet igénylő szűkület kizárása.

- *Adalimumab*:

A javasolt adag 40 mg minden 2. héten, szubkután injekcióban, a kezdetben reagáló-remisszióba kerülő betegekben hatáscsökkenés-vesztés esetén a 40 mg-os injekciók adása közötti időintervallum egy hétre csökkenthető. Ilyenkor fontos azonban a hatásvesztés okának tisztázása, elsősorban abscessus, műtetet igénylő szűkület kizárása.

Készítményváltás

- Anti-TNF-alfa kezelés során a terápiás válasz elvesztése után, vagy intolerancia esetén másik szerre való váltás indokolt.
- Jelenleg két anti-TNF-alfa-készítmény áll rendelkezésre hazánkban, közöttük egy váltás javasolt.

- A váltás előtt szükséges az aktivitás felmérése, a szövődmények kizárása (elsősorban abszcessus, műtetet igénylő szűkület), továbbá javasolt a dózisintenzifikálás az alkalmazott készítménnyel.
- Az elsőként választott anti-TNF-alfa készítmény primer hatástalansága esetén más, azonos hatás-pontú készítmény hatékonysága kérdéses – primer anti-TNF-rezisztencia is előfordul.

Egyéb megjegyzések

- A gyulladáshoz vezető bélbetegségek biológiai kezelésének szakmai felügyeletét a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Szakmai Kollégiuma vállalja.
- A gyermekgyógyászati indikációban az anti-TNF-alfa kezelés irányelvei a korábbiakkal megegyezők.
- A fenntartó kezelés optimális időtartama CD egyik formájában sem meghatározott.
- Igazolt, hogy az IFX-kezelés szűkülettel járó CD esetében sem ellenjavallt. A szűkülettel szövődött CD esetében a szűkület természetének elbírálása nehéz feladat, klinikus-endoszkópos és radiológus konzultációját igényli. Tüneteket nem okozó, presztenotikus tágulattal nem járó szűkület esetén a kezelés alkalmazható, a beteget ilyenkor a fokozott kockázatról tájékoztatni kell. A rendelkezésre álló adatok alapján az ADA nem idéz elő bélszűkületet és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.
- Az ADA törzskönyvi előírása, mely szerint az indukciós kezelést párhuzamosan szteroid adásával kell kiegészíteni – tekintettel a ketős immunszuppresszió okozta mellékhatásprofil-változásra –, csak szteroidfüggő betegek indukciójára igaz, egyébként szteroid adása nem indokolt.

Szövődmények monitorozása, ellenőrzés

Opportunista infekciók

Különös figyelmet kell fordítani TNF-alfa-gátló kezelés alkalmazása esetén az oportunisták fertőzések veszélyére (EL5 RGD). Anti-TNF-alfa kezelés alatt ezek előfordulásának számított átlagos kockázata kétszerese a normális populációban mértnél. Minden köhögéssel, lázzal járó, szisztémás fertőzésre utaló állapot gondos kivizsgálást igényel, bakteriális, vírusos, oportunisták, esetenként gombafertőzés kizárása is szükséges lehet.

A kezelés megkezdésekor és ellenőrzésekor különös gondot kell fordítani a tuberculosis kizárására, illetve ennek a szövődmények az elhárítására. A kezelés megkezdése előtt mellkas-rtg, fizikális vizsgálat, kétes esetben pulmonológiai vagy egyéb társzakmai konzílium szükséges. Ha fennáll a latens

TBC veszélye, gátlószeres kezelés mellett adható az anti-TNF-alfa kezelés.

A kezelés időtartama alatt félévente mellkasröntgen szükséges, illetve tájékozódni kell a beteg környezeti körülményeit illetően.

Azathioprin együttes adása, illetve szteroid dependens-rezisztens betegekben szteroid együttes adása a TNF-alfa-gátló kezelés hatékonyságát középtávon kedvezően befolyásolta (EL1b RGB). Az oportunisták fertőzésekkel szembeni – elsősorban szteroidadás esetén észlelt – fokozott rizikó, illetve azathioprin esetén a fiatal betegekben megfigyelt hepatosplenikus lymphoma előfordulási gyakoriságának növekedése azonban egyéni mérlegelést igényel (EL5 RGD).

Krónikus vírushepatitis (HBV, HCV) sem jelent kontraindikációt, de különös körültekintéssel, és az antivirális gátlószeres kezelés párhuzamos alkalmazásának indikálása miatt hepatológus szakember közreműködésével ajánlott.

Malignus betegségek

Bár rheumatoid arthritisben szerzett tapasztalatok szerint az anti-TNF-alfa kezelések alkalmazásakor malignus és lymphoproliferatív betegség kialakulásának kockázata fokozott (OR: 3,3), az IBD-s betegcsoportban zajló adatgyűjtés (TREAT regiszter) szerint ebben a betegcsoportban a tendencia nőtt ugyan, de ez nem szignifikáns (OR: 1,3).

Az egyébként igen ritkán előforduló hepatosplenikus T-sejtes lymphoma esetén az anti-TNF-alfa készítményt azathioprinnel együttesen alkalmazták. Így a betegség kialakulásában az anti-TNF-alfa szerepe nem vehető el, az ellenőrzéskor gondolni kell rá.

Neurológiai eltérések

Nervus opticus neuritis, demielinizációs kórképek előfordulása ritka. Az esetek nagyobb részét IFX-terápiánál írták le, de ez inkább az Infleximabmal kezelt betegek nagyobb számával magyarázható.

Egyéb mellékhatások

Leggyakrabban az infúziós/injekciós helyi reakciókkal kell számolni, ezek elenyésző része súlyos.

A pangásos szívelégtelenség (NYHA III-IV) kizáró tényező a kezelés során. A kezelés szövődményeként ritkán alakul ki.

Az autoantitestek főleg a kiméra IFX esetén alakulnak ki (9–17%), de a humán készítmény ellen is termelődik autoantitest (0,7–2,6%).

Felhasznált irodalom

1. Brooklyn TN, et al.: Infleximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; **55**(4): 505-509.

Evidenciaszintek és az ajánlások foka (Oxford Centre for Evidence Based Medicine)

Evidenciaszint (EL) – Terápiás tanulmány alapja

Ajánlás foka (RG)

- EL: 1^a Randomizált kontrollált tanulmány (RCT), systematic review (SR)
- EL: 1^b Individuális RCT (szűk konfidenciaintervallummal)
- EL: 1^c Megfelelő
- EL: 2^a SR (cohort tanulmányok homogének)
- EL: 2^b Individuális cohort tanulmány (low quality RCT)
- EL: 2^c „Outcomes” research
- EL: 3^a SR esetkontrollált tanulmányok homogenitásával
- EL: 3^b Individuális esetkontrollált tanulmány
- EL: 4 Esetsorozatok (rossz minőségű cohort és esetkontrollált tanulmány)
- EL: 5 Szakértői vélemény

- RG: A 1. evidenciaszintű, helytálló tanulmányok
- RG: B 2. vagy 3. szintű, helytálló tanulmányok, vagy extrapolációk az 1. szintű tanulmányokból
- RG: C 4. szintű, helytálló tanulmányok, vagy extrapolációk a 2. vagy 3. szintű tanulmányokból
- RG: D 5. szintű evidenciák, vagy zavarosan inkonzisztens vagy inkonkluzív tanulmányok bármely szinten

- A. Luminális Crohn-betegség
B. Fisztulázó Crohn-betegség

A. Luminális Crohn-betegség – Kiterjedés/aktivitás szerint

- a.) Ileocoecalis Crohn-betegség
b.) Vastagbél-Crohn-betegség
c.) Kiterjedt vékonybél-Crohn-betegség
d.) Várhatóan rossz prognózisú
e.) Nyelőcső- és gasztroduodenális Crohn-betegség

a. Ileocoecalis

(5A) Enyhén aktív (CDAI: 151–220)

1. Enyhe tünetek, kezelés nem szükséges (EL5, RG D)
2. Mesalazin – értéke korlátozott (EL1a, RG B)
3. Budesonid 9 mg/nap (EL2a, RG B)
4. Antibiotikum nem ajánlott (EL1b, RG A)

(5B) Közepesen aktív (CDAI: 221–450)

1. Budesonid 9 mg/nap (EL1a, RG A)
2. Orális szteroid 1 mg/kg (EL1a, RG A)
3. Antibiotikum (széptikus esetben) (EL5, RG D)
4. AZA/6-MP vagy MTX (EL1b, RG B)
5. Anti-TNF-alfa – változatlan aktivitás esetén, vagy szteroidrefrakter, -dependens, -intoleráns esetben (EL1b, RG B)

(5C) Súlyosan aktív (CDAI: > 450)

1. Orális szteroid 1 mg/kg (EL1a, RG A)
2. Ha a relapszus ritka: Orális szteroid + immunmodulátor

3. Relapszus esetén anti-TNF-alfa, immunmodulátorral vagy nélküle (EL1a, RG B csak infliximab)
4. A sebészi megoldás alternatíva lehet (EL5, RG D)

b. Vastagbél

(5D) Enyhén aktív (CDAI: 151–220)

1. Sulfasalazin (EL1b, RG A)
2. Orális szteroid (EL1a, RG A)
3. Ha a relapszus ritka: Orális szteroid + immunmodulátor

(5D) Közepes vagy súlyosan aktív (CDAI >220)

4. Relapszus esetén anti-TNF-alfa, immunmodulátorral vagy nélküle (EL1a, RG B csak infliximab)
5. A sebészi megoldás alternatíva lehet (EL5, RG D)

c. Kiterjedt vékonybél

(5E) Enyhén aktív (CDAI: 151–220)

1. Orális szteroid és AZA/6-MP vagy MTX (EL5, RG D)

(5E) Közepes vagy súlyosan aktív (CDAI >220)

2. Relapszus esetén anti-TNF-alfa, immunmodulátorral vagy nélküle (EL5, RG D)
3. Hiperalimentáció (EL4, RG C)
4. Sebészi megoldás alternatíva lehet

d. Várhatóan rossz prognózisú

(5F) A várhatóan rossz prognózisú klinikai képpel járó esetben

1. korai AZA/6-MP/MTX és/vagy anti-TNF terápia (fiatalkori kezdet + perianális CD) (EL5 RG D)

e. Nyelőcső és/vagy gasztroduodenális

(5G) Enyhén aktív

1. PPI kezelés (EL5, RG D)
2. Orális szteroid + PPI (EL4, RG C)
3. Orális szteroid + PPI + AZA vagy MTX (EL4, RG D)

(5G) Közepes / súlyos aktivitásban / refrakter esetben

1. anti-TNF-alfa (EL4, RG D)
2. Obstrukció esetén dilatáció / sebészi megoldás (EL4, RG C)

B. Fisztulázó Crohn-betegség

(9F) 1. Perianális tályog = sebészi megoldás (EL5, RG D)

1. Fisztula jellege szerint
 - a.) Egyszerű fisztula
 - b.) Összetett fisztularendszer
 - c.) Kimenetel
 - d.) Rektovaginális fisztula

a. Egyszerű fisztula

(9G)

1. A fisztula csak panaszok esetén kezelendő
2. Panaszok esetén seton vagy fisztulotomia (EL3, RG D)
3. Metronidazol- és ciprofloxacín-kezelés (EL3, RG D)

b. Összetett fisztularendszer

(9H) Összetett (komplex fisztula))

1. Sebészi seton ellátás javasolt – eltávolítása a kezelés sikerétől függ (EL4, RG D)

(9I) Komplex kezelés

1. Az aktív lumenális Crohn-betegség kezelése szükséges – a sebészi ellátás mellett (EL5, RG D)

(9J) Összetett (komplex fisztula)

1. Antibiotikum és AZ/6-MP az első terápia – a sebészi ellátás mellett (EL4, RG D)

(9K) Második vonal

1. Infliximab (EL1b, RG A)
 2. Adalimumab (EL1b, RG B)
- Mindkét szer a második vonalban (EL1b, RG B)

c. Kimenetel

(9L) Terápiás hatékonyság, és mérése

1. Váladékozás csökkenése (50%) (EL2b, RG D)
2. Kvantitatív – PDAI (EL5, RG D)
3. 1. és kismedence MRI-vizsgálat (EL2b, RG D)

(9M) Terápia vezetése

1. AZA/6-MP (EL2b, RG C)
2. Infliximab (EL1b, RG A)
3. Adalimumab (EL1b, RG B)
4. Seton drain (EL4 RG D)
5. Drenázs és gyógyszeres kombináció (EL3 RG C)
6. Bármelyik fenntartó kezelés legalább 1 évig szükséges (EL1b, RG A)

(9N) Hatástalanság

1. Hatástalan anti-TNF-alfa esetén
 - Tacrolimus (EL1b, RG B)
 - vagy AZA / MTX és antibiotikum (EL5, RG D)
2. Refrakter esetben diverzió (EL4, RG C)
3. Proctectomy az utolsó lépés (EL5, RG D)

(9O) Ellátás

1. Egyszerű anal-introital, tünet nélküli fisztula nem kíván kezelést (EL5, RG D)

d. Rektovaginális

(9P) Rektovaginális fisztula

1. Tünettől járó esetben sebészeti, aktív Crohn-betegség, különösen a rectumban, előtte kezelendő (EL5, RG D)

2. Fisztula aktivitásának mérése szerint

- a.) Váladékozás mértéke alapján
 - Fisztula hozamának csökkenése 50%-kal
- b.) Összetett pontszám alapján
 - Perianal Disease Activity Index (PDAI)

2. melléklet. Aktivitási score-ok gyulladásoos bélbetegségben

CDAI score (Best és mtsai, Gut, 1979).			
Jellemző	Pontszám (egy hétre)	Súlyszám	Részösszeg
Folyékony vagy rendkívül híg székürítés száma a megelőző 7 napon A hasi fájdalom/görcsök intenzitása (a megfelelő 7 nap pontszámai összesen) 0 = nem volt 1 = enyhe 2 = közepes 3 = heves		×2 ×5	= =
Általános közérzet (a megfelelő 7 nap pontszámai összesen) 0 = általában jó 3 = rendkívül rossz 1 = átlag alatti 4 = szörnyű 2 = rossz		×7	=
Crohn-betegséggel összefüggő tünetek száma A = arthritis/izületi fájdalom B = iritis/uveitis C = erythema nodosum/pyoderma/stomatitis D = fissura ani, fistula/abscessus perianalis E = egyéb fisztula F = 37,8 feletti láz a megelőző 7 napban		×20	
Hasmenés elleni gyógyszeres kezelés (pl. loperamid, diphenoxylat, opiátok) 0 = nem, 1 = igen		×30	
Hasi terime 0 = nincs, 2 = bizonytalan, 5 = egyértelmű		×10	
Hematokrit Férfiak (47– Ht) = pontszám Nők (42– Ht) = pontszám			
Aktuális testsúly (ATS) Rendes testsúly (Rendes testsúly – ATS)/rendes testsúly × 100% = pont		×1	
			Összesen

Gyulladásoos típusú CD klinikai súlyosságának meghatározása

Enyhe-középsúlyos betegség: járóbeteg, láztalan, hasi fájdalom nem jelentős, súlyvesztés nem haladja meg az eredeti testsúly 10%-át; nincsen hasi izomvédekezés, tapintható szövetmassza vagy kiszáradás jelei (CDAI 150–220)

Középsúlyos-súlyos beteg: az a beteg, aki az enyhe-középsúlyos betegségre indikált gyógyszerekre nem reagál, lázas, testsúlyvesztése jelentős (>10%), hasi fájdalma van, sipolyképződéssel járó betegsége van, időszakosan hányinger vagy hányás gyótri (mely még nem utal bélelzáródásra), vérszegénysége jelentős (CDAI: 220–450)

Súlyos-fulmináns betegség: szájon át alkalmazott szteroid és/vagy immunszupprimáns kezelésre nem reagáló beteg, magas lázzal, gyakori hányással, bélelzáródásra utaló egyéb tünetekkel, hasi izomvédekezéssel, jelentős fogyással vagy hasi tályogra utaló klinikai jellel (CDAI>450)

Mayo score (Disease Activity Index) (Schroeder és mtsai, N Engl J Med, 1987). A részleges Mayo score az endoszkópos subscore-t nem tartalmazza

	0	1	2	3
Székletszám	Normális	1-2/nap >normális	3-4/nap >normális	5/nap >normális
Rektális vérzés	Nincs	Vércsíkok	Egyértelmű	Többségében vér
Nyálkahártya	Normális	Enyhén sérülékeny	Közepesen sérülékeny	Spontán vérzések
Orvos általános megítélése	Normális	Enyhe	Közepes	Súlyos

Sipolyozó CD súlyosságának meghatározása (PDAI) (Irvine és mtsai, J Clin Gastroenterology, 1995)

Fisztula hozama	
• nem váladékozik	0
• kis nyákos váladékozás	1
• közepes nyákos vagy gennyes váladékozás	2
• jelentős váladékozás	3
• fekulens váladékozás	4
Fájdalom / aktivitás korlátozottsága	
• tevékenységben nem korlátozó	0
• enyhe diszkomfort, korlátozottság nélkül	1
• közepes diszkomfort, bizonyos tevékenységek gátoltak	2
• jelentős diszkomfort, jelentős korlátozottság	3
• súlyos fájdalom és korlátozottság	4
Szexuális aktivitás korlátozottsága	
• nincs korlátozottság	0
• enyhe korlátozottság	1
• közepes korlátozottság	2
• jelentős korlátozottság	3
• szexuális funkciók gátoltak	4
Perianális betegség típusa	
• nincs perianális megjelenés/skin tag	0
• fissura vagy „mucosal tear”	1
• kevesebb mint 3 fisztula	2
• több mint 3 fisztula	3
• sphincterkárosodás vagy jelentős perianális hámszíny	4
Beszűrtség foka	
• nincs beszűrtség	0
• minimális beszűrtség	1
• közepes beszűrtség	2
• jelentős beszűrtség	3
• tályog	4

BESZÁMOLÓ A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG FIATAL GASZTROENTEROLÓGUSOK MUNKACSOPORTJÁNAK IV. KONFERENCIÁJÁRÓL

Balatonalmádi, 2009. április 3–5.

2009. április 3–5. között került megrendezésre a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Fiatal Gasztroenterológusok Munkacsoportjának (FIGAMU) negyedik kongresszusa Balatonalmádban 282 regisztrált résztvevővel. A már hagyománnyá vált éves találkozó elsődleges célja a fiatal gasztroenterológusok számára lehetőséget biztosítani az egymás közötti, valamint a szakterület elismert képviselőivel való megbeszélésekre.

A kongresszus 3 fő témáját idén a gasztroenterológia határterületeivel, így a sebészettel, a kardiológiával illetve a radiológiával kapcsolatos előadások képezték. Mindhárom fő témakör blokkja két részből állt, az elsőben a témák elismert szakértőinek előadásai hangzottak el. Így a „Gasztroenterológia és sebészet” blokkban egyrészt a GERD belgyógyászati kezeléséről és annak határaitól *dr. Vincze Aron* tartott előadást, majd *prof. dr. Horvát Örs Péter* a sebészeti kezelés javallatait, ellenjavallatait, szövődményeit és korlátait tekintette át. Másrészt, a colitis ulcerosa aktuális belgyógyászati kezeléséről és annak határaitól *dr. Molnár Tamástól* hallhattunk, majd *prof. dr. Lestár Béla* az akut colitis ulcerosa sebészeti kezeléséről, annak javallatairól, ellenjavallatairól, lehetséges szövődményeiről és korlátairól nyújtott összefoglalót. A „Gasztroenterológia és a képpalkotó eljárások” blokkban hallhattuk *dr. Morvay Zita* előadását a gasztroenterológiai sürgősségi kórképek hasi UH vizsgálatáról, hallottunk a PET CT gasztroenterológiai szerepéről *dr. Garai Ildikótól*, *dr. Pakodi Ferenc* től az endoszonográfia alapjairól, valamint *dr. Doros Attilától* az invazív radiológiai lehetőségek gasztroenterológiai alkalmazásáról. A „Gasztroenterológia és kardiológia” blokkban *dr. Kancz Sándor* és *dr. Becker Dávid* foglalták össze előadásaikban a bizonyítékon alapuló kardiológiai kezelés kérdéskörét illetve a gasztroenterológiai beavatkozások kockázatát. A gasztroenterológusok szemszögéből hallhattunk előadást a kardiológiai betegségek és azok gyógyszeres kezeléséről *prof. dr. Döbrönte Zoltántól*, majd a kardiológiai gyógyszerek okozta májkárosodásról *dr. Horvát Gábertól*.

A témakörök szerinti blokkok második részében, valamint általános gasztroenterológia, endoszkópia és hepatológia témakörben interaktív esetmegbeszélésekre került sor, amelyeket a FIGAMU-tagok által beküldött munkákból válogatott ki a vezetőség. Az esetmegbeszélések közül a hallgatóság szavazatai és a szakértőkből álló zsűri döntése alapján a legjobb előadók egy-egy kongresszusi részvételi támogatást nyertek a szakma jelentős hazai, illetve nemzetközi találkozóira. A „Gasztroenterológia és sebészet” blokkban meghirdetett Ferring-díj nyertese *dr. Veress Gábor* lett, a „Gasztroenterológia és a képpalkotó eljárások” blokk nyertese *dr. Schäfer Eszter*, aki a Debreceni PET-CT Centrum díját vehette át, a „Gasztroenterológia és kardiológia” blokk nyertese *dr. Harang Gábor* lett, aki a Janssen-Cilag díját kapta. Az általános „Gasztroenterológia-endoszkópia” szekció nyertese *dr. Szőnyi Mihály*, aki a Nycomed által felajánlott díjat vehette át, a „Hepatológiai Szekció” nyertese pedig *dr. Kanyó Barbara* lett, aki a Roche által felajánlott díjban részesült.

A konferencia keretei között megrendezésre került az ultrahangos „hands-on training” hazai radiológus és gasztroenterológus kiválóságok (*dr. Morvay Zita*, *dr. Hamvas József*, *dr. Székely György*, *dr. Szepes Attila*, *dr. Szepes Zoltán*, *dr. Fedinecz Nikolett*, *dr. Papp Zsófia*, *dr. Zsigmond Ferenc*, *dr. Gyökeres Tibor*, *dr. Doros Attila*, *dr. Lévai Andrea*) irányítása mellett.

Az idei kongresszuson első alkalommal került megrendezésre a „FIGAFUT” jótekonysági futás, összesen 33 regisztrált résztvevővel, akik a nevezési díjuktól befolyt összeget a „Májbeteg Gyermekekért Alapítvány” javára ajánlották fel, a futóverseny első díját *dr. Kovalcsik Zsolt* nyerte.

Ezúton is szeretnénk köszönetet mondani a felkért előadóknak a színvonalas előadásokért, a fiatal gasztroenterológusoknak a tanulságos esetbemutatókért és nem utolsósorban a Mis&Bos Kft.-nek a kiváló szervezésért.

A FIGAMU vezetősége

OBSTRUKCIÓT ÉS BÉLNEKRÓZIST OKOZÓ MASSZÍV FECOLITHKÉPZŐDÉS A COECUMBAN

Bikhazi Z., Séllei A., Palkó A.

Szegedi Tudományegyetem, Radiológiai Klinika, Szeged

Obstrukciót okozó széklettrög leggyakrabban a rectumban és a sigmabélben alakulhat ki. 10%-ban a scybala proximálisabban is létrejöhet, de a coecumban impaktálódó széklettrög extrém ritka. Az érintettek általában idős, krónikusan obstipáló, legyengült betegek. Antikolinerg szerek, narkotikumok, nyugtatók és antacidumok nagy dózisa is hozzájárulhat kialakulásához. A képalkotó diagnózist mobilis, éles szélű, a bélfaltól elkülöníthető intralumináris terime jelenléte állíthatja fel.

Esetismertetésünkben egy középkorú, EBV-infekció okozta zajló hepatitisben szenvedő, gerincműtéten átesett beteget mutatunk be, akinél masszív scybala-képződés alakult ki a coecumban, következményes vékonybél-ileussal és bélnekrózissal. A hagyományos natív has felvételek és a hasi CT-vizsgálat elemzésével felhívjuk a figyelmet a korai diagnózis fontosságára, röviden áttekintjük a klinikai tüneteket, a terápiás lehetőségeket és a fenyegető szövődményeket.

THROMBOPHLEBITIS MIGRANST KIVÁLTÓ RITKA BETEGSÉG?

