

M55
MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

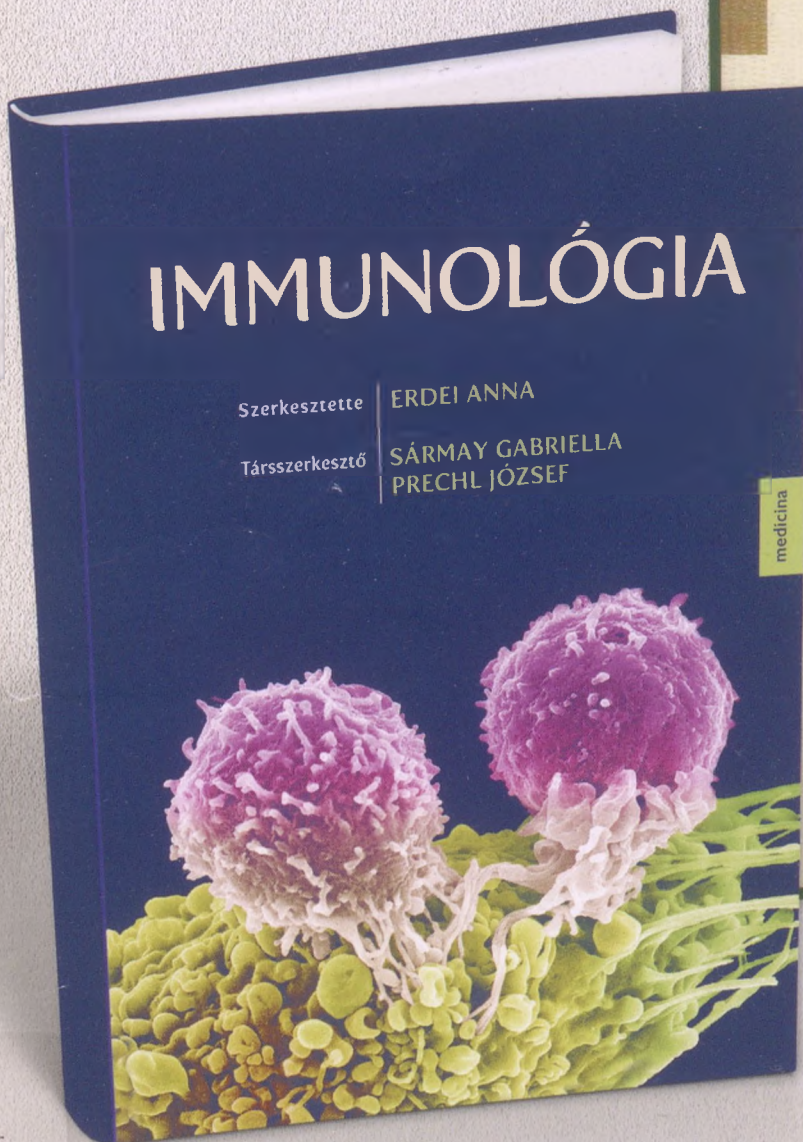
A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



A MEDICINA KÖNYVKIADÓ

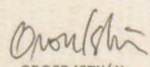
Legújabb sikere

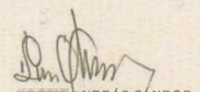


A SZÉP MAGYAR KÖNYV 2012
VERSENYEN A
MEDICINA KÖNYVKIADÓ
ERDEI ANNA, SÁRMAY
GABRIELLA, PRECHL JÓZSEF
SZERKESZTETTE
IMMUNOLÓGIA

CÍMŰ KÖNYVÉVEL
A TUDOMÁNYOS MŰVEK,
SZAKKÖNYVEK,
FELSŐOKTATÁSI KIADVÁNYOK
KATEGÓRIÁJÁBAN
DÍJAT NYERT.

BUDAPEST, 2013. JÚNIUS 6.


OROSZ ISTVÁN
A FŐZSÚRI ELNÖKE


KOC SIS ANDRÁS SÁNDOR
A MAGYAR KÖNYVKIADÓK
ÉS KÖNYVTERJESZTŐK
EGYESÜLÉSE ELNÖKE

Tipográfus, burkoló- és kőtéstervező: Bede Tamásné
Illusztrátor: Bodor Zoltán



Keresse könyveinket a honlapunkon **www.medicina-kiado.hu**
valamint **márkaboltságjainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618
1091 **Budapest**, Üllői út 89/C. tel.: 36(1)216 0596
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931
4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720
6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

2013 OKT 24.

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

Budapest, 1085 Üllői út 26.

Központi Könyvtár



- SZERKESZTŐSÉGI KOMMENTÁR**
129 BIOHASONLÓ GYÓGYSZEREK
- ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK**
- DR. KERPEL-FRONIUS 130 A BIOHASONLÓ GYÓGYSZEREK KLINIKAI
SÁNDOR ALKALMAZÁSA
- DR. NAGY VIKTOR 137 KOENZIM Q10: HOSSZÚ AZ ÚT,
AMÍG EGY TÁPLÁLÉKKIEGÉSZÍTŐBŐL
GYÓGYSZER LESZ
- DR. FELKAI PÉTER 143 A SZUPERSZONIKUS BETEGSÉGEK KORA
- GYÓGYSZEREINK**
DR. EGGENHOFER JUDIT 149 A TNF ÉS A GYOMOR-BÉL RENDSZERI
KÖRKÉPEK KEZELÉSÉBEN ALKALMAZOTT
TNF-GÁTLÓK
- KÖRKÉP**
DR. SZEPESVÁRI SZABOLCS 155 MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG
DÉL-MAGYARORSZÁGI DECENTRUM
44. TUDOMÁNYOS ÜLÉS ÉS TOVÁBBKÉPZÉS
- 158 MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG
DÉL-MAGYARORSZÁGI DECENTRUM
44. TUDOMÁNYOS ÜLÉS ÉS TOVÁBBKÉPZÉS:
ESETBEMUTATÁS-
ÉS POSZTERABSZTRAKTOK

- BESZÁMOLÓK**
- RÓKA RICHÁRD 176 HATÁR MENTI EGYÜTTMŰKÖDÉS
ROXANA SIRLI A GASZTROENTEROLÓGIA TERÜLETÉN
CZAKÓ LÁSZLÓ A KORSZERŰ BETEGELLÁTÁS
SZEPEŠ ZOLTÁN ÉS AZ ORVOSKÉPZÉS SZÍNVONALÁNAK
MOLNÁR TAMÁS EMELÉSE ÉRDEKÉBEN
ALINA POPESCU
IOAN SPOREA
WITTMANN TIBOR
- DR. SZALAY FERENC 177 BESZÁMOLÓ
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI
TÁRSASÁG (MGT) 55. NAGYGYŰLÉSÉRŐL
- DR. FŰRI ISTVÁN 179 AZ AMERIKAI GASZTROENTEROLÓGIAI
TÁRSASÁG 2013. ÉVI KONGRESSZUSA

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Eggenhofer Judit

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1966-ban szerzett gyógyszerészi diplomát. Gyógyszerészdoktori címet klinikai farmakológiai témából írt disszertációval szerzett. Gyógyszerhatástani és toxikológiai gyógyszerészi szakvizsgákkal rendelkezik. A Gyógyszerkutató Intézet Orvosi Osztálya után 1982-től az Országos Gyógyszerészeti Intézetben dolgozik, ahol a Klinikai Vizsgálatok Főosztályát vezette. Jelenleg az Intézet tudományos tanácsadója. A Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (EMA) ritka betegségek gyógyszerével foglalkozó bizottságának – COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – magyar tagja. Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástani (farmakológia, toxikológia), a gyógyszerkifejlesztés és a klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok.

Dr. Felkai Péter

A Semmelweis Orvostudományi Egyetemen 1979-ben végzett, intenzív-aneszteziológus szakorvos, egészségügyi menedzseri, jogi szakokleveles orvosi diplomát szerzett. A biztosítási orvosi tanfolyamot 1999-ben végezte el. PhD fokozatát az utazási orvostan diszciplinából szerezte meg. 2013-ban a DE OEC Belgyógyászati intézetének keretén belül megalakult Utazásorvostani Tanszéki Csoport vezetőjévé nevezték ki. Az első magyar utazásorvostani tankönyv egyik szerkesztője. 1996-tól az SOS Hungary Orvosi Szolgálat orvos igazgatója.