Bordás L.,⁽¹⁾ Varga P.,⁽¹⁾ Ilyés S.,⁽¹⁾ Poczik S.,⁽²⁾ Novák J.⁽¹⁾

Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza, III. Belgyógyászat/Gasztroenterológia,⁽¹⁾ Patológia,⁽²⁾ Gyula

Bevezetés: Mélyvénás thrombosis hátterében többféle jól ismert etiológiai ok állhat. Ezen okok azonban ritkán verifikálódnak, és gyakran csak feltételezhető a kiváltó ok. A szerzők esetük bemutatásával szeretnék felhívni a figyelmet arra, hogy thromboemboliás szövődmény esetén is a kiváltó ok keresése mennyire kiemelkedően fontos.

Esetismertetés: 46 éves férfi beteg jelentkezett SBO-n, bal lábszár duzzanata, fájdalomja miatt. Az alsó végtagi duplex UH scan magasra terjedő, nem friss mélyvénás thrombosit igazolt. Kórelőzményében krónikus aethylismuson kívül különösebb megbetegedés nem szerepelt. Gyógyszert nem szedett. Státuszából a bal alsó végtag oedemáját (Homans-pozitív), valamint enyhe epigasztriális nyomásérzékenységet emeljük ki. Laboreredményeiben emelkedett D-dimert, emelkedett májfunkciós értékeket és hiperszedimentációt észleltünk. Terápiás dózissú LMWH-t indítottunk. Obszervációnk 3. napján erős mellkasi fájdalomra panaszkodott, EKG-n anterior lokalizációjú miokardiális infarctus volt látható, kardiológiai osztályra került, ahol thrombolysis történt (sztreptokináz), ezt követően még azon a napon recidív anterior AMI lépett fel. Ismételt szisztémás thrombolysist végeztek, ezúttal alteplázzal. A beteg ezt követően a Szegedi Tudományegyetem Invazív Kardiológiai Osztályára került, ahol PTCA történt. A LAD-ba két stentet ültettek. A másnap reggeli EKG-n az anteroszeptális ST-eleváció fokozódott, ismételt PTCA akut stent-thrombosit igazolt, recanalisatio történt. A beteget visszairányították a gyulai kardiológiai osztályra, ahol orális antikoagulálást indítottak, majd otthonába bocsátották. A beteg 4 hét múlva ismételtelen belosztályra került, immár a gasztroenterológiára, fogyás, gyengeség, epigasztriális fájdalom, icterus miatt. A vizsgálatok alapján pancreastumort véleményeztünk (ERCP során gracilis choledocust láttunk, a májkapuban teljes stoppal, CA 19-9 nagyon emelkedett volt.). Hasi UH, valamint a hasi CT májmetasztázist is leírt. Az echokardiográfia szívüregi thrombust írt le (terápiás tartományban lévő INR mellett). A beteg állapota rohamosan romlott, sebészeti beavatkozás nem jött szóba. Tíznapos obszervációt követően krónikus belgyógyászati osztályra került a beteg, ahol elhunyt. A végső diagnózist a boncolás igazolta: pancreas-carcinoma, multiplex májmetasztázis, szívinfarctus, intrakardiális thrombus, lépinfarctus, veseinfarctus.

Következtetések: Esetünk ismertetésével fel szeretnénk hívni a figyelmet a mélyvénás thrombosis alaposabb kivizsgálására, azonban néha a halmozódó szövődmények, valamint a beteg általános állapota ezt nem teszi lehetővé. Fontosnak tartjuk a társosztályokkal való szorosabb együttműködést is.

COLITIS ULCEROSA RITKA „EXTRAINTESZTINÁLIS SZÖVŐDMÉNYE”

Czegledi Zs.,⁽¹⁾ Szamosi T.,⁽¹⁾ Tolmácsi B.,⁽¹⁾ Zsigmond F.,⁽¹⁾ Hollósi M.,⁽²⁾ Iványi A.,⁽³⁾ Bozalyi I.,⁽⁴⁾ Banai J.⁽¹⁾

Állami Egészségügyi Központ, Gasztroenterológia Osztály,⁽¹⁾ Patológia Osztály,⁽²⁾ Sebészeti Osztály,⁽³⁾ Radiológia Osztály,⁽⁴⁾ Budapest

A 39 éves nőbeteg anamnéziséből 1994 óta ismert pancolitis ulcerosa és 2006-ban ERCP alapján diagnosztizált, de a májbiopszia által meg nem erősített primer szklerotizáló cholangitis emelendő ki. 2007 nyarán recum-adenocarcinoma (Dukes A) miatt totális proctocolectomia történt ileostomaképzéssel.

A műtét után kb. 2 hónappal testszerte 0,5–1 cm átmérőjű nodulusok jelentkeztek. Ezzel egy időben az anusnyílásnál váladékozást észlelt. Sebészeti kontroll többször történt, normál posztoperatív állapotot véleményeztek. A beteg végig láztalan volt. Intézetünkben 2008 júniusában jelentkezett progrediáló bőrtünetek és anális váladékozás miatt. Fizikális státuszából subicterus, ileostoma (békés környezetben) és az anusnyílásnak megfelelően váladékozó hipolinyálás emelendő ki. Laboratóriumi leleteiben emelkedett obstrukciós májfunkciós értékeket, mérsékelt hyperbilirubinaemiát (58 $\mu\text{mol/l}$), gyorsult süllyedést (90 mm/h) és magas CRP (60 mg/l) szintet észleltünk. A sipoly leginkább Crohn-betegségre utalt, májfunkciós laboreltérések miatt hepatitisvírus-fertőzés, PSC és PBC irányába kivizsgálását kezdtük. A bőrtünetek háttérben krónikus gyulladást feltételeztük. Víruszserológiai leletei fertőzést nem igazoltak, a májbiopszia PSC-t és IV. típusú autoimmun hepatitiszt igazolt. Fisztulográfiát végeztünk, mely során egy kb. 15 cm hosszú sebészi drén telődött. Sebészeti osztályunkon a drént eltávolították (átmenetileg egy újabb öblítődrént helyeztünk be). A beavatkozás után a nodulusok fokozatos regresszióját figyeltük meg.

A szekunder módon jelentkező bőrtünet helyes értékelése a primer betegség diagnosztizálása szempontjából kiemelten fontos. Esetünkben ugyan már a beteg első megtekintésekor krónikus gyulladós folyamatra utaltak a bőrelváltozások, azonban egy ritka, nem várt okot találtunk. A szegényes infekciós tüneteket, láztalan állapotot az anergiás állapottal magyarázzuk. A beteg jelenleg progrediáló májelégtelenség miatt transzplantációra vár.

BIZTOS TERÁPIAREZISZTENS GORB?

Czepán M.,⁽¹⁾ Gecse K.,⁽¹⁾ Róka R.,⁽¹⁾ Vadászi K.,⁽¹⁾ Izbéki F.,⁽¹⁾ Ruzsa Z.,⁽²⁾ Wittmann T.,⁽¹⁾ Rosztóczy A.⁽¹⁾

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ II. Belgyógyászati Klinika,⁽²⁾ Szeged

Bevezetés: A gastrooesophagealis reflux betegség (GORB) tüneti diagnózisa típusos tünetek – gyomorégés, savas felbőgés – jelenlétekor a legtöbb esetben nem okoz nehézséget. Terápiarezisztens refluxról akkor beszélünk, ha a tünetek az adekvát savszekréció-gátló kezelés ellenére is változatlanok, vagy nem kielégítő mértékben javulnak.

Esetismertetés: A szerzők egy 70 éves férfi esetét ismertetik, akit terápiarezisztens GORB gyanúja miatt irányítottak hozzájuk kivizsgálásra. A beteg tünetei között 2 éve fennálló gyomortáji fájdalom, főleg fekvő testhelyzetben jelentkező, habos, fehéres nyák regurgitációja, visszatérő nyelési nehezítettség, torokégés, lepedékes nyelv, időszakosan megjelenő, dominálónan bal oldali mellkasi fájdalom, valamint a 2 év folyamán 18 kg-os fogyás szerepelt. E panaszok miatt korábban protonpumpagátló kezelést, majd annak eredménytelensége miatt előbb laparoszkópos Nissen-fundoplikációt, majd Roux-Y kaccsal gastrojejunostomiát végeztek. A műtétek ellenére is perzisztáló tünetek miatt klinikai felvételét megelőzően 2×20 mgesomeprazol- és este 300 mg ranitidinkezelést kapott a beteg. A felvételt követően elvégzett nyelésvizsgálat mérsékeltén tágult nyelöcsőtestet és nehezített cardiopasszást igazolt, az endoszkópia során a nyelöcső diffúz hyperaemiája látszott, a 24 órás pH Bilitec monitorozás epés reflux jelenlétét kizárta, de éjszaka fekvő testhelyzetben elhúzódó, 3,2-es minimális pH-értékű periódust mutatott. A vizsgálat egyéb időszakaiban ugyanakkor egyetlen savas refluxepizód sem jelent meg. A nyelöcső-manometriás vizsgálat jó helyzetű és hosszúságú, normál nyomású alsó nyelöcső-záróizmot mutatott, melynek relaxációja rövidült és inkomplett volt. A nyelöcsőtestben emelkedett intraoesophagealis nyomás és teljes aperistalsis volt észlelhető alacsony amplitúdójú szimultán kontrakciókkal. Ennek alapján az achalasia cardia diagnózisát állították fel, és a cardia endoszkópos ballonos tágítása történt. Emellett az atípusos,

antacidumra és egyéb refluxgátló kezelésekre egyáltalán nem reagáló mellkasi fájdalmak és a nyugalmi EKG-n II-III-AVF-ben látszó jelzett ST-depresszió miatt terheléses EKG-vizsgálatot végeztek, mely az ST-depresszió súlyosbodását mutatta. A koronarográfia során a LAD szignifikáns szűkülete igazolódott, majd perkután intervencióra került sor. A beavatkozásokat követően a beteg nyelési funkciója javult, testsúlya gyarapodott, mellkasi fájdalmai is megszűntek. A nyomonkövetés során 3 évvel később a nyelési panaszok és habos nyákregurgitáció újra megjelentek, emiatt újabb nyelőcsőtágítás történt. Az azóta eltelt fél év során a beteg panaszmentes.

Összefoglalás: A terápiarezisztens GORB gyanúja esetén minden esetben szükséges a nyelőcsőfunkciós vizsgálatok megfelelő gyakoralattal rendelkező centrumban történő elvégzése. Amennyiben atípusos tünetek is fennállnak, úgy ezek egyéb lehetséges okainak figyelembevétele és kivizsgálása is alapvető jelentőségű. Ezek segítségével az esetek egy részében valóban megerősíthető a terápiarezisztens GORB jelenléte, máskor azonban – mint azt esetünk is mutatja – egyéb betegség vagy betegségek fennállására derül fény.

RITKA EREDETŰ VÉKONYBÉLVÉRZÉS ESETE: BRUNNER-MIRIGY-ADENOMA

Csécs-Varga B., Graffits É., Horváth Gy., Tóth L., Viski A., Hunyady B.

Kaposi Mór Oktatókórház, Belgyógyászati Osztály, Kaposvár

Esetismertetés: A 37 éves nőbeteg anamnézisében komolyabb betegség nem szerepelt. Három hete tartó – étkezéseket követően fokozódó – epigasztriális hasi görcsökkel, intermittáló melaenás székletürítésekkel, valamint fogyással vettük fel a beteget osztályunkra. Más intézményben elvégzett megelőző képalkotó vizsgálata vékonybél-eredetű invaginációt vetette fel. Felvételi laborleleteiben gravis normochrom anaemiát észleltünk. Panendoszkópia során a gyomorban lokális eltérés nem volt, a duodenum pars horizontális inferior területén 4-5 cm hosszán polipoid intraluminális képlet volt látható, melyből biopsziákat vettünk, az eszközt továbbvezetni nem lehetett. Hasi CT-vizsgálat és a szelektív duodenográfia szintén igazolták a fent jelzett lokalizációban elhelyezkedő intraluminális térfoglaló képletet. Az időközben feldolgozott biopsziás minta szövettana malignitás mellett nem szólt. A recidiváló vérzések és a tumor nagysága miatt műtéti eltávolítás mellett döntöttünk, a műtéti reszekátum szövettana Brunner-mirigy-adenomát igazolt.

Következtetés: Betegünk esete a vékonybél-eredetű vérzésforrások között is egy ritkán előforduló kórképre hívja fel a figyelmet.

PSZEUDOTUMOR A MÁJBAN – ACTINOMYCOSIS

Dede K., Mersich T., Baranyai Zs., Jakab F.

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki Utcai Kórház Sebészeti-Érsebészeti Osztálya, Budapest

Az actinomycosis krónikus, fertőző, granulomatosus betegség, melynek 3 fő megjelenési formája a cervikofaciális, a pulmonális és az abdominális forma. Az intraabdominális actinomycosis aspecifikus tünetekkel társuló, larvált szeptikus állapotot eredményező betegség, mely komoly differenciáldiagnosztikai probléma korunkban is, elsősorban fiatal felnőttek esetén. A világirodalomban közölt hepaticus actinomycoticus esetek száma 100 alatt van.

Esetünkben 30 éves nőbeteg hepaticus és intraabdominális actinomycosisának sikeresen kezelt esetét mutatjuk be, amely során intraabdominális feltárást és reszekciós műtétet kombináltunk szisztémás empirikus, majd célzott antibiotikus terápiával.

Esetismertetésünk kapcsán kitérünk a diagnózisalkotás csapdáira, a lehetséges kezelési stratégiákra és prognózisra.

KARDIOLÓGIA ÉS GASZTROENTEROLÓGIA HATÁRTERÜLETE EGY DES STENT IMPLANTÁLT AKUT GYOMORVÉRZŐ BETEG KAPCSÁN

Dömötör A.,⁽¹⁾ Schumacher E.,⁽¹⁾ Gódi Sz.,⁽¹⁾ Bozó J.,⁽²⁾ Hágendorn R.,⁽¹⁾ Fehér A.,⁽¹⁾ Vincze Á.,⁽¹⁾ Czimmer J.⁽¹⁾

Pécsi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológia Osztály,⁽¹⁾ Szívgyógyászati Klinika, Kardiológiai Osztály,⁽²⁾ Pécs

Esetbemutató: A 43 éves férfi korábbi anamnézisében ulcus ventriculi miatt PPI-medikáció; instabil angina miatt egy éven belül LAD DES stent implantációt követő kombinált thrombocytáaggregáció-gátló kezelés, térdfájdalmi miatt NSAID-abusus szerepel.

Klinikánkra akut GI vérzés, igen súlyos anaemia (Hgb: 30 g/l; Htc: 9%) miatt került. Urgens endoszkópiája során egy 9 cm-es gyomorfekély (Forrest I/c) látszott, a vérzés haemoclip felhelyezésére megszűnt. Állapotstabilizálást követően – tekintettel a DES stent implantációra és a GI vérzésre – megfontolást igénylő kérdésekkel találtuk szemben magunkat:

1. elhagyható-e a DES stent implantáció miatt indikált kombinált thrombocytáaggregáció-gátló kezelés akut GI vérzésben, illetve annak uralását követően;
2. megfelelő védelmet biztosít-e a protokoll szerinti PPI-medikáció az indikált kombinált thrombocytáaggregáció-gátló kezelés mellett;
3. illetve alternatívaként hogyan érhető el kellő kardiovaszkuláris és stentvédelem.

Kardiológiai konzílium alapján clopidogrel-monoterápiát (1×75 mg) folytattunk LMWH-védelemben. A clopidogrelterápia hatásosságának vizsgálatára aggregometriát (Carat Tx4) végeztünk, a pantoprazol hatásosságát 24 órás pH-metriával ellenőriztük (EsopHogram™ Reflux Analysis).

A clopidogrel-monoterápia (1×75 mg) ismételt telítést és dózisemelést (1×150 mg) követően sem biztosított megfelelő védelmet, így ticlopidinterápiára váltottunk (2×250 mg) (1); míg a pantoprazol (2×40 mg) kezelés mellett jó gyomor-pH-kontrollt lehetett megfigyelni.

A coronariastent-implantációk után a gyomorkárosító és gyomorvédő gyógyszerek között kialakuló labilis egyensúly fenntartása nehéz, interdiszciplináris feladat.

INFLIXIMAB INDUKCIÓS KEZELÉS SIKERES ALKALMAZÁSA PRIMER SZKLEROTIZÁLÓ CHOLANGITISSZEL ÉS RHEUMATOID ARTHRITISSZEL SZÖVŐDÖTT COLITIS ULCEROSA HEVENY FELLÁNGOLÁSAKOR

Farkas K., Molnár T., Nagy F., Kovács L., Csajbók É., Szepes Z., Wittmann T.

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

Az elmúlt években a gyulladáshoz autoimmun kórképek kezelésében az egyik legnagyobb előrelépést a biológiai terápia bevezetése jelentette. Miután a kórképek együttes előfordulása egy betegben irodalmi ritkaság, érdekes megvizsgálni, hogy eltérő célszervben manifesztálódó, egy időben fellángoló autoimmun folyamatok közül melyik hogyan reagál a TNF-alfa-blokkoló kezelésre.

Esetismertetés: 37 éves férfi betegünknel 1994-ben igazolódott az extra- és intrahepaticus epeutakat érintő primer szklerotizáló cholangitisszel (PSC) társult pancolitis ulcerosa. Két évvel később inzulindependens diabetes mellitus (IDDM) miatt diabetológiai, majd Hashimoto-thyreoiditis miatt endokrinológiai gondozásba került. 2006-tól kezdődően a colitis ulcerosa (CU) krónikus, változó súlyosságú aktivitást mutatott a step-up kezelés teljes körű alkalmazása ellenére is. 2007 novemberében a beteg bőrén testszerte vitiligós foltok jelentek meg. Az időközben kialakuló ízületi panaszainak hátterében 2008 márciusában erozív, destruktív rheumatoid arthritis (RA) igazolódott. A klinikai kép III-as típusú autoimmun polyglandularis szindróma diagnózisát valószínűsíti.

tette. A korlátozottan rendelkezésre álló terápiás lehetőségek és a gyógyszerelési anamnézis alapján infliximab indukciós terápia bevezetésére került sor az együttes fellángolást mutató RA és aktív CU kezelésére. Az indukciót követően a bélbetegség remisszióba került, a beteg ízületi panaszai jelentősen mérséklődtek, és a korábban 3000 U/l feletti alkalikus foszfatáz értéke 1405 U/l-re csökkent.

CU, PSC, IDDM, Hashimoto-thyreoiditis, vitiligo és RA együttes előfordulásáról ez idáig nem számolt be az irodalom. Esetünkben az infliximabkezelés nemcsak a CU és a RA kezelésében bizonyult hatékonynak, de ígéretes lehetőséget vetett fel a PSC progressziójának lassításában is.

AZ ASCITES DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA – ESETISMERTETÉS

Fehér A., Dömötör A., Hágendorn R., Czimmer J., Habon T.

Pécsi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Bevezetés: Az ascites az intraperitoneális folyadék felszaporodását jelenti. Kialakulásában számos tényező játszhat szerepet. Hazánkban az esetek több mint 90%-ában májcirrhosis vagy neoplasma áll a kórkép hátterében, de okozhatja infekció, pancreatitis, nephrosis is. Kardiológiai szempontból a pangásos szívelégtelenség és a constrictiv pericarditis kizárása fontos. Eredetét tekintve megkülönböztetünk peritoneális és peritoneumot nem érintő betegségeket. Differenciáldiagnosztikában a képalkotó vizsgálatok mellett fontos szerepe van az ascites fehérje- és albumin-, illetve sejttartalmának, citológiai és mikrobiológiai vizsgálatának.

Esetismertetés: 80 éves, hypertóniás, korábban akut pancreatitis miatt kezelt nőbeteget fekvő fokozódó fulladás, perifériás oedema, háskőfogát-növekedés miatt, szívelégtelenség gyanújával vettük fel kardiológiai osztályunkra. Mellkasröntgen mérsékelt cardiomegaliát, minimális pleurális folyadékgyülemet igazolt. Szívultrahang kielégítő balkamra-funkciót, balkamra-hypertrophiát mutatott, ezért diasztolés szívelégtelenség merült fel. Parenterális diuretikus terápia, ACE-gátló, illetve béta-blokkoló mellett állapotában javulás nem következett be, háskőfogata tovább növekedett. A klinikai kép és az időközben elvégzett proBNP-meghatározás a szívelégtelenséget lényegében kizárta. Hasi ultrahang nagy mennyiségű szabad hasúri folyadékon kívül érdemi kórosat nem igazolt. Allapotrosszabbodás, feszülő ascites miatt haspunkciót végeztünk. A punktatum magas fehérje- és LDH-tartalmú volt. A tumormarkerek extrém emelkedése (CA-125) hasi térfoglalást vetett fel. Hasi CT-vizsgálat történt, melyen ovariumtérfoglalás mellett carcinosis peritonei ábrázolódott. A citológiai vizsgálat szintén malignitást igazolt.

Összegzés: Az ascites etiológiájának tisztázása gyakran nehézségekre ütközik. A fenti eset alapján ismertetem a kóros hasi folyadékgyülem differenciáldiagnosztikai lépéseit.

REJTÉLYES VÉRZÉSEK

Fischer T.,⁽¹⁾ Szenes M.,⁽¹⁾ Völgyi Z.,⁽¹⁾ Nagy E.,⁽²⁾ Csordás J.,⁽³⁾ Bali O.,⁽⁴⁾ Gasztonyi B.⁽¹⁾

Zala Megyei Kórház, Belgyógyászat,⁽¹⁾ Radiológia,⁽²⁾ Sebészet,⁽³⁾ Patológia,⁽⁴⁾ Zalaegerszeg

Bevezetés: A gasztrointesztinális vérzések ritka, de jelentős differenciáldiagnosztikai problémát okozó formái a submucosa ismeretlen eredetű, szerzett lokális értágulatai, az angiodysplasiák. A gasztrointesztinális traktus bármely szakaszán megjelenhetnek, predilekciós helyük azonban a jobb colonfél. A betegek vérszékelés, valamint anaemia tüneteivel jelentkeznek orvosuknál. A diagnózis felállítása az endoszkópián és az angiográfián alapul, a terápia célja a vérzésforrás endoszkópos úton történő ellátása. Egyes esetekben az érintett bélszakasz műtéti eltávolítására is szükség lehet. Kialakulásának pontos mechanizmusa nem ismert, azonban feltételezik a jobb colonfél változó nyomásviszonyainak szerepét, felmerül az aorta-stenosis, a mucosa krónikus hipoperfúziójának, krónikus veseelégtelenségnek, sclerodermának, von Willenbrand-betegségnek vagy angiogenetikus faktor fokozott termelésének kóros szerepe is. A szerzők három esetet mutatnak be előadásukban, melyek tükrében áttekintést adnak a gasztrointesztinális vaszkuláris anomáliák formáiról, ezek klinikumáról, patofiziológiájáról és a terápia lehetőségeiről.

Esetismertetés: A 81 éves krónikusan antikoagulált beteget 2004 és 2009 között számos alkalommal vizsgálták gasztrointesztinális vérzés miatt. Az ismételten elvégzett endoszkópos vizsgálatok, proktológiai szakvizsgálat, valamint CT-angiográfia során számos eltérés leírásra került, azonban meggyőző vérzésforrást igazolni nem sikerült. Ismételt vérzés kapcsán 2009 januárjában urgensen CT-angiográfia történt, mely aktív vérzésre utaló jelet írt le a coecumban. Kolonoszkópia során az appendix nyílásának megfelelően észlelt vérzés endoszkópos ellátására a lokalizáció miatt nem volt lehetőség, sebészeti beavatkozás, ileocoecalis reszekció történt. Az eltávolított bélszakasz szövettani feldolgozása angiodysplasiát igazolt. Egy másik, szintén antikoagulált beteget éveken át vizsgáltak gravis vashiányos anaemia miatt. Gasztroszkópia és kolonoszkópia ismételten negatív eredménnyel zárult. 2009 januárjában vérhányás kapcsán végzett felső panendoszkópia szubkardiális teleangiectasiát véleményezett. Az elváltozást vérzésmentes időszakban APC szondás terápiával látták el. Harmadik, akut miokardiális történet miatt antikoagulált betegüknél a fellépő intenzív gasztrointesztinális vérzés hátterében a CT-angiográfia coecumra lokalizálódó vérzést valószínűsített, melyet urgens kolonoszkópia alátámasztott. Akut sclerotherapia, majd vérzésmentes periódusban APC szondás terápia történt.

Következtetés: Az angiodyplasia a submucosa lokális értágulata, melynek jelentőségét lokalizációjából és szerkezetéből származó vérzési hajlama adja. Az endoszkópiás és angiográfias lelet kórjelző lehet, azonban a változatos lokalizáció és méret miatt nehezen diagnosztizálható vérzésforrásnak tekinthető. A diagnózis felállítása sokszor évekkal követi az első tünetek megjelenését, kitéve ezzel a beteget endoszkópos és egyéb anaemiáirányú vizsgálatok sorozatának. Ezen vérzések több mint 90%-a spontán szűnik, azonban mivel a vérzés, akár súlyos formát öltve, később nagy valószínűséggel újra jelentkezik, a megfelelő időpontban végzett endoszkópia elengedhetetlen a vérzésforrás megtalálásához.

AZ ENDOSZKÓPOS ULTRAHANGVIZSGÁLAT SZEREPE A PANCREASBETEGSÉGEK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

Földházi K., Takács R., Hamvas J.

Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórháza, Gasztroenterológia, Budapest

Bevezetés: A gyomor és duodenum lumenében a pancreas közelségébe helyezhető nagy frekvenciájú transzducernek köszönhetően egyidejűleg vizualizálhatók a parenchymás és a ductális eltérések. A vizsgálat nagy előnye, hogy sugárterhelés nélkül 10 mm-nél kisebb parenchyma- és ductális eltérések is igazolhatók, valamint egyidejűleg vékonytű-aspirációs citológia is végezhető. Az endoszkópos ultrahang (EUH) által vezérelt vékonytű-aspiráció (FNAB) lehetővé teszi a pancreas térszűkítő folyamatainak szövettani diagnózisát. A vizsgálat szenzitivitása 94,7%, specificitása és pozitív prediktív értéke 100%, negatív prediktív értéke 85,2%, diagnosztikus hatékonysága 91,5%.

Betegek és módszerek: Osztályunkon 2007 júliusa óta 253 EUS-vizsgálatot végeztünk. Hasi UH vagy CT alapján igazolt pancreas-cysta, térfoglaló folyamat gyanúja vagy krónikus pancreatitis miatt 35 betegnél került sor endosonográfiás vizsgálatra. 16 esetben diagnosztikus (radiális EUH) vizsgálatot végeztünk. Cysta, tumor gyanúja esetén a beteget lineáris EUH-vizsgálatra visszarendeltük. Krónikus pancreatitisesek betegeknél kiegészítő ERCP-t végeztünk, vagy erre a küldő intézménynek javaslatot tettünk. Invazív beavatkozást 19 alkalommal végeztünk. 14 esetben FNAB történt, mely citológiai vizsgálata 7 betegnél igazolt adenocarcinómát, 7 betegnél benignus cystát, 1 betegnél krónikus pancreatitist, 1 beteg esetében pancreasbetegséget kizárt. Két betegnél egyidejű cystaleszívás is történt. Benyomatot nem okozó krónikus pseudocysta miatt 2 betegnél végeztünk gyomorba cystaszájzatást. Az FNAB citológiai vizsgálat csak egy esetben nem volt eredményes. Az igazolt tumorkok közül 5 operábilis esetben obstrukciós tünetek fennállásakor preoperatív, 1 betegnél palliatív ERCP és endobiliáris drén behelyezés történt.

Összefoglalás: Az EUH fontos szerepet játszik a krónikus pancreatitis és a pancreas térfoglaló folyamatainak differenciáldiagnózisában és a gastricus impressziót nem okozó pseudocysták szájaztatásában, és segíti a beteg előkészítését a további műtéti ellátásra.

CROHN-BETEGSÉG! (VAGY MÉGSEM)

Hágendorn R.,⁽¹⁾ ifj. Rumi Gy.,⁽¹⁾ Cseke L.,⁽²⁾ Moró Zs.,⁽³⁾ Hegedűs I.,⁽⁴⁾ Dömötör A.,⁽¹⁾ Fehér A.,⁽¹⁾ Czimmer J.,⁽¹⁾ Vincze Á.⁽¹⁾

Pécsi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológia Osztály,⁽¹⁾ Sebészeti Klinika,⁽²⁾ Radiológiai Klinika,⁽³⁾ Patológia Intézet,⁽⁴⁾ Pécs

A 42 éves férfi beteg 2007 novemberében görcsös alhasi fájdalmak, napi 2-3-szori híg, nyákos széklet, szubfebrilitás, étvágytalanság, fogyás miatt kereste fel ambulanciánkat. Fizikális státusz: ileocecalisan nyomásérzékenység, tapintható terime. Laboratóriumi eredmények: enyhe normocytar anaemia, CRP: 110 mg/l. Hasi UH megvastagodott falú bélszakasz írt le ileocecalisan, amelyet gyulladt appendixnek vélelmezett, környezetében periappendicularis tályognak megfelelő képletet látszott. Sebészeti konzílium: akut sebészeti teendőt nem látott, kolonoszkópiát, hasi CT-t kért. Kolonoszkópia során a vizsgálatot a sigmabélig tudtuk elvégezni jelentős lumen-szűkület miatt. (Szövetteni eredmény: vizenyős colonnyálkahártya). Endoszkópos vélemény: Crohn-betegség endoszkópos képe. Labor: ASCA-pozitív, tumormarkerek negatívak. Terápia: 3×1000 mg mesalazin, budesonid klizma. Ambuláns kontroll során a beteg jelentős javulásról számolt be, hasi panaszai csökkentek, széklete naponta 1-2-szer volt (kissé híg, nem véres, nem nyákos). Fogyása megállt. A CRP jelentősen csökkent (30 mg/l). Tíz nappal később görcsös bal alhasi fájdalmai újra jelentkeztek, szubfebrilitás, gyakori székürítés (napi 10–15-ször, nyákos, alvadt vérrel kevert), újabb fogyás voltak a panaszai. Laboratóriumi eredményeiből csak mérsékelt leukocytosis, balra tolt vérkép, 50 mg/l-es CRP volt kiemelendő. Kettős kontrasztos vastagbélröntgen: A sigma kezdeti szakaszán a bél zsinórszerűen beszűkült, fistula nem látszott. Az érintett bélszakasz kb. 17-18 cm hosszúságú volt. Vélemény: gyulladással jellegű elváltozás a rectum cranialis harmadától a colon descendens kezdeti szakaszáig, csaknem a sigmabél teljes hosszában, fistulaképződés nélkül.

Hasi UH: A kismedencében 90×101 mm nagyságú, bélkonglomerátumnak megfelelő képlet ábrázolódott. Tályogra jellegzetes eltérés nem látszott. Hasi és kismedencei CT bélkonglomerátumot írt le az ileocecalis régióban, illetve hatalmas folyadék tartalmú résszel is bíró konglomerátum látszott a sigma, rektoszigmoideális átmenetben. Sebészeti konzílium a leírt képletet a gyulladt belek összetapadásából adódónak vélelmezte, konzervatív terápiát javasolt. A beteg kezelését iv. methylprednisolonnal (125 mg/nap), 3×50 mg azathioprinnal, antibiotikummal egészítettük ki, a mesalazin dózist 3×1500 mg-ra emeltük. Panaszai jelentősen javultak. Emissziója után kb. 4 héttel ismét relapszusba került, panaszai az első felvételkor észleltekkkel szinte azonosak voltak, ez mellett bal alsó végtagi magasra terjedő MVT alakult ki. A hasi és kismedencei CT nagy kiterjedésű térfoglaló folyamatot írt le, mely a kismedencének csaknem egészét elfoglalja, melyen belül nagy valószínűséggel egy abscedálódott terület is elkülöníthető. Operáció történt, melynek során disztális vastagbél-reszekciót végeztek, a 20 cm átmérőjű terimével együtt, mely a húgyhólyagfállal és a bal uréterrel összenőtt, ezért hólyag- és uréterreszekció is történt. Fagyasztásos szövettan: anaplasztikus neoplázia. Részletes szövettan: A sigmabél falát destruáló neuroendokrin tumor, kromogranin-, szinaptofizin-, CD56-pozitív sejtek. Dg: Carcinoid talaján kialakult neuroendokrin tumor. A 14 kipeparált nyirokcsomó közül 11 metasztatikusan bizonyult. Posztoperatív hasi UH: Multiplex májmetasztázisok. Staging: T4 N2 M1.

Tanulságok: Agresszívabb diagnosztika esetén korábban elvethető lett volna a Crohn-betegség gyanúja. Az alkalmazott képalkotó módszerek szenzitivitása/specifitása elmarad az endoszkópiától + szövettantól. Endoszkópia szövettannal az új képalkotó módszerek ellenére is a „gold standard” módszer gyulladással járó bélbetegségek esetén.

AKUT HASI ISCHAEMIA

Harang G., Györi A., Schönfeld J., Vajda K.

Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza, Sebészeti és Érsebészeti Osztály, Szekszárd

Az akut hasi ischaemia olyan gyűjtőfogalom, mely a mezenterialis artériák elzáródását (embolia, thrombosis) és vénák thrombosisát, valamint a non-occlusiv mezenterialis ischaemiát foglalja magában. Annak ellenére, hogy az orvostudomány jelentős fejlődésen ment keresztül az utóbbi 50 évben, az akut hasi ischaemia mortalitása nem csökkent (~60%), diagnosztikája még mindig jelentős probléma. Az akut hasi ischaemiával járó esetek 50%-áért az arteria mesenterica superior (AMS) emboliája, 25%-ért ezen ér thrombosisa, 20%-áért non-occlu-

siv mezenteriális ischaemia, 5%-áért a mezenteriális vénák elzáródása felelős. A nem specifikus jelek és tünetek (puffadás, általános rosszullét, hányinger, hányás, székrekedés, véres hasmenéssel vagy anélkül) késleltethetik a diagnózist. A diffúz intermittáló hasi fájdalom, izomvédekezés, peritoneális jelek a folyamat előrehaladását, bélelhalást, hashártyagyulladás jeleznek. Laboratóriumi paraméterek közül metabolikus acidosis, emelkedett gyulladásos paraméterek és D-dimer jellemezheti. Az artériás elzáródás igazolása hagyományos vagy CT/MR angiográfiával, a mezenteriális vénás thrombosis Doppler-UH-vizsgálattal, direkt vagy indirekt portográfiával, illetve CT/MR angiográfiával lehetséges. A kezelés alapköve a gyors diagnózis (gondolni kell rá), a gyors aggreszív kezelés (rehidráció, antibiotikumprofilaxis, antikoagulálás, értágítók adása) megkezdése. Ha peritonitis, bélelhalás gyanúja fennáll, akkor exploratív laparotomiát kell végezni, mely során a vérellátást helyre kell állítani, majd az elhalt, életképtelen belet reszekálni kell. Ha felmerül a folyamat progressziója, akkor second-look műtét válhat szükségessé. Későbbiekben a beteget élethosszig tartó antikoaguláns kezelésben kell részesíteni.

Összegzés: az akut mezenteriális ischaemia diagnózisa gyakran későn kerül felismerésre. Mivel a kezelés megkezdésének időpontja jelentősen befolyásolja a végkimenetelt, tanulságként két esetet mutatunk be, egy mezenteriális vénás thrombost és egy fatális kimenetelű artériás embolizációt.

MULTIPLEX MÁJFOLYAMAT DIAGNOSZTIKUS PROBLÉMÁI – ESETBEMUTATÁS

Horváth M.,⁽¹⁾ Fenyvesi A.,⁽¹⁾ Benkő T.⁽²⁾

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Gasztroenterológiai-Belgyógyászati Osztály,⁽¹⁾ Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika,⁽²⁾ Budapest

A gócos májelváltozások lehetnek benignus (fokális noduláris hyperplasia, regenerációs göb, haemangioma, adneoma, cysta, tályog), primer malignus eredetűek (hepatocelluláris carcinoma, cholangiocarcinoma) és metasztázisok. A képalkotó arsenalban szereplő ultrahang-, CT-, MR-, izotópvizsgálatok hozzásegítenek a diagnózishoz, de esetenként szövettani minta nyérése szükséges, mely multiplex folyamat esetén csak egy lézióról, illetve annak egy részletéről ad információt. A fenti problémát esetünk tükrében mutatjuk be.

Az ovariális cysta miatt műtött, császármetszésen átesett fiatal nőbetegnél hasi panaszok miatt elvégzett UH-vizsgálat a májban szolid képleteket ábrázolt. Hasi CT metasztázisokat, illetve adenomákat, MR-vizsgálat FNH-t vetett fel. HIDA-vizsgálat az FNH-ra jellemző izotóphalmozást nem mutatta, vér-pool szcintigráfia haemagiomát nem igazolt. FNAB-vel ép májsejteket nyertünk. Mivel malignizációra hajlamos adenomát kizárni nem tudtunk, core biopsziát, a lelettől függően rebiopsziát, szoros kontrollt, szükséges esetén műtétet terveztünk.

A költséges és nagy sugárterheléssel járó diagnosztikus vizsgálatok, FNAB ellenére sem tisztázott gócos májbetegséggel bíró betegnél a pontos diagnózis érdekében további invazív vizsgálatokra van szükség. Az esettel az optimális kivizsgálás és kezelés érdekében a gasztroenterológus, radiológus, patológus, sebész szoros együttműködésére hívjuk fel a figyelmet.

IBD KÉPÉT UTÁNZÓ VASCULITISEK, RITKA DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKAI PROBLÉMÁK – ESETISMERTETÉS

Inczefi O., Szepes Z., Molnár T., Farkas K., Wittmann T.

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

A gyulladásos bélbetegségek klinikai képét ritkán vasculitisek utánozhatják, amivel ritka differenciáldiagnosztikai problémát jelentenek. Most három beteg esetét mutatjuk be.

1. A 29 éves férfit 5 éven át kezelték Crohn-betegség miatt, bár a szövettani vizsgálatok indeterminált colitist véleményeztek. Szteroid-, azathyoprin-, majd cyclophosphamid-kezelését mellékhatások miatt felfüggesz-

tették. Ötéves kezelés után cANCA-, ANF-, SSB-pozitivitás alapján vasculitis gyanúja merült fel, amivel egy időben alsó végtagi zsidbadás, járásbizonytalanság miatt idegbiopszia is történt, mely demielinizációs polyneuropathiát igazolt. A kontroll kolonoszkópia szövettana „IBD-like” colitist írt le, kísér-vasculitisszel, szöveti eosinophiliával, mely Churg–Strauss-szindrómának megfelelő szövettani eltérés. Influximabterápia mellett a gasztrointesztinális és neuropathiás tünetek is regrediáltak.

2. 62 éves nő, leukopenia miatt hematológiai gondozás alatt állt. Az anamnézisében rekuráló szemgyulladás, szájnyalkahártya fekélyes gyulladása és fájdalmas purpurák, vesiculák megjelenése szerepelt. Retroszternális nyelési fájdalom miatt gastroszkópia történt. A gastroszkópia éles szélű nyelőcsőfekélyeket mutatott, a kép vasculitis gyanúját vette fel. A klinikai tünetek együttese megfelelt a Behcet-kór diagnosztikus kritériumainak. Két hónappal később akut monocytar leukaemia igazolódott. Kemoterápiás kezelése alatt pneumonia, septicaemia, majd tudatzavar alakult ki, a beteg elhunyt.
3. 49 éves nő görcsös hasi fájdalom, hányás, véres hasmenés és lábdagadás miatt jelentkezett. Panaszait megelőzően néhány héttel felső légúti infekciója zajlott, a végtagokon palpálható purpurák alakultak ki. Az endoszkópos vizsgálatok során nyert szövettani minta és a bőrbopszia leucocytoclasticus vasculitist, Henoch–Schönlein-purpurát igazolt. Sztteroid és intermittáló cyclophosphamid lökésterápia hatására a hasi panaszok javultak. Proteinuriája továbbra is fennállt, vesebiopszia történt, mely fokális mezangiális proliferatív glomerulonephritist igazolt, tartós immunszuppresszív terápias konzekvenciával.

Ezek az esetek felhívják a figyelmet arra, hogy az IBD-re jellemző gasztrointesztinális tünetek háttérben differenciáldiagnosztikus feladatokat jelentő vasculitisek állhatnak, ezért a gasztrointesztinális tüneteket a klinikai kép egészében szükséges értékelni.

KÓROS MÁJFUNKCIÓS ENZIMEK HÁTTERÉNEK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKAI PROBLÉMÁJA EGY ESETÜNK KAPCSÁN

Kanyó B.,⁽¹⁾ Erőss B.,⁽¹⁾ Nemesánszky E.,⁽²⁾ Hamvas J.⁽¹⁾

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály,⁽¹⁾ Szent János Kórház, Hepatológiai Ambulancia,⁽²⁾ Budapest

24 éves férfi betegünk anamnézisében jelentősebb megbetegedés nem szerepelt. Gasztroenterológiai szakambulanciánkon 2008. november végén jelentkezett kóros májfunkciós értékek miatt. Két hónappal azelőtt anabolikus sztteroidot, majd pneumonia miatt levofloxacint szedett, illetve jelentősebb alkoholfogyasztásról is beszámolt. Májfunkciós enzimeltéréseit toxikus eredetűnek gondoltuk, kontrollvizsgálatra rendeltük vissza, melynek során a májfunkciós értékek stagnálását, emelkedett LDH-értéket tapasztaltunk. Lymphoproliferatív betegség lehetősége merült fel, ezért UH-vezérelt májbiopsziát végeztünk. Kóros értékeket magyarázó szövettani eltérés nem igazolódott. A beteg ekkor helyezte előtérbe hónapok óta tartó hasmenését. A laborleletekben lévő fokozott süllyedés, leukocytosis, thrombocytosis, emelkedett CRP-érték IBD irányába terelte a figyelmünket. Kolonoszkópos vizsgálat colitis ulcerosát igazolt, ezt a szövettani vizsgálat is megerősítette. A kórtörténet, a laborértékek, az eddigi vizsgálati eredmények tükrében colitis ulcerosához társuló PSC lehetősége merült fel az emelkedett májfunkciós enzimek háttérében. Immunszerológiai vizsgálatok pANCA- és ANA-pozitivitást igazoltak. Sztteroid lökésterápia mellett a beteg gasztrointesztinális panaszai mérséklődtek, májfunkciós enzimeltérései javultak. ERCP-vizsgálatot tervezünk a betegnél, az esetünk bemutatásakor remélhetőleg már ennek eredményéről is be tudunk számolni.

Esetünkkel a kóros májfunkciós enzimek differenciáldiagnosztikájának fontosságára, a hepatológiában nagyon fontos követésre, illetve az IBD és a PSC társulására szeretnénk volna felhívni a figyelmet.

POLYCYSTÁS MÁJ – BEVÉRZETT CYSTA UH-VEZÉRELT DRENÁZSA ÉS SZKLEROTIZÁCIÓJA

Korom T.,⁽¹⁾ Morvay Z.,⁽²⁾ Pálvölgyi A.,⁽¹⁾ Nagy I.⁽¹⁾

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ Radiológiai Klinika,⁽²⁾ Szeged

Háttér: A polycystás máj autoszomális recesszív módon öröklődő betegség, mely gyakran kapcsolódik polycystás veséhez. Legtöbb esetben ezen betegek tünetmentesek, hasi ultrahang (UH) vagy egyéb képalkotó eljárás során mellékleletként diagnosztizálják az elváltozásokat. A nagy méretű májcysták esetében gyakrabban találunk tünetekhez vezető szövődményekkel, mint a kisebbeknél. A tünetek a cysta/cysták elhelyezkedésétől és méretétől függően jelentkeznek, előfordulhat bevérzés, infekció, ruptura és torsio, továbbá kompresszió okozta sárgaság, portális hipertensio. Jelen esetismertetésünkben egy intracysticus bevérzés okozta hasi fájdalomról számolunk be.

Esetriport: 44 éves nőbetegünk 2006 tavaszán kereste fel klinikánk Hepatológia Ambulanciáját polycystás májbetegség miatt. Harmadik terhessége során derült fény hepatomegáliájára. A hasi UH-vizsgálat a megnagyobbodott májban számos, változó nagyságú (10–90 mm legnagyobb átmérőjű) cystát mutatott, melyek mellett szabályos érágak és epeutak látszóttak; más szervben nem volt látható cystás elváltozás. A beteg panaszmentes volt. Rutin laboratóriumi vizsgálat során szabályos májfunkciós paramétereket és egyéb értékeket tapasztaltunk, a vírusmarkerek (HBsAg és anti-HCV), az *Echinococcus*-szerológia negatív volt, a tumormarkerek (AFP és CA 19-9) normáltartományban voltak. Tekintettel a betegség öröklődő voltára, egyenesági rokonait vizsgálva édesanyjánál szintén polycystás májbetegséget diagnosztizáltunk, míg gyermekei közül egynek sem volt cystás elváltozása. Betegünknek félévenkénti ellenőrzést javasoltunk, mely hasi UH és májfunkciós laborvizsgálatot foglalt magában. 2007. januárban a beteg külföldi tartózkodása során erős jobb bordaív alatti fájdalmat tapasztalt. A külföldön végzett első vizsgálatok során a hasi UH belső echókat mutatott a legnagyobb cystában, mely intracysticus bevérzésre utalt. A laboratóriumi vizsgálatok nem igazoltak szignifikáns hemoglobinszint-esést vagy májfunkciós eltérést. Hazatérését követően, 2007. februárban a bevérzett cysta UH-vezérelt drenázsa és povidon-iodinos instillációja történt szklerotizáló célzattal. A beavatkozás hatására a cysta összeesett, a beteg panaszmentessé vált. A kontroll-UH-vizsgálatok során ezen legnagyobb cysta recidíváját nem tapasztaltuk.

Következtetés: A perkután végzett aspiráció és szkleroterápia biztonságos és hatékony minimálisan invazív beavatkozás lehet az intracysticus bevérzés kezelésére polycystás máj esetében. Megfontolandó az is, hogy a nagy méretű (8–10 cm-nél nagyobb) cysták esetén előnyös lehet ezen beavatkozás elvégzése preventív célzattal a későbbi szövődmények megelőzése érdekében.

ACROMEGALIA BIOKÉMIAI JELEINEK HÁTTÉRÉBEN ÁLLÓ MÁJCIRRHOSIS ESETE

Kovács G.L., Kovács L., Hubina E., Görömbey Z., Góth M.

Honvédelmi Minisztérium, Állami Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati Osztály, Endokrin Részleg, Budapest

47 éves nőbeteg anamnézisében 12 éve ismert hepatitis C vírus (HCV) fertőzés, 4 éve ismert májcirrrosis szerepelt. A beteg endokrin szakrendelésen jelentkezett galactorrhoea tünete miatt. A hypophysis MR-vizsgálata 4 mm-es agyalapi mirigy microadenomát igazolt. Ambuláns hormonvizsgálatai nem utaltak hormontúltermelésre (prolaktin 7,94 ng/ml; TSH 1,64 μ IU/ml, FSH 61,6 U/l, LH 34,1 U/l, ACTH 10 pg/ml, kortizol 170 nmol/l, inzulinszerű növekedési faktor [IGF-1] 102,2 ng/ml [SDS -1,63]), de OGTT-vizsgálata során nem szupprimálódó növekedési hormon-értékekre (GH) derült fény (minimum érték 1,9 ng/ml, cut off érték: <1 ng/ml). Osztályunkon ismételt OGTT-vizsgálata történt; ezúttal megfelelően szupprimálódó GH-érték (minimum 0,3 ng/ml) mellett ismételten nagyobb átlagos GH-értékeket (2,02 ng/ml) észleltünk. Tekintve, hogy a betegnél a klinikai kép sem utalt acromegáliára, a betegség fennállását kizártuk.

A korábban nem szupprimálódó, illetve nagy átlagos GH-értékekhez tartozó kis IGF-1-érték háttérében az endokrin szabályozó folyamatok zavara volt feltételezhető. A HCV-fertőzés talaján kialakult májcirrrosis miatt az IGF-1 szintézise is zavart szenvedett, ennek következtében a hypophysaer eredetű GH-elválasztás fokozód-

dott, ami az acromegalia biokémiai tüneteit okozta annak klinikai jelei nélkül. A képet árnyalta a betegnél egyidejűleg meglévő hypophysis-microadenoma, amelynek hormontermelése így nem volt igazolható, azaz incidentalomának volt tekinthető. Májcirrhosis esetén a GH hatása megfelelő IGF-1-szintézis hiányában nem tud kialakulni, amit acromegalia, illetve GH-hiány esetén figyelembe kell venni.

GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI OSZTÁLYOKON VÉGZETT TÁPLÁLTSÁGIÁLLAPOT-VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

Lelovics Zs.,⁽¹⁾ Hartmann E.,⁽²⁾ Schindler K.,⁽³⁾ Hiesmayr M.,⁽⁴⁾ Mouhieddine M.,⁽⁴⁾ Bonyárné K.,⁽¹⁾ Figler M.^(1,5)

Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Táplálkozástudományi és Dietetikai Tanszék,⁽¹⁾ Egészségtudományi Kar,⁽²⁾ Pécs, Universitäts Klinik für Innere Medizin III., Medizinische Universität,⁽³⁾ Universitäts Klinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin, Klinische Abteilung HTG, Medizinische Universität, Wien,⁽⁴⁾ Pécsi Tudományegyetem, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum, Pécs⁽⁵⁾

Bevezetés: A Táplálási Napot (nutritionDay) az ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) hívta életre 2006-ban. 2008. január 31-én második alkalommal rendezték meg Európa számos egészségügyi intézményében, amelyben a szerzők munkacsoportjának koordinálásával 16 kórház vett részt, ezek közül 7 intézményben volt önálló gasztroenterológiai és hepatológiai osztály (GHO). Európában összesen 78 ilyen profilú osztály csatlakozott a felhíváshoz (hazánkban 12 GHO), melynek során az intézetekben fekvő betegek tápláltsági állapotát mérték fel.

Betegek és módszer: a 7 hazai és 78 európai GHO-on e napon bent fekvő azon 18 év feletti betegek (hazai adatok n=143, európai adatok n=1637), akik az előírt kutatási protokollnak megfeleltek, és önként vállalták a részvételt a felmérésben. A szerzők információkat kaptak az osztályok humán erőforrásáról, a táplálás, valamint étkeztetés szervezési kérdéseiről. Külön űrlap szolgált a betegek – név nélküli – adatainak rögzítésére, miközben a betegek is kitöltötték egy rajzos kérdőívet az aznap általuk elfogyasztott étel és folyadék mennyiségéről. Az adatelemzést Cox regressziós és logisztikus regressziós analízissel a Bécsi Egyetem Orvosi Statisztika Tanszéke végezte.

Intézményi eredmények: A magyar GHO-ok aktuális ágyszáma a vizsgálat napján 39 ± 20 , maximális ágyszáma 44 ± 20 volt, az Európából részt vevő GHO-ok aktuális ágyszáma 32 ± 19 , maximális ágyszáma 35 ± 20 volt. Az osztályokon dolgozó orvosok száma átlagosan hazánkban $8,4 \pm 2,4$ fő, Európában $4,3 \pm 3,9$ fő volt, az egy betegre jutó orvosok száma hazánkban $0,2 \pm 0,1$, Európában $0,13 \pm 0,1$, a szakorvosok száma hazánkban $5,5 \pm 2,1$, Európában $1,7 \pm 2,0$ /osztály, a szakorvos-jelöltek száma hazánkban $2,8 \pm 1,5$, Európában $2,5 \pm 3,4$ volt. Az egy betegre jutó szakorvosok száma hazánkban $0,1 \pm 0,0$, Európában $0,05 \pm 0,05$; egy betegre jutó szakorvos-jelöltek száma hazánkban $0,1 \pm 0,0$, Európában $0,07 \pm 0,1$ volt.

A vizsgált betegek eredményei: A felmérés 143 beteg (40,6% férfi és 59,4% nő) adatait összesíti, akiknek átlagos életkora 68 év (20–92 év között) volt, az európai osztályok betegeinek átlagéletkora 67 év (19–101 év között) volt. A betegek BMI-értéke hazánkban $26,2 \pm 5,0$; Európában $24,8 \pm 5,5$ (kg/m^2) volt. A betegek 35,0%-a enterális, 1,4%-a parenterális, 5,6%-uk enterális és parenterális táplálásban részesült. (Speciális) diétát 6,3%-uk, fehérjekiegészítést 2,1%-uk kapott. Európai adatok: enterális táplálás 8,7%; parenterális táplálás 6,8%; enterális és parenterális táplálás 1,6%; speciális diéta 17,8%; fehérje-szupplementáció 8,8%. Nazogasztrikus szondát a betegek 1,4%-ánál, az európai referenciaadat szerint 1,5%-ánál, PEG-et, PEJ-t a betegek 5,6%-ánál, Európában 26,7%-uknál használtak. A felmérést megelőző három hónapban azok aránya, akik fogytak, 46,2%-os, Európában 40,9%-os. Magyarországon a testtömegvesztés mértéke szerint 48,5%-uk 0–4 kg-ot; 9,1%-uk 5–8 kg-ot, 39,4%-uk 8 kg-nál többet fogyott (nem tudta 3,0%). Európában a testtömegvesztés mértéke szerint a 45,0%-uk 0–4 kg-ot; 19,7%-uk 5–8 kg-ot, 26,8%-uk 8 kg-nál többet fogytak (nem tudta 6,0). A hiányzó adatok aránya 2,5%.

Következtetések: A jelen vizsgálatok eredményei jól tükrözik, hogy a tápláltsági állapot felméréséhez nem elegendő egyfajta mérési eredményt alapul venni: több forrásból szükséges a teljes és reális helyzetet megállapítani.

A felmérés a Nestlé HealthCare Nutrition támogatásával valósult meg.

AZ ÉHEZÉS NÉLKÜLI KOLONOSZKÓPIA ELŐKÉSZÍTÉSE IBD-BEN

Lelovics Zs.,⁽¹⁾ Fekete K.,⁽²⁾ Szigeti N.,⁽³⁾ Tátrai L.,⁽²⁾ Figler M.^(1,3)

Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Táplálkozástudományi és Dietetikai Tanszék, Pécs,⁽¹⁾
Magyarországi Crohn-colitises Betegek Közhasznú Egyesülete, Budapest,⁽²⁾ Pécsi Tudományegyetem,
II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum, Pécs⁽³⁾

Bevezetés: A gyulladós bélbetegségek (inflammatory bowel diseases, IBD) közé tartozó fekélyes vastagbélgyulladásban (colitis ulcerosa, CU) és Crohn-betegségben (Morbus Crohn, MC), szenvedők száma húsz-huszonöt ezerre tehető hazánkban, enyhe női túlsúllyal. A vastagbéltükrözést az IBD diagnózis felállításánál és a kontrollvizsgálatok során egyaránt alkalmazzák, így a gyulladós bélbetegek életük, illetve betegségük folyamán sokszor vesznek részt vastagbéltükrözésen. A sikeres beavatkozás alapja a biztos tudással és nagy gyakorlattal rendelkező szakszemélyzet, a megfelelő tárgyi eszközök, valamint a fizikálisan és pszichésen fel- (elő-) készített betegek. A diétás előkészítésnél figyelembe kell venni, hogy a betegek egy része igen rosszul tűri az éhezést, mivel kis testtömegűek.

Célunk: az IBD-ben szenvedők vastagbéltükrözéséhez kapcsolódó diétás előkészítés módjának és eredményének felmérése volt.

Betegek és módszer: Kutatásunkban összesen 87 IBD-ben (34 CU, 53 MC) szenvedő beteg vett részt – a bélbetegek budapesti székhelyű egyesületének (Magyarországi Crohn-colitises Betegek Egyesülete, MCCBE), valamint 4 vidéki szervezetnek a tagjai. Felmérésünket önkéntes, önkitöltős kérdőíves módszerrel végeztük 2006–2007-ben.

Eredmények: MC – a kolonoszkópia előtt a betegek 50,9%-a tartott, míg 49,1%-uk nem tartott speciális diétát. Az orvosa javasolta a speciális diétát a betegek 35,8%-ának, a dietetikus ezt 7,5%-nak ajánlotta, ugyanennyi beteg pedig maga döntött így. A legtöbben – 13 beteg – a kolonoszkópia előtt két nappal, 11 beteg előtte három nappal, további 3 beteg pedig előtte egy nappal kezdte el alkalmazni a diétát. A beavatkozás előtt mindig tiszta volt a bele 28 betegnek, közülük a fele tartott előtte speciális diétát. Azok a betegek, akik között gyakrabban előfordult, hogy nem volt mindig tiszta a bél, 68,8%-ban tartottak diétát a vizsgálat előtt. A sikeres vastagbéltükrözésen átesett betegeket nagyobb arányban gondozta gasztroenterológus (96,4% vs. sebész 7,1%).

CU – A vizsgálat előtt 18 beteg tartott, és 16 nem tartott speciális diétát: 13 betegnek orvosa javasolta a speciális diétát, 3 betegnek dietetikus jelezte ezt. Ennek az eltérésnek oka e vizsgálatból nem derül ki, azonban a háttérben az is meghúzódhat, hogy a gasztroenterológiai szakrendelőkben nem foglalkoztatnak rendszerileg – kötelező jelleggel – előírt dietetikust, mint azt pl. a diabetológiai ambulanciákon teszik. A kolonoszkópia előtt három nappal kezdte el alkalmazni a diétát 7 beteg, előtte két nappal 6, előtte egy nappal 4 beteg változtatott étkezésén (16 beteg nem tartott a vastagbéltükrözés előtt speciális diétát). A béltükrözés előtt mindig tiszta volt a bele 23 betegnek, közülük 18 fő tartott speciális diétát. Azok a betegek, akik között gyakrabban előfordult, hogy nem volt mindig tiszta a bél, 42,9%-ban tartottak diétát a vizsgálat előtt. A sikeres vastagbéltükrözésen átesett CU-betegeket szintén nagyobb arányban gondozta gasztroenterológus.

Következtetés: a kolonoszkópia sikerességéhez fontos a bél tisztasága. Ha nem megfelelő a diétás előkészítés, meghiúsíthatja a vizsgálat eredményességét. Jól összeállított diétával és rostmentes tápszerek felhasználásával a betegek számára elviselhetőbbé tehető az előkészítési folyamat. A diéta szempontjai a megfelelő nyersanyag-válogatás, a megfelelő mennyiségű folyadékbevitel, a rostmentes tápszerek beépítése a diétába, valamint a vaskészítmény elhagyása az előkészítés alatt.

MŰTÉT – DIAGNOSZTIKUS VAGY TERÁPIÁS BEAVATKOZÁS ILEUSSAL JELENTKEZŐ M. CROHNBAN?

Lőrinczy K., Miheller P., Lakatos G., Lippai D.

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Esetismertetés: A 24 éves nőbeteget 2007 májusában jelentős puffadás, étkezést követő görcsös hasi fájdalom és napi 5-6 vizes, nyákos hasmenés miatt gasztroenterológiai osztályon vizsgálták. Felső panendoszkópia során

kis sliding herniát, reflux oesophagitist és duodenális exulceratiókat találtak, ami alapján felmerült Crohn-betegség és coeliakia gyanúja is. IgA és IgG osztályú endomisium, retikulin, celiakia-specifikus jejunalis autoantitestek vizsgálata negatív volt. A szövettani minta a duodenumban krónikus gyulladást és parciális boholyatropiát igazolt, napi 30 mg lansoprasolt kapott. 2007 júliusában anasarca miatt ismét felvételre került. Ekkor hasi UH-on szabad hasi folyadék, vastosabb falú colon descendens, az alhas területén tágult vékonybélkacsok alapján Crohn-betegséget feltételeztek, 4000 mg orális és Ig clysmas mesalasin, 32 mg methylprednisolon kezelést indítottak. Panaszai jelentősen javultak, így kolonoszkópiára előjegyezve emittálták. Később sikeresen kihordott terhessége miatt a vizsgálatot elhalasztották, a methylprednisolont elhagyták, helyette budenofalkot alkalmaztak. 2008. augusztustól novemberig havonta, majd hetente jelentkező hányás és korábbi panaszai visszatérése miatt decemberben ismét kolonoszkópia történt, melynek során a caecumig jutottak. A negatív endoszkópos kép alapján a Crohn-betegség diagnózisát elvetették, és IBS-t vélelmeztek, mintavétel nem történt. Gyógyszereit a savcsökkentőn kívül elhagyták, ideggyógyász javaslatára mianserin szedését kezdte el. 2009. februárban újra hasmenés és kifejezett puffadás, fogyás miatt került felvételre intézetünkbe. Fizikális vizsgálattal meteorizmust, élénk bélhangokat, ascitist, jobb oldali lábszár-oedemát észleltünk. Laborleleteiből hypalbuminaemia, thrombocytosis, csökkent transferrin- és emelkedett ferritinszintek emelhetők ki. UH-vizsgálat számos tágabb vékonybélkacs körül filmszerű szabad folyadékot, a jobb alhasban 8–10 mm vastagabb falú, szűkült bélszakaszt észleltünk passzázs-zavarral. Albuminóplást és parenterális tápszert alkalmaztunk. Kolonoszkópiás előkészítés sikertelensége miatt masszív szennyezettség mellett az eszköz a colon ascendensig volt vezethető, durva kóros eltérés nem igazolódott. Tekintettel a subileusra, a nem biztos etiológia ellenére a szűkült bélszakasz reszekcióját javasoltuk. A műtét során az ileumon 8 cm hosszú, extrém fokú presztenotikus tágulatot okozó szűkületet észleltünk, melynek reszekciója után a passzázst end-to side anasztomózzal sikerült helyreállítani. A szövettani lelet az összefoglaló leadásakor még nem állt rendelkezésre. A továbbiakban a vékonybelek megítélésére MR-enteroclysis, esetleg kapszulás endoszkópos vizsgálatot tervezünk.

VESEKÉREGELHALÁSSAL JÁRÓ AKUT NEKROTIZÁLÓ PANCREATITIS – ESETISMERTETÉS

Maléth JJ., Szabolcs A., Ondrik Z., Wittmann T., Takács T.

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

Az akut pancreatitis az esetek 80%-ában enyhe formában zajlik, míg a necrohaemorrhagiás, súlyos forma mintegy 20%-ban fordul elő. A nekrotizáló pancreatitis szövődményei között az akut veseelégtelenség kialakulása nem ritka, azonban forszírozott diurézis, szükség esetén dialízis segítségével általában néhány hét alatt rendeződik. A renális kortikális nekrozis a pancreatitis szövődményeként fellépő veseelégtelenség ritka oka. Esetünkben az akut pancreatitis gyógyulását követően a veseműködés nem mutatott javulást, a beteg tartós dialízisre, illetve vesetranszplantációra szorult.

Esetismertetés: A 20 éves nőbeteg egy napja fennálló görcsös hasi fájdalom, hányás miatt jelentkezett. Fizikális vizsgálat során epigasztriális és jobb bordaív alatti nyomásérzékenységet jelzett, a bélhangok renyhék voltak. A laborvizsgálat emelkedett szérumamiláz- és glukózértéket mutatott. A hasi CT szerint a pancreas farki régiója kiszélesedett, a kontrasztanyagot kevésbé halmozta, emellett szabad hasi folyadékot írt le, a vesék szerkezete normális volt. Az észlelés harmadik napjára az amiláz- és a lipázértékek további emelkedése mellett a vesefunkció romlása jelentkezett, majd a beteg anuriássá vált, és generalizált oedemaképződés lépett fel. A kontroll-CT a pancreas farki régiójának elhalását és a gyomrot diszlokáló pseudocystát mutatott, a vesékben a kéreg és a parenchyma nem volt elkülöníthető. A szabad hasi folyadék mellett pleurális folyadékgyülem is jelentkezett. A pseudocystából 300 ml folyadék került lebocsájtásra, a tenyésztési leletek negatívak voltak. A veseelégtelenség miatt a beteg naponta dialízisre szorult, anémizálódás miatt 8 E keresett vvt-koncentrátumot kapott. Kombinált antibiotikus terápia (Tienam, Vancomycin, Dalacin) hatására gyulladással járó paraméterei javultak, lázmentes lett. A kialakult hypertonia következtében ebrantil, nitrát, illetve normodipin kombinált kezelésre szorult. A hospitalizáció ötödik hetében hirtelen hányinger, erős hasi fájdalom jelentkezett, az urgens CT a pseudocysta méretének növekedését és bevérzését jelezte. Sürgősségi műtét során a sebész az arteria lienalis destruláló pseudocystát észlelt, az artériát lezárta. A beteg a továbbiakban panaszmentes volt, de folyamatos heti háromszori dialízisre szorult és a transzplantációs listára került.

Az akut nekrotizáló pancreatitis következtében kialakult renális kortikális nekrozis ritka szövődmény, mely végstádiumú veseelégtelenséghez vezet, és vesetranszplantációt tesz szükségessé.

SÚLYOS ISCHAEMIÁS PROCTOSIGMOIDITIST OKOZÓ KETTŐS HASI ANEURYSMA

Ollé G.,⁽¹⁾ Sipka R.,⁽²⁾ Hódi Z.,⁽²⁾ Gecse K.,⁽¹⁾ Rosztóczy A.,⁽¹⁾ Wittmann T.,⁽¹⁾ Izbéki F.⁽¹⁾

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ Sebészeti Klinika,⁽²⁾ Szeged

Bevezetés: Az ischaemiás colitis funkcionális vagy organikus okok miatt kialakuló vastagbél-vérellátási elégtelenség következménye. Az ischaemiás vastagbél-károsodások az esetek kétharmadában a vastagbél bal felét érintik, de a rectumot – kettős vérellátásának köszönhetően – általában megkímélik. A klinikai tünetek nem specifikusak, többnyire az érintett vastagbélszakasz feletti erős hasi fájdalom és véres (hasmenéses) széklet a legjellemzőbb tünet. A peritoneális izgalom fizikális tünetei a bélfal elhalását jelezzik.

Esetismertetés: A 83 éves férfi beteget háziorvosa küldte sürgősséggel klinikánk ambulanciájára vérszékelés miatt. Anamnézisében egy éve ismert és dokumentált egy nagy aneurysma a hasi aortán és egy kisebb a bal arteria iliaca communison. A beteg két-három napja a végbélből véres váladék szivárgását észlelte; kevés véres nyákos hasmenéses széklete is volt. Hasi fájdalomja nem volt. További panasza, hogy mozgása a bal alsó végtag gyengébbé válása miatt korlátozottabb lett. Egyéb panaszt nem említ. A has fizikális leletében a hatalmas pulzáló terimén kívül egyéb eltérést nem észleltünk. A sápadt, hűvös alsó végtagokon a perifériás erek nem, a femorális artériák gyengén voltak tapinthatóak. Rektális digitális vizsgálattal sötétpiros vért láttunk. Sürgős laborleletéből az emelkedett fehérvérsejtszám, CPK, glukóz, LDH és CRP emelendő ki. Urgens hasi angio-CT a hasi aortán infrarenálisan egy 11,5×9,5×7,7 cm nagyságú, nagyrészt trombussal kitöltött, az arteria iliaca communison pedig egy 2×2,3 cm-es, véralvadékkal szintén csaknem teljesen kitöltött aneurysmát mutatott. Az aneurysmák méretei az egy évvel korábbi vizsgálathoz képest érdemben nem változtak. Kismencedei térfoglaló folyamatot, ischaemiás bélelváltozásokat a CT nem írt le. Előkészítés nélküli urgens kolonoszkópiával a rectum és a sigma területén egybefüggő bélfali bevezetés, kifejezetten sérülékeny-vérzékeny nyálkahártya, kifeléyesedésekkel tarkított, helyenként gangraenomatousnak tűnő kép volt látható (videobemutató). Egy hét teljes parenterális táplálás és antibiotikumkezelés után a sebészi exploráció során bélelhalásra utaló jelek nem voltak, így megtörténhetett az aneurysma rezekciója és tube graft interpozitum behelyezése. A beteg a műtét után egy héttel otthonába távozott, és azóta panaszmentes.

Konklúzió: Az idős betegben az endoszkóposan igen súlyos, kiterjedt ischaemiás proctosigmoiditis akut sebészi kezelésének halasztása és a klinikai tünetek gondos értékelésére alapozott kezelésvezetéssel elkerülhető volt az anus praeternaturalis, valamint a fertőzés veszélye nélkül elvégezhetővé vált a vaszkuláris rekonstrukció.

HAPTOGLOBIN POLIMORFIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA AUTOIMMUN HEPATITISES ÉS WILSON-KÓROS GYERMEKEKBEN

Őzse J.,⁽¹⁾ Papp M.,⁽²⁾ Szőnyi L.,⁽¹⁾ Dezsőfi A.⁽¹⁾

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest,⁽¹⁾ Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, II. Belklinika, Debrecen⁽²⁾

Bevezetés: A haptoglobin (Hp) antioxidáns tulajdonságú akut fázis fehérje, mely megköti a toxikus szabad hemoglobint, valamint direkt angiogenetikus, antiinflammatorikus és immunmoduláns tulajdonságokkal is rendelkezik. Genetikailag két allél kódolja – Hp1 és Hp2 –, mely három fő fenotípust (Hp 1-1, 2-1, 2-2) határoz meg. Az antioxidáns és immunmoduláns tulajdonságok különböző mértékűek az eltérő fenotípusú Hp-molekulák között. Korábbi vizsgálatok igazolták a haptoglobin-polimorfizmus szerepét immunmediált májbetegségek (mint pl. primer szklerotizáló cholangitis) kialakulásában.

Célkitűzés: Hp-polimorfizmus vizsgálata I. típusú autoimmun hepatitiszes (AIH) és Wilson-kóros gyermekekben és összevetése kontrollpopulációval, valamint felnőtt I. típusú AIH-s betegekkel.

Betegek és módszer: 10 klinikánkon gondozott I. típusú AIH-s gyermek (átlagéletkor: 18,8 év, tartomány: 12–27 év, fiú:lány: 5:5) és 10 Wilson-kóros gyermek (átlagéletkor: 19,8 év, tartomány: 15–25 év, fiú:lány: 5:5) szé-

rumából történt a Hp polimorfizmusának vizsgálata. A betegség diagnózisától AIH esetén átlagosan 8,8 év (tartomány: 3–14 év), Wilson-kór esetén pedig 7,4 év (tartomány: 4–15 év) telt el. A Hp-fenotípusokat nátrium-dodecilszulfát poliakrilamid gélelektroforézissel és immunoblottal határoztuk meg, melyek a betegek genotípusát is egyértelműen azonosítják. Az eredményeket 384 egészséges magyar kontrollhoz, valamint 103 I. típusú AIH-s felnőtt beteg mintáihoz viszonyítottuk.

Eredmények: A vizsgált gyermek AIH-populációban a Hp 1-1 fenotípus előfordulása (20%) nagyobb volt mind a felnőtt I. típusú AIH-s betegeknél (12,6%), mind a kontrollpopulációban (11,5%) észlelteknél képest. Ugyanakkor a Hp 2-2 fenotípus előfordulási gyakorisága kisebb volt (30%) az AIH-s felnőttekhez (39,8%) és a kontrollpopulációhoz (42,4%) képest. Wilson-kórban a Hp 2-2 fenotípus jelentős dominanciája (70%) volt tapasztalható a kontrollpopulációhoz (42,4%) képest, viszont a Hp 2-1 kisebb százalékban fordult elő (20% vs. 44,1%).

Következtetések: Vizsgálataink alapján megállapíthatjuk, hogy gyermekkori I. típusú AIH esetében a haptoglobin-polimorfizmus eltérő mintázatot mutat, mint felnőttekben. A Hp 2-1 fenotípus gyakoribb előfordulása arra utalhat, hogy a gyermekkori kezdődő AIH patogenezisében a szabad gyökök kisebb szerepet játszanak. Wilson-kórban a gyengébb antioxidáns kapacitással rendelkező Hp 2-2 fenotípus dominanciáját találtuk, ami befolyásolhatja a szabad réz toxikus hatásait, és így szerepe lehet a betegség lefolyásában.

A KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK SZEREPE AZ INOPERABILITÁS MEGÍTÉLÉSÉBEN, A PALLIÁCIÓ ÉRTÉKE A MALIGNUS EPEÚTI OBSTRUKCIÓK KEZELÉSÉBEN

Pordány B.,⁽¹⁾ Bor L.,⁽¹⁾ Bodoky Gy.,⁽²⁾ Regöly-Mérei J.⁽¹⁾

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Sebészeti Osztály, Semmelweis Egyetem Sebészeti Tanszéki Csoport,⁽¹⁾ Onkológiai Osztály,⁽²⁾ Budapest

Bevezetés: A malignus icterus incidenciája – elsősorban a pancreasfejlés malignus megbetegedései miatt – világszerte, így hazánkban is folyamatos növekedést mutat. Általános probléma, hogy e betegek késve kerülnek kórházba, még későbbben adekvát sebészeti ellátásra.

Betegek és módszer: Retrospektív úton megvizsgáltuk az osztályunkon 2007. március 1. és 2008. augusztus 1. között daganatos eredetű sárgaság miatt operált betegeink sebészeti és onkológiai kezelésének eredményeit.