Dr. Kerpel-Fronius Sándor

1964-ben szerzett általános orvosi diplomát summa cum laude minősítéssel a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. 1964-től 1975-ig a Semmelweis Egyetem Anatómiai Intézetében, 1975-től-1992-ig tudományos főmunkatársi és osztályvezetői beosztásokban az Országos Onkológiai Intézetben működött. Szakvizsgát orvosi laboratóriumi vizsgálatokból és klinikai farmakológiából tett. A kandidátusi fokozatot 1972-ben, az orvostudományok doktora (MTA doktora) fokozatot 1988-ban szerezte meg. 1967-68 között ösztöndíjasként a Karolinska Institute Farmakológiai Intézetében, 1972-74-ben A P. Sloan neurobiológiai ösztöndíjasként a Maryland University Orvosi Kémiai Intézetében, Baltimore-ban, 1987-től 1 évig Detroitban, a Wayne State University Hematológiai és Onkológiai Intézetében dolgozott, 1989-2001 között a nemzetközi gyógyszeriparban tevékenykedett Angliában és Németországban. 1999-től a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetének egyetemi tanára, a klinikai farmakológiai oktatás vezetője. 2002-ben az Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatója volt 6 hónapig.

Dr. Nagy Viktor

Orvosi pályáját 1978-ban kezdte a Károlyi Kórház II. (Kardiológiai) Belgyógyászati Osztályán. Belgyógyász és kardiológiai szakvizsgát követően, 1996 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján. Tagja a Magyar Kardiológusok Társasága Tanácsadó Testületének, vezető a Társaság Gyógyszerterápiás Munkacsoportját. Európai Kardiológus Diplomával rendelkezik. Az Orvosi Hetilap, a Cardiologia Hungarica és a Granum szerkesztője.

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

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 Zoltán

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. De Châtel Rudolf

Dr. Czuriga István

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Hersényi László

Dr. Jermendy György

Dr. Kahán Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Rácz Károly

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Tenczer József

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board

Pierre Corvol (Paris)

Fabio Farinati (Padua)

Flavio Forrel (Basel)

Gergely István (Marosvásárhely)

Korbonits Márta (London)

Peter Malfertheiner (Magdeburg)

Hartmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Vársó)

Davor Stimac (Rijeka)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0287 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Studio

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2013.

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos

és képi anyag közlési joga a Magyar Belgyógyász

Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

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

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ szeptemberi újdonsága

A könyv rövid tartalmából

1. A belgyógyászati kórisme lényegi elemei
2. A légzőrendszer megbetegedései
3. A szív megbetegedései
4. Az érrendszer betegségei
5. Az emésztőrendszer betegségei
6. Anyagcsere-betegségek
7. A vese és a vizeletválasztó rendszer betegségei
8. Az endokrin szervrendszer megbetegedései
9. Immunológiai, reumatológiai betegségek
10. A vérképző rendszer megbetegedései
11. Az antibakteriális kezelés alapjai. A szájüreg és a nyaki régió fontosabb fertőzései
12. Toxikus ártalmak ellátásának szempontjai
13. A fej-nyak régiót érintő, örökletes betegségek
14. Csont, ízületi és kötőszöveti örökklődő megbetegedések
15. A mozgásrendszer betegségei
16. Daganatos megbetegedések
17. Sürgősségi belgyógyászati állapotok
18. A fej és a nyaki régió területeinek főbb tünetei
19. Tünetvezérelt belgyógyászati elkülönítő kórisme
20. Neurológiai és pszichiátriai ismeretek

A BELGYÓGYÁSZAT ALAPJAI *fogorvosok számára*

Szerkesztette
TULASSAY ZSOLT
BÉKÉSI GÁBOR
RÁCZ KÁROLY



medicina

Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650

Keresse könyveinket a honlapunkon • www.medicina-kiado.hu
valamint márkaboltjainkban

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618 • 1091 **Budapest**, Üllői út 89/C. tel.: 36(1)216 0596
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931 • 4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720 • 6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

BIOHASONLÓ GYÓGYSZEREK

Szerkesztőségi kommentár

Napjainkban számos területen, így például az onkológiában és a nefrológiában alkalmaznak biohasonló készítményeket, és más kórképekben a követő készítmények bevezetése a közeljövőben várható. A korábban alkalmazott és a bevezetésre váró követő készítmények jelentősen eltérnek egymástól. Míg előbbieket főleg növekedési faktorok és hormonkészítmények, az utóbbiak bonyolultabb molekulaszervezetű, hatásmechanizmusú és immunogenitású monoklonális antitestek. Ez, és az eredeti molekulákkal kapcsolatos ismeretanyag hiányossága, ami miatt ezen gyógyszerek bevezetését bizalmatlanság fogadja. Kerpel-Fronius Sándor professzor úr írása rávilágít azokra a pontokra, amelyek a közhiedelemmel ellentétben már tisztázottak, és amelyek valódi kérdést jelentenek a gyakorló felhasználó szempontjából.