Eredmények: A vizsgált időszakban daganatos eredetű sárgaság miatt 67 esetben végeztünk műtétet. A betegek átlagéletkora 65,8 év volt. Közel felükben a SeBi értéke 300–765 között volt, 80%-ban a protrombinszint jelzetten alacsony és 23,9%-ban a vesefunkciós értékek súlyosan beszűkültek voltak. Hasi UH minden esetben történt, CT-vizsgálat csak 22%-ban, ERCP 63%-ban, MRCP egy esetben sem. A preoperatív igazolt metasztázisok aránya 17,9% volt. PTC/PTD 4,5%-ban került alkalmazásra, endoszkópos epeúti drenázs 25,3%-ban történt, operatív úton 6%-ban helyeztünk be epeúti stentet. Az exploráció során észlelt környéki tumoros infiltráció, illetve távoli metasztázis miatt 74,5%-ban palliációra kényszerültünk. 24%-ban csak exploratív laparotomiát tudtunk végezni, reszekció csupán 1,5%-ban történt. A palliatív műtétnél az epeúttal készített biliodigestív anastomosiszt végeztük rutinszerűen. Fenti betegeink perioperatív (kórházon belüli) mortalitása 11,9%, egyik esetben sem sebészi eredetű volt a halál közvetlen oka. A palliatív műtéten átesett betegeink 31%-ában (n=21) történt onkológiai kezelés, aktuálisan életben van 17 (80%), közülük 7 (33%) 12 hónapos túlélő.

Megbeszélés: A malignus icterus miatt műtétre kerülő betegek sorsa a kórházba kerülésüket megelőzően dől el. A képalkotó vizsgálatok megkésve és nem adekvát módon kerülnek alkalmazásra a reszekabilitás megítélésében. Az ERCP-t és preoperatív biliáris drenázst nem kellően szelektív esetekben végezték, ezért több szövődményt észleltünk, illetve késlekedett a definitív kezelés megkísérlése. Az MRCP non-invazív jellege miatt helyettesíthetné az előbbi, szepikus szövődményt gyakran okozó vizsgálatokat. Figyelembe véve betegeink biológailag és klinikailag előrehaladott, többnyire hasnyálmirigyfejlés talaján kialakult állapotát is, szembetűnő a palliatív műteteink nagy aránya, melyeket azonban alacsony szövődményrátaival végeztünk.

Következtetések: A gyógyulás egyetlen esélyét nyújtó reszekciót csak szigorú indikáció alapján végezzük. Irreszekabilis, de jó általános állapotú és metasztázissal sem rendelkező betegek esetében a sebészi palliatív megoldás preferálandó. A képalkotó vizsgálatokkal egyértelműen bizonyított irreszekabilis esetekben, amikor palliatív sebészi beavatkozás sem jön szóba, endoszkópos biliáris protézis beültetése választandó.

COLITIS ULCEROSÁHOZ TÁRSULÓ GRAM-NEGATÍV SZEPSZIS ÉS DIC SZINDRÓMA

Rác B.,⁽¹⁾ Ilyés S.,⁽¹⁾ Szalai L.,⁽¹⁾ Horváth I.,⁽²⁾ Novák J.⁽¹⁾

Békés Megyei Képviseelő-testület Pándy Kálmán Kórház, III. Belgyógyászat,⁽¹⁾ Patológia,⁽²⁾ Gyula

Bevezetés: A szerzők egy 23 éves beteg kórtörténetét mutatják be, ahol a kivizsgálás során komoly differenciáldiagnosztikai kérdések mellett az életet veszélyeztető Gram(-) szepszis talaján DIC szindróma alakult ki. E colitis ulcerosás beteg kivizsgálása, kezelése és nyomon követése során szerzett tapasztalataikat taglalják.

Esetismertetés: A fiatal nőbeteg kezelését és kivizsgálását egy hete tartó napi öt-hatszori, időnként véres székletürítés miatt kórházunk fertőző osztályán kezdték el. IBD gyanúja merült fel, ezt az endoszkópia alátámasztotta, míg a hisztológia nem specifikus colitist véleményezett. A kezelés során átmeneti panasz- és tünetmentesség, majd 3 hét után magas láz jelentkezett otthonában. Romló szomatikus állapot miatt került a gasztroenterológiai osztályra felvételre. A kolonoszkópos vizsgálat colitis ulcerosa regresszióját igazolta. Míg a súlyos toxikus tünetek és a bal oldali hasi rezisztencia egyéb kórkép lehetőségére utalt (lymphoma, M. Crohn, abscessus). A klinikai képet tovább színezte egy Gram(-) szepszis talaján kialakult DIC szindróma. Sebészeti beavatkozás nem jött szóba, csak konzervatív lehetett kezelni az aggasztó állapotban levő beteget. A szteroidkezelés folytatása és a katasztróforkombinációban alkalmazott antibiotikum, thrombocytapótlás, friss fagyasztott plazma mellett végül a beteg láztalan lett. A később elvégzett enteroclysis CT a vékonybél Crohn-betegségét nem támasztotta alá. Az endoszkópos és a hisztológiai eredmények újbóli feldolgozása és kiértékelése után a kiváltó ok nagy valószínűséggel colitis ulcerosa lehetett.

Összefoglalás: Esetünk igazolja, hogy a súlyos, szövődményes colitis ulcerosa komplex klinikusi szemléletet igényel.

RETROPERITONEÁLIS FIBROSIS KÉPÉT UTÁNZÓ PANCREASCARCINOMA – ESETBEMUTATÁS

Rédei Cs.,⁽¹⁾ Eszes N.,⁽²⁾ Hajnal P.,⁽³⁾ Máté M.,⁽³⁾ Simon K.,⁽⁴⁾ Topa L.⁽¹⁾

Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, Gasztroenterológiai Profil,⁽¹⁾ Semmelweis Egyetem, Központi Gyakornok, Budapest,⁽²⁾ Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, Sebészeti Profil,⁽³⁾ Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, Patológiai Osztály,⁽⁴⁾ Budapest

Bevezetés: A pancreascarcinoma diagnózisa a mai korszerű vizsgálómódszerek mellett az esetek többségében biztonsággal felállítható, bár a tünetek késői megjelenése miatt a betegség gyakran csak előrehaladott stádiumban kerül felismerésre. A diagnózis felállítása időnként nehézséget okozhat; leggyakrabban a hasnyálmirigyrák krónikus pancreatitistól való elkülönítése jelent gondot. Esettanulmányunkban a pancreascarcinoma egy olyan ritka megjelenési formáját mutatjuk be, melynél a tumor retroperitoneális fibrosis képét utánozva nehezítette a pontos diagnózis felállítását. A képkeltő vizsgálatok pancreasléziót nem igazoltak. A hasnyálmirigyrák ilyen formában történő manifesztációjára a nemzetközi irodalomban nem találtunk példát.

Esetbemutatás: 77 éves férfi betegünk egy éve állt urológiai és nefrológiai gondozás alatt bizonytalan posztrenális eredetű hydronephrosis miatt. Az akkor (fél éve) végzett CT-vizsgálattal a hydronephrosis okát egyértelműen igazolni nem tudták. A látott kép alapján ureterfibrosis lehetősége merült fel. Osztályunkra több napja tartó hányinger, hányás, hasi diszkomfortérzés miatt vettük fel. Fizikális vizsgálattal a mellkas-röntgen által is igazolt jobb oldali mellkasi folyadékgyülem kivül egyéb kóros eltérést nem találtunk. A fluidum citológiai vizsgálata malignitás lehetőségét nem zárta ki (C2). Gastroszkópia során *Helicobacter pylori*-negatív gastritis chronica igazolódott, valamint a gyomor corpusában a hátsó fal felől kerekded benyomat volt látható. Hasi UH bal oldali (korábban is fennálló) hydronephrosist és jobb oldali üregrendszeri pangást írt le. Hasi CT-vizsgálat a duodenum lumenét beszűkítő, a mezenterialis gyökre, valamint az aorta ventrális falánál a prerenális és retroperitoneális fasciára is kiterjedő, az uretereket befogó kötőszövetes infiltrációt igazolt, pancreasléziót nem írt le. A látott kép alapján retroperitoneális fibrosis, Ormond-betegség lehetősége merült fel. A gyomorürülés biztosítása, valamint szövettani mintavétel céljából sebészi exploráció történt, amely során a Treitz-szalag magasságában duodenumleszorítást okozó, a májkaputól a Douglas-tasakig terjedő porckemény szövetmasszát észleltek.

Tumoros szövetszaporulatot a vékonybelek egész hosszában a bélfal mentén, a mesenterium lemezei között is találtak. Az elváltozásból vett minta szövettani vizsgálata a hisztológiai kép és az immunhisztokémiai reakciók alapján intraduktális pancreascarcinómát igazolt.

Következtetés: A pancreascarcinoma első jele lehet a kiterjedt retroperitoneális infiltráció, amely kezdődhet akár az ureterek érintettségével. A képkeltő vizsgálatokkal kimutatott kötőszövetes jellegű, retroperitoneális szerveket érintő infiltratív folyamatoknál a retroperitoneális fibrosison kívül a pancreascarcinoma lehetőségére is gondolni kell, akkor is, ha egyértelmű pancreaslézió nem igazolható. A diagnosztikai algoritmus mindkét esetben hasonló, a végső diagnózist a szövettani vizsgálat eredménye adja.

ORÁLIS ANTIKOAGULÁNS TERÁPIA RITKA SZÖVŐDMÉNYE: A DUODENUM SPONTÁN INTRAMURÁLIS BEVÉRZÉSE

Sarlós P., Csizmadia Cs., Király Á., Nagy L.

Pécsi Tudományegyetem, Családorvostani Intézet és III. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Tartós orális antikoaguláns terápia szövődményeként gyakran találkozunk gasztrointesztinális vérzéssel, melynek háttérében általában locus minores resistentiae-ből eredő vérzést észlelünk. Irodalmi ritkaságnak számít az atraumatikus, spontán intramurális vékonybélbevérzés.

Egy 63 éves, recidív pitvarfibrilláció miatt tartósan antikoagulált nőbeteg esetét mutatjuk be, aki sokkos állapotban, haematemesis és melaena miatt, akut has klinikai képével érkezett ambulanciánkra. Urgens felső panendoszkópia a duodenum leszálló szárában Forrest Ic stádiumú vérzést, diffúz, körkörös lividitást, hasi CT-vizsgálat a duodenumfal durva megvastagodását, retroperitoneum beszűrtségét igazolta. Urgens angio-CT történt. Trauma, NSAID-szedés nem szerepelt anamnézisében. Az alvadási státusz relatíve gyorsan rendezhető volt, ami a vérzés és a panaszok gyors megszűnéséhez vezetett. Az endoszkópos szoros követésnek a duodenum viabilitásának megítélésében volt szerepe. A beteget panaszmentesen, gyógyultan bocsátottuk el.

Hangsúlyozni kívánjuk a kórkép korai diagnózisának fontosságát, mert a terápia elsősorban konzervatív. A haematoma egy héttel a panaszok kezdete után spontán oldódik, addig szupportív terápia ajánlott. Sebészi terápia csak szövődményes esetekben (peritonitis, ileus) válik szükségessé.

INVAZÍV RADIOLÓGIA JELENTŐSÉGE AZ AKUT PANCREATITIS SZÖVŐDMÉNYEINEK ELLÁTÁSÁBAN

Schäfer E.,⁽¹⁾ Rusznyák K.,⁽¹⁾ Visnyei Zs.,⁽¹⁾ Kiss G.,⁽¹⁾ Kardos K.,⁽²⁾ Kocsis B.,⁽²⁾ Bursics A.,⁽³⁾ Doros A.,⁽⁴⁾ Gyökeres T.,⁽¹⁾ Banai J.⁽¹⁾

Állami Egészségügyi Központ, Gasztroenterológia,⁽¹⁾ Radiológia,⁽²⁾ Sebészet,⁽³⁾ Semmelweis Egyetem, Transzplantációs Klinika,⁽⁴⁾ Budapest

Bevezetés: A perkután intervenciós radiológia beavatkozások fontos szerepet játszanak mind a krónikus, mind az akut pancreatitis szövődményeinek ellátásában. A képkeltő vizsgálatok, invazív radiológiai technikák fejlődésével az akut peripancreaticus folyadékgyülemek, pseudocysták, tályogok perkután drenázsra előtérbe került a sebészi beavatkozásokkal szemben. Az egyik ritka, alattomosan jelentkező, gyakran fatális kimenetelű szövődmény a peripancreaticus artériákból fellépő masszív gasztrointesztinális vérzés. Az irodalmi adatok alapján a szelektív angiográfia, angio-embolizáció sikeressége akut vérzés esetén 67–100% hemodinamikailag stabil betegekben.

Eseteink: Előadásunkban két betegünk esetét mutatjuk be (33 és 52 éves férfi betegek), akik haematemesis, hasi fájdalom, gravis anaemia miatt kerültek felvételre. Endoszkópos vizsgálatokkal egyértelmű vérzésforrást nem találtunk. Képkeltő vizsgálatok mindkét esetben akut pancreatitist igazoltak, angio-CT-vizsgálat egyik esetben az a. lienalis, másik esetben az a. praepancreatica pseudoaneurysmáját igazolta. Az akut pancreatitis konzervatív kezelésével párhuzamosan (nazojejunális tápszonda, enterális táplálás, antibiotikus kezelés), mindkét betegnél sikeres embolizáció történt. Beavatkozás után ismételt vérzést nem észleltünk. Hemostátusrendezés céljából egyik betegnél 7, másikonál 12 E vvt adására került sor.

Konklúzió: Ritka és nehezen diagnosztizálható vérzésforrást jelent a haemosuccus pancreaticus. Egyértelmű más vérzésforrás hiányában – pancreatitisen átesett beteg esetében – azonban erre a kórképre is érdemes gondolni. Az esetek egy részében a vérzés angio-embolizációval sikeresen gyógyítható, így a betegek szükség esetén elektíven kerülhetnek műtetre, melynek gyógyulási mutatói messze jobbak, mint az akutan, vérzéses állapotban végzett műtéteké, melyek mortalitása a 20–25%-ot is eléri. Eseteinkben mind a diagnosztika, mind a terápia sikerességében kulcsszerepet játszott az endoszkópos, sebész együttműködése mellett az (invazív) radiológus.

KARDIOLÓGIAI TÜNETEKEL MANIFESZTÁLÓDÓ COELIAKIA

Simon Sz., Bajor J., Mester L., Lomb Z., Beró T.

Baranya Megyei Kórház, Belgyógyászat-Gasztroenterológia-Kardiológia Osztály, Pécs

Bevezetés: A coeliakia genetikai predispozíció alapján glutén hatására kialakuló autoimmun betegség. Klaszikus tünetek fennállása esetén a diagnózis felállítása általában nem okoz gondot. Felnőttkorban azonban sokszor atípusos tünetek, társuló betegségek észlelése vezet a diagnózishoz. A coeliakiához társuló kórképek és szövődmények egy része – dermatitis herpetiformis, IgA-hiány, thyreoiditis, I. típusú diabetes mellitus, osteoporosis, stomatitis aptosa – jól ismert, de vannak kevésbé ismert asszociációk is. A manifeszt coeliakia általában előbb kerül felismerésre, ritkán történik fordítva.

Beteg és módszer: Esetünkben az idős nőbeteget más intézményben több alkalommal kezeltek kardiális dekompenzációval, kevés eredménnyel. Osztályunkra fél év alatt kialakuló generalizált oedema miatt került felvételre. Fizikális vizsgálattal alsó és felső végtagokra, hasra terjedő nagyfokú oedemát és a tüdő felett pangásos szörtyözörejeket észleltünk. A beteg laborparamétereiből mérsékelt anaemia, hypoproteinaemia, alacsony koleszterinszint és emelkedett transzaminázértékek voltak kiemelhetők. Mellkasröntgen a normál felső határán levő szívet, tág aortát írt le. Hasi UH-vizsgálat szabad hasi folyadék mellett hepatomegáliát, diffúz májléziót látott. Felső panendoszkópia gyomoreróziókat igazolt, coeliakia kizárására duodenum mélybiopszia történt.

Eredmény: A szövettani vizsgálat a duodenum nyálkahártyáján szubtotális-totális, March B3 stádiumú boho-lyatrophíát igazolt. Gliadin- és szöveti transzglutamináz-ellenes antitest szűrést végeztünk, mely pozitívnak bizonyult, a coeliakia megerősítést nyert. Bélymphoma kizárására szelektív enterográfia történt, amely negatív volt. A beteg a szekunder panaszok – az akut antrális eróziók, a társuló súlyos panmalabszorpció következtében kialakult szekunder anaemia, súlyos fokú fehérje-malabszorpció okozta májlézió és generalizált hypalbuminae-miás oedema – rendezése után gluténmentes étrend mellett panaszmentessé vált.

Következtetés: Bár a lisztérzékenység klinikai spektruma széles, kardiológiai tünetekkel ritkábban találkozunk. Az irodalomban a dilatatív cardiomyopathia, myocarditis, szívelégtelenség, kamrai ritmuszavarok társulását írták le eddig. A szívizom-károsodáshoz többféle mechanizmus vezet. A krónikus malabszorpció, fehérje-, vitamin- és elektrolithiány mellett az autoantitestek oki szerepe is feltételezhető. A terápiában kardiális támogatás, szupportív és immunszuppresszív terápia mellett a gluténmentes diétának is fontos szerepe van.

WEGENER-GRANULOMATOSIS RITKA MANIFESZTÁCIÓJA – ESETISMERTETÉS

Szabolcs A.,⁽¹⁾ Pokorny Gy.,⁽²⁾ Wittmann T.,⁽¹⁾ Takács T.⁽¹⁾

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ Reumatológiai Klinika,⁽²⁾ Szeged

Reumatológiai szakrendelő utalta klinikánkra az ismert 50 éves Wegener-granulomatosisos nőbeteget akut nekrotizáló pancreatitis gyanúja miatt. Hasi UH-vizsgálata a pancreasfej területén felritkult területet ábrázolt, amelyhez emelkedett szérumamilázérték társult. A beteg Wegener-granulomatosisát néhány héttel korábban diagnosztizálták. Féloldali perifériás típusú faciális paresis háttérben fül-orr-gégészeti szakvizsgálata során a mastoid rendszert is érintő granulomatosis szövetszaporulat igazolódott, mely miatt mastoidectomia és duraplastika történt. Felvételekor hasi ultrahangvizsgálatát megismételtük. A pancreasfej területén egy kb 4×4,5 cm-es kerek, nekrotizált részeket tartalmazó területet láttunk, ami neoplasia gyanúját vetette fel. Differenciáldiagnosztika céljából akut hasi CT-vizsgálat történt, mely alapján a radiológus nekrotizált tumort véleményezett.

Tekintettel a beteg mellkasi röntgenvizsgálatán és két nappal korábbi koponya CT-vizsgálatán látott multiplex granulomatosus elváltozásokra, felmerült annak a gyanúja, hogy a pancreastérfoglalás szintén az alapbetegség manifesztációja lehet. A beteg neurológiai tünetei az anamnesztikus neurológiai statusához képest progrediáltak, immár kétoldali faciális paresis lépett fel, melyhez féloldali látásvesztés társult. Leukocytosis, magas süllyedése és CRP-értékei, valamint lázas állapota miatt tenyésztésre vér-, vizelet- és köpetmintákat küldtünk. Neurológiai kontrollja során, meningitis kizárása céljából, lumbalpunkció történt, mely azonban infekciót nem igazolt. A beteg köpetéből gomba tenyésztett ki. A beteg reumatológusával konzultálva a leukocytosis és a gombafertőzés ellenére cyclophosphamid és szteroid lökésterápia mellett döntöttünk, ezt antibiotikus és antifungális terápiával egészítettük ki. Az alkalmazott gyógyszerek hatására a beteg laboratóriumi eltérései javulást mutattak, leukocytosisa mérséklődött, a korábbi major analgetikumigénye szűnt. A kezelés megkezdését követően egy héttel a tervezett ultrahangvezérelt biopszia során a pancreasfej területi góc már nem volt azonosítható. Három hét osztályos kezelést követően további szoros ambuláns kontroll mellett a beteget otthonába bocsátottuk.

A Wegener-granulomatosis egy ANCA-pozitív vasculitis, mely leggyakrabban a vesét, a tüdőt és az ízületeket érinti. Gasztrointesztinális manifesztációk nagyon ritkán fordulnak elő, míg a pancreaszövetben kialakuló granuloma irodalmi ritkaságnak számít.

HEPATITIS KÜLÖNÖS ESETE – AVAGY MILYEN DIAGNÓZIST ÖLTSÜNK A BETEGRE

Szombati A., Schuller J., Dinnyés M., Szunyogh I., H-Sandil A.

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent László és Szent István Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest

Egy 30 éves, három éve colitis ulcerosa miatt gondozott nőbeteg esetét ismertetjük. A beteget korábban más intézetben gondozták, ám gyakori exacerbációk, és szteroidigény miatt, újbóli fellángolás alkalmával került osztályunkra. A kolonoszkópos vizsgálat egy közepesen aktív proctosigmoiditist jelzett. Salazopyrin, szteroid (fokozatosan leépítve) és antibiotikus terápia mellett állapota rendeződött. Három és fél héttel később a beteg lázas állapot miatt először háziorvosánál jelentkezett, aki influenzát diagnosztizált, majd két nappal később testszerte megjelenő erythema és purpura miatt bőrgyógyászatra utalták, ahol vírusos etiológiát gyanítottak. Telefonos konzíliumot követően korábbi gyógyszeres kezelését felfüggesztették. Újabb két nap elteltével a beteg lázasan, elesett állapotban, kifejezett faciális, akrális oedema, morbilliform erythema és hasmenés miatt került felvételre. Laborparaméterei az emelkedett fvs és CRP mellett kifejezett cholestaticus hepatitist jeleztek. A bőrgyógyászati konzílium felvetette gyógyszeres toxicoderma lehetőségét, ezért nagy dózisu szteroidkezelést kezdtünk. Obszervációnk során a bőrelváltozások lassan regrediáltak, a cholestasis és icterus azonban kezdetben fokozódott, majd határozottan javult. Miután a hepatitis (vírusos, autoimmun) egyéb okait kizártuk, illetve tekintettel a kifejezett toxicodermára, megállapítottuk, hogy a betegnek DRESS szindrómája van, ami irodalmi adatok alapján néhány esetben a salazopyrinnel hozható összefüggésbe.

DISSZEMINÁLT KAPOSI-SARCOMA GASZTROINTESZTINÁLIS MANIFESZTÁCIÓJA PRIMER COLON-ADENOCARCINOMA MELLETT – ESETISMERTETÉS

Szőnyi M., Lohinszky J., Pozsár J., Topa L.

Szent Imre Kórház, Gasztroenterológiai Profil, Budapest

Bevezetés: A Kaposi-sarcoma (angiosarcoma idiopathicum haemorrhagicum Kaposi) éreredetű, leggyakrabban a bőr tumoraként jelentkező megbetegedés. A kórkép első leírója *Kaposi Mór* magyar származású bécsi bőrgyógyász volt, aki 1862-ben foglalta össze a tüneteket. A betegséget idős férfiaknál észlelte, akiknek kezén és lábán kicsiny, 2-3 mm-es, vörös, bíborszínű vagy barnás, fájdalmas csomók jelentkeztek. A megbetegedés lassú lefolyást mutatott. A Kaposi-sarcomának ma négy formája ismert. A klasszikus típus idős, a Földközi-ten-

ger vidékén élő férfiak betegsége. Második formája az afrikai típus, amely afrikai fiatalember és gyermekek körében fordul elő. A harmadik forma a szervátültetésen átesett, immunuszupprimált, betegekben alakul ki. A betegség negyedik formája AIDS-hez társul. Az európai és észak-amerikai HIV-fertőzöttek közt a leggyakoribb daganatos megbetegedésnek számít. A daganat a bőr ereinek endotheliumából indul ki, de hogy ezek ér- vagy nyirokeredetűek-e, még ma sem tudjuk egyértelműen. A vírusos eredet mellett szól, hogy több típusában sikerült kimutatni a humán herpeszvírus 8-at. 1994-ben *Chang és munkatársai* identifikálták Kaposi-szarkómás betegek-nél a vírust. A vírusfertőzés mellett számos tényező járulhat még a betegség kialakulásához, úgy mint az immun-szuppressziót okozó HIV-fertőzés, malnutrició, kemoterápia, CMV-koinfekció. A vazóaktív anyagok, mint az ACE-gátló captopril, lisinopril, de az alumíniumszalicilátok szerepét is feltételezik a betegség kialakulásában. A Kaposi-sarcoma multifokális megbetegedés, mely leggyakrabban az alsó végtagok, arc, törzs, genitáliák bőrét és az orofaringeális mucosát érinti. A fentiek mellet azonban gyakoriak a nyirokcsomókban, légző- és gasztroin-tesztinális szervekben megjelenő manifesztációk is.

Esetismertetés: A 72 éves nőbeteg anamnézisében tonsillectomia, appendectomia, inzulinnal kezelt diabetes mellitus, cataractaműtét szerepel. 2008 áprilisában gravis microcytaer, vashiányos anaemia miatt vettük fel osztályunkra. Kivizsgálásakor kolonoszkópia során egy sztenotizáló, colon transversumban található idegen szövetet találtunk, mely miatt bal hemicolectomia történt. A reszekátum patológiai feldolgozása Grade II-es, Duker B1 típusú adenocarcinomat mutatott, azonban a mezentériális nyirokcsomókból készült szövettani vizsgálat Kaposi-sarcomát igazolt. A gasztroszkópia során eltávolított egyik hatalmas polipoid képletből, a jobb alszárról eltávolított pigmentált papulából, a kolonoszkópia során eltávolított sigmabélben látott polipoid képletből készült vizsgálatok is a Kaposi-sarcomát igazolták. Hasi CT-vizsgálatot kértünk, ahol nagy méretű gyomorpoli-pok igazolódtak, az endoszkópos ultrahang során helyenként a submucosát és a muskuláris mucosát is infiltráló, érdús képleteket láttunk. Betegünk-nél a HIV-szerológia negatív lett, a HHV-8-fertőzést DNS-és PCR-techni-kával vérmintából igazolni nem sikerült, az immunoelektroforézis- és CMV-vizsgálatok negatív eredményt adtak. Onkológiánkon összesen két széria antracyclinterápiában részesült, melyek után elvégzett kontroll endoszkópos vizsgálatok gyakorlatilag teljes regressziót igazoltak, bőrtünetei elmúltak.

Eredményeink: A Kaposi-sarcoma gasztrointesztinális manifesztációja nem ritka. Betegünk esetében azon-ban egy igen gyakori primer tumoros betegség mellett akcidentálisan felfedezett, hazánkban egyébként is ritka tumoros betegséget találtunk. Az onkológiai kezelés mellett mind a primer betegség, mind a Kaposi-sarcoma tekintetében, a képalkotó vizsgálatok tanúsága szerint, teljes regressziót értünk el.

A DIAGNOSZTIKUS (RADIÁLIS) ÉS INVAZÍV (LINEÁRIS) ENDOSZONOGRÁFIA (EUH) HELYE A DIAGNOSZTIKÁBAN

Takács R., Erőss B., Hamvas J.

Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórháza, I. Belgyógyászat, Gasztroenterológia, Budapest

Bevezetés: Az endoszonográfia használata a gasztrointesztinális traktusban lehetővé teszi a felső és alsó táp-csatorna egyidejű endoszkópos és ultrahangos ábrázolását. Specificitása 98%, szenzitivitása 93%. A radiális (diagnosztikus) eszközzel történő vizsgálat lehetővé teszi a mucosa, submucosa, mélyebb parenchymás szöve-tek, cysták érhalózat, keringés, áramlási viszonyok vizualizálását. Értékét tovább növeli a lineáris (invazív) endo-szkóp, mellyel a submucosális és mélyebb szövetekből, szervekből célzott mintavételre (FNAB) van lehetőség. Az EUS-vizsgálat ma már a pancreasfolyamatok differenciáldiagnosztikájában a gold standardot jelenti.

Betegek és módszerek: 2007 júliusa óta összesen 253 EUS-vizsgálatot végeztünk el. A 171 diagnosztikus vizsgá-latból 159 esetben a felső 12 esetben az alsó tápcsatorna vizsgálatát történt. Ambulanciánkra az érkező betegek beutalási indikációi: polypusok és tumorok mélységi terjedése, submucosus és extralumináris képletek azonosí-tása, lymphoma kezelés előtti és utáni staging-je, pancreas térfoglaló folyamatok, cysták, CCP vizsgálata, sub-mucosus érképletek vizsgálata, kóros CT-leletek. 82 betegnél invazív beavatkozást (FNAB) is végeztünk. A cél-zott mintavételt a submucosus és extralumináris képlet tisztázatlan dignitása, pancreas-inhomogenitás és gócos képlet citológiai tisztázása tette szükségessé.

Összefoglalás: a diagnosztikus és invazív EUS értékes módszer a felső és alsó tápcsatorna (rectum, sigma), vala-mint a környező szervek (pancreas, hepar) és képletek (erek, nyirokcsomók, extralumináris képletek) vizsgálá-tában, a módszer értékét az aspirációval történő citopatológiai diagnosztika tovább növeli. Lehetővé válik más módszerrel nem elvégezhető, biztonságos pancreaspseudocysta-szájajztatás (benyomatot nem okozó cysták). A FNAB technika javításával, kiegészítő immunocitokémiai és szsz. molekulárgenetikai vizsgálatok elvégzésével a

citológiai diagnosztika eredményei javíthatók. Az eredményeket tovább javítaná a true-cut, ill. az EUS hengerbiopszia elvégzése, melyek a mintavételi tú nagy költsége miatt a jelen finanszírozási rendszerben nem elérhetők.

PSC ÉS COLITIS ULCEROSA, ILLETVE M. CROHN EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA – KÉT TANULSÁGOS ESET ISMERTETÉSE

Tarpay Á., Burai M., Pap Á.

Országos Onkológiai Intézet, Gasztroenterológia-Endoszkópia, Budapest

Bevezetés: A gyulladós bélbetegségek incidenciája napjainkban is növekvő tendenciát mutat. A primer szklerotizáló cholangitis és colitis ulcerosa 29–81%-ban együttesen fordul elő. Ugyanez Crohn-betegség esetén mindössze 2,4–13,2%. Colitis ulcerosa esetében a kolorektális rák halmazati kockázata 20 év elteltével 8,3%. A daganatszűrés – különösen a kiterjedt – colitis esetén gyakran nehézségekbe ütközik, mivel az adenoma (flat adenoma), DALM nehezen különíthető el a gyulladós polypusoktól.

Esetismertetések: I. eset: E. M. 52 éves férfi beteg. 1981 óta ismert CU, 1993 óta ismert PSC. Immuran-intolerancia miatt szteroidkezelés. Jobb oldali hemicolectomia történt, mely szövettana CU talaján kialakult cc. adenomatousum invasivum colontost mutatott. ERCP, EST, több alkalommal kőextrakció. Évenként kolonoszkópia, mely során számos alkalommal polypectomia polyposis miatt. 2004 LC. Ezek többségében gyulladós, hyperplasticus polypusok, de néhány esetben adenomák. 2007 óta transzplantációs listán van a beteg. Jelenlegi terápiaja: 2-4-2 mg Metypred, 3×2 Ursofalk, 1-1-2 Pentasa, Propycil, Citrokalcium, mely mellett panaszmentes.

II. eset: F. L. 32 éves férfi beteg 2000 óta ismert Crohn-betegség és ERCP-vel igazolt PSC, mely Pentasa, Ursofalk szteroid mellett tünetmentes. 2003 phlegmono-gangraenosus appendicitis miatt műtét. Rendszeres kontroll. 2008 novemberében besárgul, majd lázas lesz. A hasi ultrahang vastag falú epehólyagot, epeúti táulatot, sludge-ot, mutatott. ERCP során EST, ballonos tágitás, kőextractió, majd 10 F biliáris és 5 F nazobiliáris drén implantáció. Szteroid-lavage-ot alkalmaztunk antibiotikumvédelem mellett, majd LC történt. A 3×2 Budenofalk, 3×3 Ursofalk, 3×1 Pentasa mellett panaszmentes a beteg.

Dilemmák: Az I. esetben felvetődik, hogy helyes sebészi döntés volt-e a totális colectomia helyett a hemicolectomia. Colitis ulcerosa mellett kialakuló polyposis rendszeres gondozása szükséges, melyet gyakorlott endoszkóposnak kell végezni, mivel a hyperplasticus polipok és adenomák elkülönítése igen nehéz feladat. A májtranszplantáció után a rejekció elleni kezelés megnövelheti a polypusok malignus konverziójának a veszélyét. Az endoszkópokhoz elérhető képfeldolgozó rendszerek nagy segítséget nyújthatnak a cancerosus és praecancerosus folyamatok felismerésében. Bár a CD és PSC együttes előfordulása ritkább, mint a colitis ulcerosa esetében, kóros májértékek esetén gondolni kell a kórképre.

AZ ENDOSZONOGRÁFIA SZEREPE A GIST DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

Tatai O., Takács R., Erőss B., Hamvas J.

Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórháza, I. Belgyógyászat, Gasztroenterológia, Budapest

Bevezetés: Gasztrointesztinális traktus bármely szakaszán kialakulhat GIST, a Cajal-sejttel közös ősejtből. Sporadikusan keletkezik, valamely szomatikus mutáció(k) alapján. Leggyakoribb mutáció a C-kit gént érinti, mely terméke egy transzmembrán receptor-tirozinkináz molekula. GIST tumorok 92%-ában van jelen a KIT fehérjét aktiváló C-kit mutáció. A betegek hasi fájdalommal, vérzéssel, lokalizációtól függően dysphagiával, székelési panasszal jelentkezhettek, de az esetek nagy részében tünetmentes. Az összes gasztrointesztinális daganat 0,2–1%-át teszik ki. A gastrointestinumban leggyakrabban a gyomorban, vékonybélben, vastagbélben fordulnak elő, ritkábban extragastrointesztinálisan jelentkeznek. Submucosus elhelyezkedésük miatt komoly diagnosztikai problémát jelentenek.

Betegek és módszerek: Osztályunkon 2007 júliusa óta végzünk diagnosztikus és invazív endoszonográfiát (EUH), amely a GIST diagnosztikáját megkönnyíti. Saját és társintézmények kérésére azóta 49 betegnél végez-

tünk submucosus képlet beutaló iránydiagnózis alapján diagnosztikus endoszonográfiás vizsgálatot. Amennyiben a submucosus képlet igazolódott, a beteget invazív vizsgálatra visszarendeltük. Eddig az invazív endoszonográfiára (FNAB) összesen 25 betegnél került sor radiális EUH-t követően, vagy első vizsgálatként. Az elvégzett vizsgálatokból 7 esetben vetett fel az FNAB GIST-t, ebből 2 esetben a molakuláris genetikai vizsgálat egyértelműen igazolta a GIST jelenlétét, 2 betegnél a már kifehélyesedett elváltozás felszíni hisztológiája adta a diagnózist. Három betegnél a vizsgálat időpontjában még nem volt lehetőségünk molekuláris genetikai vizsgálat elvégzésére.

Összefoglalás: Submucosus képletek esetén a radiális EUH-vizsgálat és a lineáris EUH-vizsgálattal elvégezhető FNAB és a differenciáldiagnosztikában nélkülözhetetlen. A módszer értékét a kiegészítő immuncitokémiai és molekuláris genetikai vizsgálat komplettálja, megalapozza a műtéti indikáció felállítását.

POSZTPRANDIÁLIS HASFÁJÁS MINT DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKAI PROBLÉMA

Tolmácsi B.,⁽¹⁾ Szamosi T.,⁽¹⁾ Kardos K.,⁽²⁾ Szentpétery L.,⁽²⁾ Dzsini Cs.,⁽³⁾ Banai J.⁽¹⁾

Állami Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai,⁽¹⁾ Radiológiai,⁽²⁾ Érbézészeti⁽³⁾ Osztály, Budapest

A 40 éves, dohányos beteget 9 hónapja fennálló étkezés után kialakuló görcsös hasi fájdalom, fogyás miatt vettük fel osztályunkra. Színes anamnézisében többek között morbus Scheuermann, recidiváló pyelonephritis, szuicid kísérlet, depresszió, epilepsia szerepelt.

Hasi panaszai miatt korábban végzett kolonoszkópia, gasztroszkópia kórosat nem mutatott. H₂-kilégzés laktózzal, szöveti transzglutamináz elleni AT (ELISA) negatív lett (IgG és IgA is). CT-enterográfia a vékonybeleben organikus eltérést nem igazolt. Panaszai hátterében ultrahangdiagnosztika alapján kalcifikáló krónikus pancreatitis, wirsungolithiasis gyanúja merült fel. Felvételi statusában többek között a has bal oldala felett, az aorta és a bal oldali arteria iliaca communis felett hangos szisztolés zöreje, bal oldali carotiszöreje volt észlelhető.

Ismételt hasi ultrahanglelete szerint a pancreas test-farok határán a kontúr egyenetlen volt, valamint itt egy kb. 9×15 mm -es echoszegényebb terület is sejthető volt. Arteriá renalis Doppler jelentős renális áramlási zavart nem igazolt. Hasi görcei hátterében a panaszok jellege, a fizikális vizsgálat során hallható artériás zörejek és az ismert nikotinabúzus alapján hasi angina lehetősége vetődött fel. Hasi angio-CT-vizsgálat a truncus coeliacus és a mesenterica superior szignifikáns szűkületét, a hasi artériák fejlődési rendellenességét, a jobb májlebeny ellátási zavarát és szekunder károsodását igazolta. A pancreas normális szélességű, állománya minden fázisban homogén volt, az állományon belül kóros, körülírt elváltozás gyanúja nem igazolódott. A fent leírt elváltozásokat digitális szubsztrakciós angiográfia is megerősítette. Interdiszciplinális konzílium (invazív radiológus-érsebész) opus mellett döntött. A betegnél aorto-mesenterica superior VSM reversed bypass műtét történt.

A műtétet követően négy hónappal a beteg panaszmentes. A beteg esete kapcsán a posztprandiális hasi fájdalmak differenciáldiagnosztikáját is áttekintjük.

„ROSSZKOR ROSSZ HELYEN” – DUODENÁLIS OBSTRUKCIÓT OKOZÓ ÓRIÁS EPEHÓLYAGKŐ

Tóth G.T.,⁽¹⁾ Eigner O.,⁽¹⁾ Sovány I.,⁽¹⁾ Kiss S.⁽²⁾

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház, I. Bel- és Gasztroenterológia,⁽¹⁾ Sebészeti Osztály,⁽²⁾ Budapest

Bevezetés: A GI traktus elzáródásával járó epekő-ileus a cholelithiasis ritka szövődménye. Az idősebb korosztályra jellemző, ahol a társbetegségek jelentősen emelik a morbiditást és mortalitást. A „Rigler-trias” (1941): bélelzáródás, pneumobilia és kóros elhelyezkedésű epekő – az esetek csak kb. felében észlelhető. Ha az epehólyag vagy az epevezeték falát erodálva az epekő a GI traktusba diszlokálódik, teljes vagy részleges vékonybél-elzáródást okozhat. Tüneteket általában a 2,5 cm-nél nagyobb kövek okoznak. Az obstrukció leggyakoribb helye a duodenum (Bouveret-szindróma). Ezen betegeknek csak 35–72%-ában ismert korábbi epebetegség. A natív hasi rtg. alapján hamar felismerhető a vékonybél-ileus, azonban az etiológia gyakran kérdéses. Emiatt a korai képkalkotó diagnosztika központi jelentőségű a betegség felismerésében.

Esetismertetés: A 84 éves férfi 2008 decemberében osztályos felvételre kerül egy hete fokozódó hasi fájdalom, hányás, subileusos tünetek miatt. Anamnézisében kardiális decompensatio, dilatatív cardiomyopathia, krónikus pitvarfibrilláció, st.p. implant DDDR PM, PM-dependencia, krónikus renális insuff., egy éve visszatérő cholecystitis, cholangitises shubok szerepelnek. (Ezeket antibiotikummal, konzervatívan kezelték. Cholecystát kitöltő 65 mm-es képlet ismert. Alapbetegségei miatt a cholecystectomyba nem egyezett bele.) Felvételkor: UH – hepatomegalia, cholecystát egy 50 mm-es és több apró echodens képlet tölti ki, körülötte fluidum, d. choledochus norm. tág, pancreas norm. Rtg – perforáció nincs, belek gáztalanok, gyomor ectasiás, kismedencébe lóg, benne sok szekrénum. Rtg 24 óra múlva: a kontrasztanyag fele még a gyomorban van. Gasztroszkópia – LA-C GERD, hiatus hernia, erozív pangaszcitis, ectasiás gyomor ételmaradékkal, deformált pylorus, a bulbust zöldes-fekete, kemény, 5 cm-es képlet tölti ki. Endoszkóposan nem eltávolítható. Másnap opus – gastroduodenotomia, kőextrakció: lúdtojásnyi, kevert kő. Eredete: cholecysto-duodenalis fistula. Műtét után 10 napig ITO-n kezelték agyi keringési zavar, légzési és keringési elégtelenség, veseelégtelenség és paralyticus ileus miatt.

Összefoglalás: Az epekövesség okozta mechanikus ileus ritka, de fontos szövődménye az epeköbetegségnek, mely részleges vagy teljes elzáródással és akut hasi katasztrófával jár idősebb, polimorbid betegeken. A korai diagnózis alapvető a további szövődmények elkerülése miatt.

CROHN VAGY NEM CROHN? EZ ITT A KÉRDÉS...

Veres G., Pintér P., Verebély T., Dezsőfi A., Arató A.

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekklinika, Budapest

Bevezetés: A Crohn-betegség megjelenési formáját tekintve „ezerarcú” kórkép, sokféle tünettől jelentkezhet, ezért számos esetben nehéz a diagnózis. Két olyan esetet ismertetek, ahol az először Crohn-betegségnek gondolt és kezelt kórképről a későbbiekben kiderült, másról van szó.

1. eset: 17 éves fiú, akit hasfájás, hasmenés, láz, magas CRP (153 mg/l), gyorsult süllyedés, anaemia, trombocytosis, leukocytosis, balra tolt vérkép és jelentős fogyás (6 hónap alatt 17 kg) miatt egy másik intézményben részletesen kivizsgálták. Itt infekciót, autoimmun kórképet, hematológiai betegséget nem igazoltak, és Crohn-betegség gyanújával küldték. Özofago-gasztroduodenoszkópia (OGD) és kolonoszkópia történt, makroszkóposan a terminális ileumban felszínes fekélyek és a duodenumban ulceratív eltérések ábrázolódtak, ami Crohn-betegségnek megfelelő lehetett. Sztteroidterápia indult, klinikailag javult. Hat hét múlva ismét láz, köhögés lépett fel, a nyak alsó részén megnagyobbodott nyirokcsomók voltak tapinthatók. Az ebből vett biopszia elemzése vezetett el a helyes diagnózishoz.

2. eset: Hétéves lánynál súlyos fokú vashiányos anaemiát (Fe: 1,8 μ mol/l, Htk: 14%) és krónikus mikroszkopikus bélvérzést kórisméztek egy másik intézetben. Ott hasi UH-vizsgálat, szcintigráfia, OGD, kolonoszkópia (szövettan: aspecifikus krónikus colitis) alapján Crohn-betegséget kórisméztek, és szteroidterápiát indítottak. Mivel krónikus anaemiája és okkult vérzése nem javult (rendszeres transzfúziók), más kórképet kerestünk: ismételt OGD és kolonoszkópia, kapszulás endoszkópia, hasi angio-CT és diagnosztikus laparoszkópia történt. Ezek egyike sem vezetett el a helyes diagnózishoz, bár a Crohn-betegséget egyértelműen elvetettük. Másfél évvel az első tünetek jelentkezése után laparotomiát végeztünk, ami elvezetett a helyes diagnózishoz.

Konklúzió: A Crohn-betegség helyes kórismezéséhez – mivel nincs egyetlen specifikus jele – nélkülözhetetlen a részletes anamnézis, az alapos fizikális vizsgálat, a labor diagnosztika, a terminális ileumot is magában foglaló kolonoszkópia és felső endoszkópia elvégzése, valamint a korrekt szövettani vizsgálat. A patológus kollégával történő konzultáció, részletes makroszkópos kép leírása segíthet adott esetben a negatív lelet véleményezésében. Még korrekt kórismezés esetén sem lehetünk biztosak a Crohn-betegség diagnózisában.

TÖBBSZÖRÖS COLON-NEOPLASIA POLIMORBID BETEGBEN

Visnyei Zs., Szamosi T., Lestár B., Czeglédi Zs., Tolmácsi B., Zsigmond F., Banai J.

Állami Egészségügyi Központ, Gasztroenterológia Osztály, Budapest

Egy 81 éves, ismerten idült ischaemiás szívbetegségben, hypertóniában, mitrális és trikuszipidális insuffitentiában és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő nőbeteg esetéről számolunk be, akit székelési habitusváltozás

kivizsgálása céljából vettünk fel osztályunkra. Ambulans hasi- és kismedencei CT térfoglaló folyamat gyanúját vetette fel a rectum-sigma átmenetben és a sigmabél középső harmadában. Kolonoszkópiát terveztünk, de felvétele napján mellkasi panaszai jelentkeztek, melyek háttérében akut coronaria szindróma igazolódott, ezért a Semmelweis Egyetem Ér- és Szívsebészeti Klinikájára helyeztük, ahol koronarográfia történt, mely során szignifikáns LM stenosis, a LAD kp. harmadában durva kontúregyenetlenséget okozó plakkot, az innen eredő diagonális ág eredést követő kritikus stenosisát igazolta, utóbbi elváltozást ballonosan megtágították. Kombinált thrombocytaaggregáció-gátló kezelés bevezetése után a beteget osztályunkra visszahelyezték. A tervezett kolonoszkópiát elvégeztük, mely az anusnyílás felett közvetlenül két kisebb polypust, a rectum-sigma átmenetben a lumen kb. harmadára terjedő térfoglalást, a sigmabélben pedig a lument szűkítő, makroszkóposan malignusnak imponáló terimét igazolt, utóbbin az endoszkóp nem volt átvezethető. Több alkalommal vettünk biopsziás mintákat az elváltozásokból, melyek malignitást csak a szűkítő folyamat esetében vetettek fel. Folyékony-pépes étrend mellett hasi diszkomfortja megszűnt. Sebészeti és kardiológiai konzíliumot követően a coronariatágítása után 4 héttel a Plavixot elhagytuk, helyette terápiás dózisu kis molekulású heparin kezelést kezdtünk, majd a rectum-sigma átmenetből és az anusnyílás környezetéből a polipokat eltávolítottuk. A vett minták kórszövettani vizsgálata malignitást nem igazolt. A szűkítő sigma-neoplasia műtéti eltávolítása céljából kórházunk Általános Sebészeti Osztályára helyeztük a beteget. Az eset kapcsán áttekintjük az osztályunkon colon-malformatio miatt ellátott polimorbid betegek ellátási algoritmusát, és annak alkalmazása eredményeit.

EPEKŐ HELYETT RABLÓHÚS MINT FŐBŰNÖS

Völgyi Z., Szenes M., Fischer T., Gasztonyi B.

Zala Megyei Kórház, Gasztroenterológia, Zalaegerszeg

A 66 éves nőbeteg hónapok óta fennálló jobb bordaív alatti görcsöket követő láz miatt került felvételre. A vizsgálatok és klinikum alapján cholangitis gyanúja miatt ERC-t végeztünk. Ennek során meglepő leletként fogvájó okozta duodenális perforációt találtunk. A fogvájó endoszkópos eltávolítása után, szoros obszerváció mellett, sebészeti konzíliummal egyetértésben konzervatív kezelést folytattunk. Ezt követően a beteg panaszmentessé vált, és a kontrollvizsgálat során sem észleltünk szövődményre utaló jelet.

Az éles idegentestek lenyelése okozta gasztrointesztinális perforáció az összes perforáció közel 1%-át, a fogvájó okozta sérülés mindössze 0,1%-át teszi ki. A hosszú és két oldalán is hegyes fogvájó lenyelése mintegy 30%-ban okoz perforációt. A fogvájó lenyelésére egyébként általában nem is emlékező betegek az esetek jelentős részében (70%) hasi fájdalmat panasznak, kisebb hányaduknál (7%) gasztrointesztinális vérzés tünetei lépnek fel. Esetenként akut has képében jelentkezik a kórkép, máskor a későbbi komplikációk hívhatják fel rá a figyelmet. A fogvájó bélfalon keresztüli migrációja változatos szervi manifesztációkban is megnyilvánulhat (pl. pleura, ureter, húgyhólyag, aorta, vena cava inferior). Lokalizációjából adódóan eltérő diagnosztikus lehetőségeink vannak; amennyiben a felső gasztrointesztinális traktusban vagy a colonban akad el, akkor endoszkópia, egyéb esetekben hasi szonográfia, natív hasi rgt, komputertomográfia vagy laparasztopia a megfelelő diagnosztikus modalitás. Kezelése elsősorban sebészi, de bizonyos esetekben – mint esetünk is példázza – konzervatív kezelés is elegendő lehet.

NÉVMUTATÓ

Arató A.	324	Hiesmayr M.	312	Pordány B.	316
Bajor J.	319	Hódi Z.	315	Pozsár J.	320
Bali O.	306	Hollósi M.	303	Rác B.	317
Banai J.	303, 318, 323, 324	Horváth Gy.	304	Rédei Cs.	317
Baranyai Zs.	304	Horváth I.	317	Regöly-Mérei J.	316
Benkő T.	309	Horváth M.	309	Róka R.	303
Beró T.	319	H-Sandil A.	320	Rosztóczy A.	303, 315
Bikhazi Z.	302	Hubina E.	311	ifj. Rumi Gy.	308
Bodoky Gy.	316	Hunyady B.	304	Rusznay K.	318
Bonyárné K.	312	Ilyés S.	302, 317	Ruzsa Z.	303
Bordás L.	302	Inczei O.	309	Sarlós P.	318
Bor L.	316	Iványi A.	303	Schäfer E.	318
Bozalyi I.	303	Izbéki F.	303, 315	Schindler K.	312
Bozó J.	305	Jakab F.	304	Schönfeld J.	308
Burai M.	322	Kanyó B.	310	Schuller J.	320
Bursics A.	318	Kardos K.	318, 323	Schumacher E.	305
Czeglédi Zs.	303, 324	Király Á.	318	Séllei A.	302
Czepán M.	303	Kiss G.	318	Simon K.	317
Czimmer J.	305, 306, 308	Kiss S.	323	Simon Sz.	319
Csajbók É.	305	Kocsis B.	318	Sipka R.	315
Csécs-Varga B.	304	Korom T.	311	Sovány I.	323
Cseke L.	308	Kovács G.L.	311	Szabolcs A.	314, 319
Csizmadia Cs.	318	Kovács L.	305, 311	Szalai L.	317
Csordás J.	306	Lakatos G.	313	Szamosi T.	303, 323, 324
Dede K.	304	Lelovics Zs.	312, 313	Szenes M.	306, 325
Dezsőfi A.	315, 324	Lestár B.	324	Szentpétery L.	323
Dinnyés M.	320	Lippai D.	313	Szepes Z.	305, 309
Doros A.	318	Lohinszky J.	320	Szigeti N.	313
Dömötör A.	305, 306, 308	Lomb Z.	319	Szombati A.	320
Dzsinich Cs.	323	Lőrinczy K.	313	Szőnyi L.	315
Eigner O.	323	Maléth J.J.	314	Szőnyi M.	320
Eröss B.	310, 321, 322	Máté M.	317	Szunyogh I.	320
Eszes N.	317	Mersich T.	304	Takács R.	307, 321, 322
Farkas K.	305, 309	Mester L.	319	Takács T.	314, 319
Fehér A.	305, 306, 308	Miheller P.	313	Tarpay Á.	322
Fekete K.	313	Molnár T.	305, 309	Tatai O.	322
Fenyvesi A.	309	Moró Zs.	308	Tátrai L.	313
Figler M.	312, 313	Morvay Z.	311	Tolmácsi B.	303, 323, 324
Fischer T.	306, 325	Mouhieddine M.	312	Topa L.	317, 320
Földházi K.	307	Nagy E.	306	Tóth G.T.	323
Gasztonyi B.	306, 325	Nagy F.	305	Tóth L.	304
Gecse K.	303, 315	Nagy I.	311	Vadászi K.	303
Gódi Sz.	305	Nagy L.	318	Vajda K.	308
Góth M.	311	Nemesánszky E.	310	Varga P.	302
Görömbey Z.	311	Novák J.	302, 317	Verebély T.	324
Graffits É.	304	Ollé G.	315	Veres G.	324
Gyökeres T.	318	Ondrik Z.	314	Vincze Á.	305, 308
Győri A.	308	Ózse J.	315	Viski A.	304
Habon T.	306	Palkó A.	302	Visnyei Zs.	318, 324
Hágendorn R.	305, 306, 308	Pálvölgyi A.	311	Völgyi Z.	306, 325
Hajnal P.	317	Pap Á.	322	Wittmann T.	303, 305, 309, 314, 315, 319
Hamvas J.	307, 310, 321, 322	Papp M.	315	Zsigmond F.	303, 324
Harang G.	308	Pintér P.	324		
Hartmann E.	312	Poczik S.	302		
Hegedűs I.	308	Pokorny Gy.	319		

A DÉL-MAGYARORSZÁGI BELGYÓGYÁSZ DECENTRUM ELSŐ 40 ÉVE (1969–2009)

2009. április 24-25-én rendeztük Békéscsabán Decentrumunk 40-ik vándorgyűlését, és ezzel működésünk első 4 évtizedét befejeztük. Az évenként rendezett találkozónk kétharmadáról 2000-ben már beszámoltam a Magyar Belorvosi Archivum hasábjain (53, 347-352, 2000). Az ötödik évtized küszöbén azt a feladatot vállaltam magamra, hogy előbb sorra veszem az utolsó 9 vándorgyűlés kronológiai adatait (részleteiben a 2006. évi orosházi találkozó kivételével valamennyiről megírtam a részletes ismertetéseket ugyancsak ebben a folyóiratban), majd beszámolok az eddig legutoljára, Békéscsabán rendezett vándorgyűlésről részletesen is. Így az eltelt 40 évről egységes szemlélet alakulhat ki, hiszen valamennyinek ugyanaz volt személyemben a krónikása, immár feltehetően utoljára.

A beszámolókhöz rendelkezésre állnak a vándorgyűlések részletes programfüzetei is, utóbb pedig ugyanezek már a Magyar Belorvosi Archivum supplementumaiként.

2002. április 26-27-én zajlott le Kiskunhalason a 31-ik vándorgyűlés *Kindl Imre főorvos* rendezésében és az akkor még a város tulajdonát képező Semmelweis Kórház II. Belosztályának szervezésében a Csipkeházban. Az első referátum kardiológiai vonatkozású volt, *Csanády Miklós professzor* tartotta „A kardiológiai diagnosztika fejlődése az utóbbi 20 évben” címmel, ebben zömmel az echokardiográfia fejlődéséről volt szó. A második referátum a hypertonia kezeléséről szólt az ezredfordulón, előadója *Dudás Mihály főorvos* volt Gyuláról. A hepatológia témaköréből hangzott el az újabb eredményekről *Nemesánszky Elemér professzor* referátuma (zömmel terápia vonatkozásokról). A referátumokhoz 30 előadás csatlakozott, köztük 5 a varia-rovatból is. A jól sikerült rendezvény értékét emelte a 100 éves halasi világhírű iparág, a csipkevarrás termékeinek bemutatója. A kongresszusi beszámoló részletesen 2001-ben jelent meg (Magy. Belorv. Arch., 54, 98, 2001).

A 33-ik vándorgyűlést Szolnokon rendezte *Ujj György főorvos* 2002-ben, a részletes beszámoló ugyancsak a Magy. Belorv. Arch.-ban (55, 110, 2002) található. Korábban éppen 10 éve volt Szolnokon közösen rendezett vándorgyűlés az északkelet-magyarországi belgyógyász szakcsoporttal. Ezen a vándorgyűlésen hangzott el *Udvardy Miklós professzor* referátuma „Thromboemboliás betegségek diagnosztikája és terápiaja” címmel. Ez és a csatlakozó előadások is a kis molekulatömegű heparin terápia előnyeit emelték ki. *Högye Márta professzor* kerekasztal-konferenciát vezetett ezután hat szegedi munkatárs bevonásával a sürgősségi betegellátást igénylő különböző belgyó-

gyászati körképekről. A vándorgyűlés második napját diabetológiai és endokrinológiai előadások vezették be, majd a keringési szervek különböző betegség-megnyilvánulásairól volt szó az ún. varia-típusú előadások előtt. Előbbiekből kiemelkedett az egyik szegedi munkacsoport előadása, amelyik a rostrális ventrolaterális medulla microvascularis decompressiójáról („essentialis” hypertonia idegsebészeti megoldása 8 betegen) szólt.

2003. április 24-25-én Baján a városi kórház II. Belgyógyászatának vezetője, a rendezésekben már igen rutinos *Nyirati Gábor főorvos* szervezte meg és bonyolította le a 34-ik vándorgyűlést. A kongresszusi beszámoló a Magy. Belorv. Arch.-ban ugyancsak 2003-ban jelent meg (56, 102, 2003). A programban két fő téma szerepelt. Az első referátum volt, és „Pitvarfibrilláció 2003” címmel *Zámolyi Károly főorvos* tartotta, s ebben az antikoaguláns terápia csaknem életkori korlátlanágáról és a vérzéses mellékhatások ugyan nem elhanyagolható, de nem is elijesztő szerepéről beszélt. Második fő témaként klinikopatológiai kerekasztal-konferencia hangzott el *Iványi Béla professzor* vezetésével négy szegedi munkatárs bevonásával (a klinikumban gyakran előforduló, de élőben nem mindig felismert körképekről). Az ún. varia-előadások mellett még 15 diabeteses témájú előadás is elhangzott (ez nem túlzottan meglepő *Nyirati főorvos* számos, egyéb diabetológiai vonatkozású rendezvényét figyelembe véve). Az összesen 57 bejelentett (!) előadásból (8 percesek) mindössze 3 maradt el, a 114 regisztrált résztvevőből 50–80 fő mindig jelen volt hallgatóként, a bajai halászlével bevezetett vacsorán pedig csaknem mindenki.

A 35-ik vándorgyűlés házigazdája Szegeden 2004. április 29–30-a között *Kiss József* és *Piros Györgyi főorvos* volt. A viszonylag kisszámú hallgatóság (40–60 fő naponként) első napon a kolorektális tumorok diagnosztikájáról (moderátor *Lonovics János professzor* 3 szegedi munkatárssal) és terápiáról (moderátor *Nagy Ferenc*, Szeged, I. Belklinika és ugyancsak 3 szegedi munkatárs) hallhatott naprakész adatokat. De ugyanez volt elmondható az első nap többi, hasonlóan tápcsatornai betegségekkel foglalkozó előadásaira. Az ún. varia-témákban zömmel Békés megyei előadók tűntek ki. A második napon az akut coronaria szindróma és a szívelégtelenség modern kezelése került sorra. Az első témát *Ungi Imre docens*, a másodikat *Högye Márta professzor* referálta személyes tapasztalatokra is támaszkodva. Itt hangzottak el a környező megyék képviselőinek őszinte hangú, nehézségekre rávilágító (gyors terápia ellátás, betegszállítá-

si nehézségek távolságok miatt) előadásai is. Ezen a napon került sor egy Roche-szimpoziumra is, ezen az előadók a szélesebb hatású (alfa-blokkoló is) Carvedilol kedvező hatásait ismertették a kardiocerebrovaszkuláris betegségek kezelésében.

Az előző vándorgyűlésektől eltérő és csekélyebb létszámú hallgatóság legfeljebb a sűrűbbé vált más kongresszusi rendezvényekkel indokolható, de ez éppen az egyetemi központú Szeged esetében nehezen volt elfogadható. Az egyébként jól szervezett vándorgyűlés részletes beszámolója az előzőkhöz hasonlóan a Magyar Belorv. Arch.-ban jelent meg (57, 102, 2004).

15 év után ismét Kalocsa adott helyt a Decentrum 36-ik vándorgyűlésének 2005. április 29-30-án. A felújított kalocsai kórház belgyógyászati osztályának munkaközössége *Lehoczy László főorvos* vezetésével rendezte meg 44 előadással (10 varia és 7 diabetológiai vonatkozású előadást párhuzamosan kellett lebonyolítani) a 3 fő témájú találkozót. A látogatottság ellen ez alkalommal nem lehetett kifogást emelni, a diabetes mellitus témakör 20 előadását legalább százan hallgatták. Ezt a programot *Gyimesi András főorvos* fogta össze *Högye Márta professzor* és a szekszárdi *Sudár Zsolt* segítségével. A Decentrum mind a 4 megyéje kivette részét a zömmel 2-es típusú diabetesesek problémáinak megvitatásából. A témát a kétfázisú aszpartinulinanalóg (NovoMix 30) ismertetése zárta. Még az első napon került sor a második fő téma, az immunológia, ezen belül az autoimmun betegségek tárgyalására. A referens *Szegedi Gyula akadémikus* volt Debrecenből (ő említette, hogy hazánkban kb. 1/2 millió autoimmun betegségben szenvedő – mintegy 80 fajta – beteg él). Referátumához csatlakozott *Soltész Pál* előadása (Debrecen) az antifoszfolipid-szindrómáról és még 4 előadás a Decentrum megyéiből. A cerebrovaszkuláris betegségekről szóló témakörre kerekasztal-konferencia formájában került sor *Csonnai Márta* főorvos (Kecskemét) irányításával és az ország különböző részeiből (sőt Németországból *Böhm Józseffel*) 7 előadóval. Ezt az örökzöld témát 1990-ben ugyanitt *Bodosi Mihály professzorral* ugyancsak megvittattuk. A 3 témakör látogatottságához az is hozzájárulhatott, hogy az előadásokat továbbképző és kreditpont-szerző minősítésűeknek fogadták el. A részletes beszámoló adatai: Magyar Belorv. Arch., 58, 80, 2005.

Nem a szokásos áprilisi végi időpontban, hanem betegség miatt félév csúszással, 2006. november 3-4-én került lebonyolításra Orosházán a 37-ik vándorgyűlés (a város központjában lévő Petőfi Művelődési Központban). *Hudák János főorvos* mellett *Lakatos Ferenc* kardiológus főorvos volt a segítőtárs. Orosháza 3 alkalommal volt vendéglátó (1972, 1994 és 2006). A két előző gyűlésen *Kelemen Endre professzor* (a krónikás egykori klinikai főnöke) tartotta a hematológiai referátumokat, ezen a vándorgyűlésen az ő emlékére hangzottak el a hematológia aktuális kérdéseiről az előadások. A levezető *Varga Gyula professzor* (Szegedről) mellett *Borbényi Zita professzor*, *Boda Zoltán*

professzor és *Piukovics Klára* voltak az előadók (az előadások többségükben kitértek az összejtűtetések egyre nagyobb jelentőségére).

Az első nap délutánján a plenáris ülés és a csatlakozó előadások is a szívéletelenség aktuális kérdéseivel foglalkoztak. Előbbi moderátora *Forster Tamás professzor* volt, előadótársai *Édes István* és *Högye Márta professzorok*, valamint *Lakatos Ferenc* és *Márk László főorvosok*. A csatlakozó előadások zömmel kardiális diagnosztikai jellegűek voltak, főleg gyulai és orosházi szereplőkkel. Másnap 6 gasztroenterológiai témájú előadás (endoszkópos vizsgálatok, kazuistikák) vezette be a programot, majd ugyancsak 6 varia-típusú előadás (inzulinkezelés, gyógyszer-melékhatások, leptospirosis-esetek, omega-3 zsírsavak preventív szerepe) zárta be a vándorgyűlést. Az előadók között csak Békés és Csongrád megyeiek szerepeltek. Annak ellenére, hogy a látogatók száma egyik nap sem emelkedett 50 fölé, a résztvevők élénk vitakéddvel bizonyították, hogy a témák érdekelték őket. A kevesebb hallgatói létszám feltehetően nemcsak az előzőekben már említett megszorított szakmai rendezvényekkel magyarázható, hanem azzal is, hogy az egészségügyben tapasztalt számos (többször meggondolatlan) szervezés, végrehajtási utasítások, rendeletek nincsenek összhangban az elvárt munka feltételeivel, és így gyakran időhiány is gátolja az orvosokat abban, hogy ezeken – az egyébként többségükben nívós és továbbképző jellegű – összejöveteleken részt vegyenek. Mégis elmondható, hogy az orosházi vándorgyűlés szervezetsége, lebonyolítása megfelelő volt, s ebben nemcsak a szervezőgárdának, hanem a fő támogató Richter Gyógyszergyár mellett a másik 17 gyógyszergyárnak és kiállítóknak is szerepük volt. Részletes beszámoló az orosházi vándorgyűlésről nem készült.

A következő, 38-ik vándorgyűlés helyéül Hódmezővásárhelyt és idejére 2008. április 27–28-at rögzítette a vezetőség. Házigazda *Pálinkás Attila főorvos*. Ennek a vándorgyűlésnek is módosítani kellett az időpontját két héttel előbbre az eredetileg tervezettnél, mert számos egyéb rendezvény „tolakodott be” a megszokott áprilisi végi hétvégére. Így április 12–13-án tartották a városban immár harmadik rendezvényt (1975 és 1995 után). Az előjelek nem voltak rosszak, *Pálinkás Attila főorvos* személyében új, agilis szervező irányította a vándorgyűlést, mégpedig az előzőktől eltérő módon. A megszokott témakörök megvitatásától (kardiológiai diagnosztika, gasztroenterológia aktuális kérdései) ugyan nem volt eltérés, de a két témakört lebontva 10, illetve 8 felkért referens ismertette 20 perces előadásokban (zömmel a szegedi két belgyógyászati klinikáról), s hozzájuk társultak a rövidebb (10 perces) előadások, szám szerint összesen 32. Ezek részben az említett két fő témához, részben az ún. varia-témákhoz (nefrológia, endokrinológia, hematológia, diabetológia) csatlakoztak. A referátumok és a kisebb előadások szerzői ügyeltek

arra, hogy a hallgató megkapjon minden újat diagnosztikus és terápiás téren is, annak ellenére, hogy a vándorgyűlésre az átalakuló és nem kiforrott egészségügyi reform időszakában (tele ellentmondásokkal) került sor. A 18 kiállító is segítette a zavartalan lebonyolítást a patinás Fekete Sas átalakított rendezvényházában. A hallgatóság létszáma nem haladta meg egy-egy alkalommal az 50–60 főt. Összességében és a lebonyolítás újszerűségében pedig a vándorgyűlés ez alkalommal is magas színvonalú, tartalmas és továbbképzésre mindenképpen megfelelő volt.

A szokásos és részletes kongresszusi beszámoló az eddigiekhez hasonlóan ugyancsak a Magyar. Belorv. Arch.-ban jelent meg (60, 473, 2007).

A 39-ik vándorgyűlést Nyúzó Bálint főorvos rendezte Kiskunfélegyházán 2008. április 25-26-án ugyancsak a patinás küllemű városháza tanácskozótermében úgy, mint elődei 1982-ben és 2000-ben. Tartottunk tőle, hogy a már ismertetett okok miatt a látogatottság most is hasonló lesz a megelőző néhány vándorgyűléshez, valamelyest azonban emelkedett a létszám, napi 70–80 főre.

A lebonyolítás hasonló volt az előző, hódmezővásárhelyihez. 12 referátum hangzott el, zömmel a már megszokott fő témakörökből, de a reumatológia, hepatológia, haematológia, diabetológia, nefrológia és a kardiovaszkuláris rehabilitáció aktuális kérdései is szerepeltek egy-egy referenssel. Az előadók részben a szegedi klinikákról (Ábrahám György, Forster Tamás, Borbényi Zita, Pokorny Gyula, Sonkodi Sándor professzorok, Ungi Imre docens, Nagy Ferenc docens, illetve a Decentrum területéről Pálinkás Attila, Novák János, Gyimesi András főorvosok) kerültek ki, egyetlen kivétel a budapesti Nemesánszky Elemér professzor volt, ő a krónikus vírushepatitisek diagnosztikus lehetőségeiről és a B és C típusú hepatitisek korszerű kezeléséről beszélt.

A társuló 28 előadás a belgyógyászat csaknem minden területét felölelte, és számosan kitértek azokra a nehézségekre is, melyek jellemzik a jelenlegi magyar egészségügyet: a legfelső vezetés rendelkezései, döntéshozatalai és a gyakorlati megvalósítás nagy különbsége. Új színfoltként hatott a vándorgyűlés két záróelőadása. Ezekben a házigazdák ismertették egyéves tapasztalataikat új rehabilitációs osztályuk (20-20 ágy kardiovaszkuláris, illetve mozgásszervi rehabilitáció céljára) működéséről. Kitértek arra is, milyen nehézségek adódnak akkor, mikor a beteg egyidejűleg szorul mozgásszervi és kardiovaszkuláris rehabilitációra is. Ez az igény eddigi működésük során több mint 60%-ban fordult elő!

A rendezők a szakmai program (összesen 40 előadás 2 nap alatt) zavartalan lebonyolítása mellett (12 támogató és kiállító cég segítségével) arra is ügyeltek, hogy a résztvevők számára a kiskunfélegyházi tartózkodás emlékezetes maradjon. A városháza szomszédságában lévő Móra Ferenc kultúrpalotában Mátyás király korát idéző reneszánsz öltözetű szereplőkkel

rendezett műsoros esttel és reneszánsz módon elkészített ételekkel ezt sikerült is megvalósítaniuk.

Részletes kongresszusi beszámoló – mint eddig mindig – a Magyar. Belorv. Arch.-ban jelent meg: 61, 410-411, 2008.

A 40-ik (jubileumi) vándorgyűlés

2009. április 24-25-én került sor Békéscsabán a vándorgyűlésre, melynek rendezője Gyimesi András főorvos volt. Tulajdonképpen ez az első önálló ilyen rendezvény Békéscsabán, mert 35, illetve 21 évvel korábban az Északkelet-magyarországi Decentrummal közös találkozó volt. 1974-ben Petrányi Gyula professzor tartott kerekasztal-megbeszélést a neoplasia belgyógyászati kezeléséről, hozzá csatlakozott Csernay László az izotópdiaosztika lehetőségeiről ugyanebben a témakörben. Winter Miklós főorvos ugyancsak kerekasztalt vezetett „örökzöld” témáról, a hypertonia aktuális kérdéseiről. 14 évvel később (1988-ban) hasonló közös 3 napos rendezésre került sor. Az egyre inkább aktuális csontvelő-átültetésről Mód Anna (Holnán Zsuzsa munkatársa) tartott referátumot. Kerekasztal-megbeszélés került ezután sorra Szegedi János nyíregyházi főorvos irányításával olyan témáról, amelyet akkoriban megvalósíthatónak gondoltunk („A belgyógyászati osztályok feladata az »Egészséget mindenkinek 2000-re« cél megvalósításában” címmel). A 3-ik fő témát a pajzsmirigybetegségek kórismézésének és gyógykezelésének aktuális kérdéseiről a két debreceni professzor: Leövey András és Balázs György beszélte meg. 99 szabad témájú előadás alkotta még a kongresszus programját, ezek két szekcióban hangzottak el, így fértek bele a 3 napos találkozóba.

A jelenlegi vándorgyűlést részben az előző évek kiforratlan egészségügyi problémái okozta nehézségek tapasztalatai, részben a jelzett elnökségi változás miatt is nagy várakozás előzte meg. Gyimesi András munkatársaival és az adminisztratív szervezőkkel (Stand-Art Ügynökség Kft. – Szeged) igyekezett a nehézségeket elhárítani (gyógyszergyári szakmai – 12, és nem szakmai – 9 támogató, új helyszín: Phaedra Közéleti Központ, honlap megjelenítése, a Magyar Belorvosi Archivum supplementumaként [62, 2-es suppl., 2009] országosan ismertté tett részleges program) és zökkenésmentessé tenni a találkozót. Több mint másfélszázan regisztráltatták magukat, s nem volt ritka a 80–100-as hallgatói létszám sem (köztük házi orvosok is). Vantara Gyula polgármester, Becsei László igazgató főorvos és Iványi János elnöki megnyitója után a szakmai program referátumokkal kezdődött. Összesen 12 referátum volt kezdetnek beiktatva, mégpedig először a kardiológia témaköréből négy. Jermendy György professzor (Budapest) a kardiovaszkuláris preventív gyógymódok késői hatásairól beszélt, utána Katona András főorvos (Gyula) a diasztolés szívelégtelenség különböző aspektusairól, majd Forster Tamás professzor a szívelégtelenség deszinkronizációs keze-

léséről, valamint *Hógye Márta* professzor a szívtranszplantáció aktuális kérdéseiről. Őket követte a bejelentett 35 előadásból 8 (nem kizárólag a kardiológiai főtémához csatlakozva). Az előadók a Decentrum minden részéből érkeztek a két szegedi Belklinika munkatársain kívül. Ez az elosztás a későbbiekben is megmaradt, így a főreferátumokhoz nemcsak azonos témájú előadások társultak. Az üléselnököknek nehezebb volt ugyan levezetniük a különféle előadásokat, de így nagyjából az azonos létszámú hallgatóság is biztosítva volt. Még az első nap délutánján került sor a gasztroenterológiai főtéma megvitatására ugyancsak 4 előadással (20 perces) Itt 4 szegedi előadó szerepelt a tápcsatorna megbetegedései diagnosztikájának, kezelésének, epidemiológiájának, patogenetikájának és az intervenció radiológia lehetőségeinek ismertetésével (*Takács Tamás, Wittmann Tibor* professzor, *Molnár Tamás* és *Nagy Endre docens* részvételével). A társuló 14 előadást érdekes és változatos kazuisztikák is színesítették – időskori elesések, vasculitisek gyulladásos bélbetegségek képében, csak szekcióval felismert daganat az anaemia hátterében, gyomortumor felismerése csak 6 hónappal az első jelentkezés után stb. Az egész vándorgyűlés folyamán feltűnt a korábbi „rutinos” előadó mellett a nagyszámú fiatal kolléga szereplése. A kongresszus második napját ugyancsak 4 referátum vezette be változatos témákkal (osteoporosis kezelésének újdonságai – *Valkusz Zsuzsanna*, Szeged, kombinációs kezelés a lipidológiában – *Márk László*, Gyula, másodlagos hipertoniák – *Abrahám György* professzor, Szeged, a myeloma multiplex új kezelési módja – *Ujj György*, Szolnok). A hozzájuk társuló 8 perces előadások (13) ugyancsak változatosak voltak (kazuisztikák, endokrinológiai témák, diabetes újabb kezelési módjai stb). Jellemző módon a kongresszus zárása előtti szekciót is mintegy 60-an hallgatták végig.

A zárszót a leköszönő (*Iványi János* főorvos) és az új elnök (*Wittmann Tibor* professzor) mondták el és jelentették, hogy a Decentrum ötödik évtizedét kezdő, 41-ik kongresszusra Kecskeméten kerül sor *Gurzó Mihály* főorvos rendezésében.

A békéscsabai vándorgyűlés keretében került sorra az említett elnökváltás is. Iványi János főorvos az 1969. szeptember 11-i orosházi alapítástól kezdve előbb a Szentesen dolgozó *Máté Konrád* főorvossal váltakozva, majd az ő halála után 25 éven át egyedül irányította a Dél-magyarországi Belgyógyász Decentrum életét. Részben erre a 40 évre, részben az utóbbi években megromlott egészségi állapotára (mozgásszervi problémák) tekintettel vetette fel Iványi főorvos az elnökváltás szükségességét. A békéscsabai főorvosi vezetőségi ülésen erre sor is került. Nevezett eddigi működését a vezetőség elfogadta, megköszönte, majd örökös elnökének választotta és emlékéremmel tüntette ki. Utódaül 2-2 éves időtartammal a két szegedi Belklinika vezetőjét (jelen esetben előbb Wittmann Tibort, majd őt váltva Forster Tamás professzorokat

választották). Segítőiknek alelnökként a 4 megyéből kiválasztott régebbi tapasztalatú főorvosokat jelöltek ugyancsak váltakozva, majd ez az elképzelés módosult olyan módon, hogy minden évben a vándorgyűlést rendező főorvos lesz a professzor-elnök segítője. Személyét a mindenkori vezetőségi üléseken jelölik majd ki.

Néhány gondolat még a Decentrum utolsó 10 évében végbement változásokról

Az eddigi dél-magyarországi vándorgyűlések többnyire teljesítették az alapító levélben foglaltakat. E szerint a Decentrum célja elsősorban a gyakorló belgyógyászok és a körzeti (házi) orvosok továbbképzésének előmozdítása (annak ellenére, hogy a továbbképzések manapság igen megszorodtak, és kötelezővé is váltak). Néhány éve már a vándorgyűléseinken való részvétel is kreditpontok megszerzésével jár. Annak idején az első nyitóértekezletünkön állásfoglalás történt abban a tekintetben is, hogy minden vándorgyűlésünkön gyakorlati jelentőségű, lehetőleg reprezentatív személyiség által tartott előadás hangozzék el főreferátumként. Így az első előadásra *Magyar Imre* professzort, a Magyar Belgyógyász Társaság akkori elnökét kértük meg, aki ezt „Immunopathologia-immunterápia a belgyógyászatban” címmel meg is tartotta Gyulán 1970. november 27-én. Azóta a belgyógyászat számos változáson ment keresztül, mint ahogyan ezt a lezajlott 40-ik vándorgyűlésen a rendező Gyimesi András is felvetette köszöntőjében. A szakterületek differenciálódása, a diagnosztika jelentős fejlődése sokakban felveti a kérdést: létezik-e egyáltalán belgyógyászat nevű diszciplína. A mindennapok, a betegágy melletti munka azonban meggyőzően bizonyítja, hogy újra és egyre inkább szükség van a részleteket szintetizálni képes, gondolkodó belgyógyászokra.

Ha az olvasó áttekinti a Dél-magyarországi Belgyógyász Decentrum eddigi 40 éves történetét az első 30 év, illetve az utolsó 10 év bontásában, akkor észreveheti azokat a változásokat is, amelyek 4 évtized alatt végbementek Decentrumunk életében (témaváltozások, bővülések, naprakész mondanivalók, aktualitások kidomborítása, de mindezek mellett a szintetizálásra való törekvés el nem mulasztása is). A krónika (aki egyben a leköszönő elnök is) úgy látja, hogy Decentrumunknak nemcsak múltja volt, hanem jelen mellett jövője is lesz, s az utódoknak erről a folytatásról nem szabad megfélemedezniük.

Dr. Iványi János

Forrásmunkák:

1. A Dél-magyarországi Belgyógyász Decentrum első 30 éve. *Magy Belorv Arch*, 2000; 53: 347-352.
2. Az utolsó 10 év vándorgyűléseinek programfüzetei.
3. Az utolsó 10 év évenkénti kongresszusi beszámolója (megjelölve a szövegben).

GAÁL CSABA: ANEKDOTÁK, ADOMÁK, ÉRDEKESSÉGEK

Medicina Kiadó, Budapest 2009. 311 old. Ára 4200 Ft

Megdöbentően időszerű ma Charlie Chaplin megállapítása: „Manapság a humor a legjobb ellenszere a gyűlöletnek és félelemnek, mely elűzi a bizalmatlanság és gond, világot elborító ködfátyolát.” „Az a nap, amikor nem nevetünk, elveszett a számunkra” – írja Chamfort. Nos, ezen a nyomon lépkedett a recenzált könyv szerzője, amikor összeállította könyve mondanivalóját. A Németországban lakó, ám lélekben és szellemében mindvégig idehaza élő Gaál Csaba – aki számos könyve alapján már teljes joggal nevezhető sikeres és híres szakírónak – ezúttal a hazai olvasó tábornak egy új meglepetéssel szolgált, ami ismét bizonyítja sokoldalú érdeklődését és gazdag intellektusát. Irodalmi barangolásai közben – igazi szellemi mindenevőként – élete során nem csak elolvasta, hanem kritikusan fel is dolgozta a kezébe kerülő írásokat, s szorgalmasan gyűjtögette az érdeklődésre számot tartó részeket. Az internetet böngésző, újságokat és könyveket rendszeresen csak átfutó mai ember számára szokatlan ez a hozzáállás. Talán azért, mert a mai fogyasztói társadalom számára a fogyasztás, majd az eldobálás vált az élet rendjévé. (Pedig nem árt régi szövegeket, csavarokat, hasznatalannak látszó apróságokat is megőrizni, mert ki tudja, mikor vehetjük hasznukat.) Nos, Gaál Csaba kiterjedt irodalmi munkássága során mellékesen felhalmozódó tarka szellemi gyűjteményéből – a már megjelentetett aforizmák után – így állt össze egy rendkívül színes munka, ami ma valóságos gyógyírnak számíthat a világválságban bukdácsoló emberek, kitüntetetten az egészségügyben dolgozók számára.

Nem könnyű a Medicina Könyvkiadó gondozásában igényesen kiállított, s a győri Széchenyi István Nyomda által szépen kivitelezett kis formátumú zsebkönyvről recenziót írni, hiszen a cím elárulja s csaknem ki is meríti a tartalmat. A könyv ui. számos humoros „anekdotát, adomát és érdekességet” tartalmaz. Ezek címmel ellátott rövid, csattanós leírások, amelyek mögött gondosan ott szerepel a hivatkozási hely, illetve híres egyéniség esetén a születési és halálozási évszám, szükség esetén pedig a szerző magyarázó kommentárja. A „sztorik” zöme sebészekről szól, de bőven szerepelnek benne nem sebészi területek is, sőt olyanok, amik nem is igazán egészségügyi történetek, mégis szinte valamennyi – nem csak egészségügyi – olvasónak is tanulsággul szolgálnak. Egyes szemelvények híres, ismert szerzőktől származnak, mások kultúr-, illetve orvostörténeti gyöngyszemeknek számítanak. Imponáló az a magyar és idegen nyelvű, szakmai és szépirodalmi széles irodalmi skála, amiből a szerző adomáit merítette. Tréfás karcolatait 51 fejezetre,

azaz főcímbé sorolja, amelyek a régmúlt idők orvoslásától kezdve a gyógyításnak szinte minden aspektusára kiterjednek. A fejezetekből csak néhány címet emelnék ki: „Híres emberek történetei”, „Orvos és beteg kapcsolata”, „Műtétekkel kapcsolatos esetek”, „Diáktörténetek, asszisztens orvosok”, „Rögzült tévedések és szokások”, „Kutatás”, „Abszurd történetek”, „Bor és egészség”, „Gyógyítás és művészetek”, Nyelvi humor” stb. Egyes fejezetek elé a szerző bevezető kommentárt is közöl. A könyv végén talán két nem szokványos fejezet érdemel külön említést, mégpedig a szerző hajdani főnökének, Szabolcs professzornak anekdotái, valamint az „Abszentizmus” (hiányzástán?) című fejezet, amely görbe tükörben az aggravaló (szimuláló) egyén szempontjait foglalja össze. Értékessé és eredetivé teszi a munkát a benne szereplő sok személyes élmény, meglátás, vagy a saját kutatásokkal nyert anyag. Az írott szöveget dr. Volker Lange berlini orvos karikatúrái és több fénykép teszik változatosabbá. Külön szerepel benne a rendkívül gazdag irodalmi utalások jegyzéke, egy betűrendes névmutató, valamint témajegyzék, amely a névhez, ill. témához kötött anekdoták visszakeresését könnyíti meg. Az esetközlések, szellemi sziporkák lényegre törő, jó stílusú, szabatos leírások, amelyek közül számosan az orvosi (sebészi) műveltséget, s nem utolsósorban – tanulságaik révén – egyfajta szakmai továbbképzést is szolgálnak.

A rendkívül sokszínű történetek, problémát felvető írások, „okoskodások, „tanmesék, viccek” stb. egymástól is nagyon eltérnek. Fejezetekbe sorolásuk tulajdonképpen önkényes, mert egy-egy sztori akár több fejezetbe is illene. Emiatt a visszakeresés csak a szerzői nevek alapján lehetséges, úgyhogy tanácsos a karcolat szerzőjét megjegyezni, különben – a dolog természete miatt – azok csak nehezen kereshetők vissza.

A különböző érdekes leírások közös nevezője a humor, amelyre mai életünkben különösen nagy szükségünk van. Maga a szoroson vett gyógyítás persze akár élet halál megszgyéjét is érintő komoly művellet, amitől távol kell, hogy álljon a nevetés, vicc, tréfálkozás, ám a kivitelezéssel kapcsolatban mégis bőven van tere a vidámságnak. A nevetés kifejezetten humán jelenség. Tulajdonképpen nem is igazán tudjuk, hogy mikor miért nevetünk, sőt ismeretes, hogy az egyes országok humora is eltér. Általában a meghökkentő, váratlan fordulatok, bizonyos megnyilatkozások, helyzetek, szokatlan naiv cselekedetek indítanak nevetésre. A „más kárán tanul az okos” is gyakran vidám tanulságok alapján valósul meg. Van

tiszta, jóízű nevetés, amely megnyugtatja, áthangolja a pszihét és könnyebbé teszi az életet, endorfinokat termel. Ráadásul a mosoly másra is ráragad, örömet kelt, mint ahogy csecsemő korunkban első mosolyunk szüleinket boldogította. Igaza van Carnegie-nek, hogy: „A mosoly gazdaggá teszi azokat, akik kapják, anélkül hogy elszegényítené a küldőket”, illetve „Senkinek sincs annyira szüksége a mosolyra, mint annak, aki már nem tud mosolyogni.” Olvastam valahol, hogy a mosolyhoz mindössze tizenhárom, míg a szemöldök-ráncolással járó dühös arckifejezéshez hetvenhét izmot kell megmozgatni. Ha ez az összehasonlítás szakmailag talán nem is egészen helytálló, annyi bizonyos, hogy a vidámság kevesebb energiát igényel. A vidám ember tovább él, jobbat, szebbet alkot. (A rokonszenves, pozitív egyéniségre azt szokták mondani, hogy a „Jóisten is jókedvében teremtette.”) Ha a kétségtelenül jelen lévő napi nehézségeinket örökös panaszkodás és depresszió helyett képesek vagyunk humorral felfogni, könnyebb lesz az életünk. A humornak egy sajátos pozitív formája az önirónia. Erre csak önmagával szemben is szigorúan kritikus, alázatos, szerény ember képes. Ez megelőzi (kiváltja) azt a lehetőséget, hogy más nevéss rajtunk, amit érthetően nem szeretünk. Akár Cyrano, aki nagy orrával kapcsolatban ekként beszélt: „.....magamat kigúnyolom, ha kell,/ De hogy azt más mondja, azt nem tűröm el!” A legértékesebb humor azonban az, amin nem csak szórakozni, hanem amiből tanulni lehet. S éppen ezek képezik a könyv túlnyomó többségét.

Gaál Csaba új könyve hiányt pótol az orvosi irodalomban. Medikus koromban közkezen forgott egy „Humorarium medicorum” című munka, amit azóta se tudtam megszerezni. Hollósy Tamásnak, kedves révkomáromi orvos barátomnak van egy Szlovákiában kiadott „Gyógyító mosoly” című könyve, amely betegeknek térfás szövegeit tartalmazza. Senkit nem szeretnék megsérteni, ha azt írom, hogy a közkinccsé tett humor hiánycikk az egészségügyben. Ezt a hiányt pótolja a recenzált kiadvány, amely nyilván nem olyan könyv, mint pl. egy detektívregény, amit gyorsan ki lehet (gyakran szinte ki is kell!) olvasni, vagy szerelmi románc, amit akár falni is lehet, hanem egy olyan elalvás előtti, utazás vagy vakáció során, illetve a nehéz munka közbeni rekreációs szünetben kézbe vehető kezes jóbarát, amely mindig készen áll, hogy felvidítson és tanítson bennünket. Az anekdoták előadásokhoz is felhasználhatók, amelyek színesítik a mondanivalót, s amiket általában a hallgatóság is sokra értékeli. Szó sincs benne „negatív humorról”, vagyis a mások „kinevetéséről”, a gúnyolódásról, a csúfondároságról vagy kárörömről. Nem tartalmaz súlyos, nyomasztó problémákat, igazi agyszellőztető, szórakoztató, könnyed olvasmány. Olyan könyv, amely hónapokig is garantáltan hű társunk, vigasztalónk, amelyet ismételtlen is el lehet olvasni, s amire mindenkor biztosan számíthatunk. Sebészek, más szakmák orvosai és a betegek egyaránt.

Szell Kálmán

Győzze le az étkezés utáni vércukor kiugrásokat!

 **Glucobay**[®]
VÉDELEM HOSSZÚ TÁVON

Rövidített alkalmazási előírát

A gyógyszerkészítmény megnevezése: Glucobay 50 mg tabletta, Glucobay 100 mg tabletta. **Hatóanyag:** 50 mg, ill. 100 mg akarbóz tablettánként. **ATC:** A10B F01. **Javallat:** Diabetes mellitusban a betegek diétás kezelését kiegészítő terápia. **Adagolás és alkalmazás:** A hatékonyság és a tolerabilitás egyénenként változik. A Glucobay tablettákat közvetlenül az étkezés előtt egészben, szétrágás nélkül, kevés folyadékkal kell bevenni. A szokásos kezdő napi adag: 3×50 mg akarbóz (3×1 tabl. Glucobay 50 mg vagy 3×1/2 tabl. Glucobay 100 mg). Az átlagos napi adag 3×100 mg akarbóz (3×2 tabl. Glucobay 50 mg, vagy 3×1 tabl. Glucobay 100 mg). Esetenként szükség lehet a dózis további növelésére, napi max. 3×200 mg akarbóz. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, v. bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Krónikus bélbetegségek, melyek kifejezett emésztési és reszorpció zavarokkal járnak. Olyan állapotok, melyek a fokozott bélgáz képződés folytán rosszabbodhatnak (pl. Roemheld szindr., nagyobb sérvek, bélszűkület vagy bélfekély). Súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek (kreatinin clearance < 25 ml/min). 18 éven aluli betegek. Terhesség alatt. Nem tanácsos szoptató anyáknak rendelni. **Mellékhatások:** puffadás, hasmenés, gastrointesztinális és hasi fájdalmak, egyéb gastrointesztinális panaszok, máj-laesio, oedema, ileus, allergiás reakciók, thrombocytopenia. **Gyógyszerköcsönhatások:** cukrok, orális antidiabetikumok, inzulin, digitálisz glikozid. (Az akarbóz antihyperglykaemiás hatással rendelkezik, de önmagában nem okoz hypoglykaemiát. Akut hypoglykaemia fellépésekor, ennek gyors leküzdésére, glükózt kell használni.) **Kerülendő és gyártó:** Bayer HealthCare A. G., Németország. **A forgalomba hozatali eng. száma:** OGYI-T-1657/01-03, OGYI-T-1658/01-03. **Alk. előírás OGYI eng. száma:** 26013-14/41/07 Forg. hoz. eng. első kiad./meg-újításának dátuma: 1991. VIII. 06./2004. június. A szöveg ell. utolsó dátuma: 2007. X. 10.

További információkat a részletes alkalmazási előírát tartalmaz (www.ogyi.hu).

Glucobay 100 mg tabletta 120×	Bruttó fogy. ár: 4622 Ft,	Emelt indikációhoz kötött támogatás (EÜ 50% 6/c pont alapján): 2311 Ft,	Emelt indikációhoz kötött térítési díj (EÜ 50% 6/c pont alapján): 2311 Ft
Glucobay 100 mg tabletta 30×	Bruttó fogy. ár: 1496 Ft,	Emelt indikációhoz kötött támogatás (EÜ 50% 6/c pont alapján): 748 Ft,	Emelt indikációhoz kötött térítési díj (EÜ 50% 6/c pont alapján): 748 Ft
Glucobay 50 mg tabletta 120×	Bruttó fogy. ár: 3313 Ft,	Emelt indikációhoz kötött támogatás (EÜ 50% 6/c pont alapján): 1657 Ft,	Emelt indikációhoz kötött térítési díj (EÜ 50% 6/c pont alapján): 1656 Ft
Glucobay 50 mg tabletta 30×	Bruttó fogy. ár: 965 Ft,	Emelt indikációhoz kötött támogatás (EÜ 50% 6/c pont alapján): 483 Ft,	Emelt indikációhoz kötött térítési díj (EÜ 50% 6/c pont alapján): 482 Ft

Mindenkori aktuális árakat az OEP honlapján – www.oep.hu – talál. Bővebb információért forduljon iró-dánkhöz.

EÜ 50 százalékos támogatási kategória: „(6/c) Dokumentált 2-es típusú cukorbeteg (BNO: E11) részére, amennyiben diétával, testsúly-csökkenéssel, életmód-változtatással és metformin terápiával megfelelő vércukoranyagcsere-háztartás (HbA1c<7.0%) nem volt elérhető, metforminnal kombinálva vagy metformin-intolerancia, kontraindikáció esetén szulfonilureával, amennyiben éhomi <8,0 mmol/l vércukor mellett a posztprandriális vércukorérték emelkedése meghaladja a 30%-ot, és az inzulinkezelés nem preferált a diabetológiai szakrendelés szakorvosa vagy belgyógyász szakorvos, vagy javaslatuk alapján – a javaslat keltétől számított egy évig – a háziorvos az alábbi gyógyszereket**



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Hungária Kft.
1123 Budapest, Alkotás utca 50.

Harmadik alkalommal indul Az Év Orvosa pályázat – Astellas Díj

A médiából áradó hírekkel ellentétben ez a világ nem olyan rossz, mint amilyenek sokszor láttatják. Sőt! Az Év Orvosa pályázat is azt bizonyította az előző két évben, hogy az emberekkel – még a betegekkel is! – történnek jó dolgok.

A málló falú kórházban vagy a zsúfolt rendelésen a beteg találkozik egy olyan szakemberrel, egy olyan orvossal, aki a betegségéhez való hozzáállására, így az egész életére sorsfordító hatással van, akinek – szerencsés esetben – még sok-sok esztendő t köszönhet... Az előző években meghirdetett pályázatokra százsámra érkeztek csodálatos és megható történetek.

Olyanoktól, akik talán életükben először ragadtak tollat, de erre a felhívásra nem tudtak nemet mondani; kikiváncozott belőlük az elismerés és a hála. A betegek történetei ékesen bizonyítják: a gyógyuláshoz nem elég helyesen megválasztott terápia; kell az orvos empátiája, támogatása, szeretetteljes kisugárzása!

A mai világban, amikor az őszinte szó, a bizalom „híancikk”, a jó orvos-beteg kapcsolat a gyógyítás egyik legfontosabb eleme. És a nap mint nap embert próbáló hivatást űző orvosoknak jár az erkölcsi elismerés. Ezért is folytatódik az Év Orvosa pályázat és kerül kiosztásra már harmadik alkalommal az Astellas Díj. A Tegyük az Egészségünkért Alapítvány bíz benne, hogy az általa meghirdetett civil kezdeményezés eléri célját: tovább javul az orvos-beteg kapcsolat, és ennek eredményeképpen a betegek körében is javul az orvosi szakma elismertsége.

Az Év Orvosa pályázatra idén is a betegek jelölhetik orvosukat a róluk szóló történet beküldésével. Ami változott: a 2009-es pályázat értékelése.

Az Astellas Díjra idén legméltóbbnak tartott orvosokat a nagyközönség választja meg az előzsűrizett listáról a www.dijazorvosokert.hu weboldalon. A pályázatra beérkező történetek, jelölések „előválogatását” rangos szakmai és közéleti szereplőkből álló zsűri végzi, melynek tagjai: Dr. Balogh Sándor, az Országos Alapellátási Intézet főigazgatója, Dr.

Bittner Nóra onkológus főorvos, korábbi Astellas Díjas, Dr. Éger István, a Magyar Orvosi Kamara elnöke, Dr. Kolláth György alkotmányjogász, Krasznai Éva újságíró, Nagy Bandó András újravezetett humorista-író, Nagy Tímea olimpiai bajnok, Prof. Dr. Papp Zoltán, a Nemzeti Egészségügyi Tanács elnöke, Schäffer Erzsébet újságíró, Dr. Vástyán Attila gyermeksebész főorvos, korábbi Astellas Díjas.

Az ünnepeltet szokás megkérdezni: milyen tortát szeretne... Így mi is megkérdezzük minden orvost, milyen díjat szeretne kézbe venni, ha őt szólítanák a díjátadó emelvényre. A www.dijazorvosokert.hu honlapon október 30-ától 2 hónapon át minden odalátogató praktizáló orvos 5 díj közül szavazhat a neki legjobban tetszőre. A díjakat a Moholy-Nagy Művészeti Egyetemmel közösen indított pályázat keretében tervezik. Várjuk az Ön látogatását és szavazatát is!

Az Év Orvosa 2009 pályázatot és Astellas Díjat számos fórumon, sajtóban, interneten meghirdetjük, mert hiszünk benne, hogy a javuló orvos-beteg kapcsolat minden téren pozitív hatással lesz az orvostársadalomra. Ezért tartjuk fontosnak, hogy a páciensek minél több rendelésben, szakrendelésben, kórházban találkozzanak a pályázattal, és bennük is tudatosuljon ennek a különleges kapcsolatnak a fontossága. Kérjük, forduljon a Tegyük az Egészségünkért Alapítványhoz az info@egeszsgegesen.org emailcímen, szívesen küldünk mindenhová betegeknek szóló plakátot, szórólapot!



www.dijazorvosokert.hu

Médiatámogatók:

HáziPatika.com

TUDOMÁNY
KADÓ

WEBDOKI

INTELLIMED
HUNGÁRIA EIT

Főtámogató:

 **astellas**
Leading Light for Life