A klinikusban felmerülő első kérdés a biológiai hasonlóság valódi foka. Ez részben a hasonlóság valódi ténye, részben a biztonságossági profil miatt foglalkoztatja a gyakorló orvost. A gyártási technológiából adódóan a hasonlóság nem lehet teljes, hiszen egyező aminosavsorrend esetén is a posztranszlációs lépések különbözősége, az eltérő szénhidrát oldalláncok és proteolitikus folyamatok miatt bizonyos, az eredeti molekulához képest jelentkező mikroheterogenitás mindenképpen kialakul. A biohasonlóság bizonyításához a követő molekula gyártójának bizonyítania kell azt, hogy ez a heterogenitás nem jelentősebb, mint az eredeti biológiai készítmény két eltérő időpontban gyártott adagja között tanúsított mikroheterogenitás. Bár ezek a kis változások is befolyásolhatják az immunogenitást, kisebb molekulásúlyú biohasonló molekulák, mint például az eritropoetin követő molekulái esetében az európai gyógyszerhatóság mégis engedélyezte ezen gyógyszerek alkalmazását, mert a természetben előforduló eritropoetinhormonok között is tudtak igazolni ilyen típusú eltéréseket. Kérdéses azonban, hogy a nagyobb és bonyolultabb szerkezetű monoklonális antitestek esetében ezek a harmadlagos és negyedleges fehérjeszerkezetet befolyásoló változások hogyan hatnak az immunogenitására. Valószínűleg erre a kérdésre csak a bevezetés utáni hosszú távú biztonságossági vizsgálatok eredményei adnak majd választ.

A klinikust foglalkoztató következő kérdés a hatékonyság problémája. A dolgozat szerzője felhívja a klinikusok figyelmét arra, hogy a biohasonlóság farmakológiai módszerekkel történő igazolása sokkal erősebb bizonyíték a hasonló biológiai hatásra, mint a gyógyszervizsgálatokkal igazolt hasonló hatékonysági eredmény. Biztató adat az is, hogy a klinikumban a kisebb molekulásúlyú, egyszerűbb követő molekulák hatékonysága és az eredetivel megegyező dózis-hatékonyság összefüggései hasonló terápiás hatékonyságot hoztak a gyakorlatban is. Monoklonális antitesttel is

vannak hasonló tapasztalatok, hiszen az infliximab és biohasonló készítménye a Planetra vizsgálatban reumatoid arthritises betegekben csaknem megegyező hatékonysági és biztonságossági adatokat adott. Kérdés azonban, hogy a viszonylag rövid vizsgálati időt követően a hosszú távú alkalmazás során milyen mellékhatásokra számíthatunk. Ennek megválaszolására a kezelés hosszú távú követése és a kockázatkezelés megvalósítása alapvető elvárás.

A harmadik fontos kérdéskör a javaslatkiterjesztés (extrapoláció), vagyis az az eljárás, amelyben egy adott betegségben való hatásossági és biztonságossági ekvivalencia bizonyítását követően a biohasonló készítmény javallatait kiterjesztik az összes olyan betegségekre, amelyben az eredeti készítmény klinikai gyógyszervizsgálatok során is bizonyította hatékonyságát. A kiterjesztés elve látszik a legnehezebben elfogadhatónak a napi gyakorlat számára. Mint a szerző a közleményben hangsúlyozza, a gyógyszer hatékonyságát nemcsak a gyógyszer biológiai tulajdonságai, hanem a beteg, a betegség és egyéb kiegészítő kezelések is meghatározzák.

Az utolsó, és társadalmi szempontból nem elhanyagolható kérdéskör a költséghatékonysági és gazdaságossági kérdéskör. Újabb felmérések szerint például egy nyugat-európai egyetemi centrumban a gyulladáscsökkentő béltbetegségek ellátása során a költségek több mint 60%-át a biológiai kezelésekre fordított összeg teszi ki úgy, hogy az összes diagnosztikus (CT és MR is) és terápiás (műtétek) beavatkozást figyelembe vették. A bonyolult gyártási folyamat technológiája az eredeti és a biohasonló készítmény esetében megegyező. A biohasonló készítmény a célpont-azonosítást és részben a klinikai gyógyszervizsgálatok árát tudja megtakarítani, míg a követő molekulák gyártóinak valószínűleg többet kell fordítaniuk a posztpozitivizációs farmakovigilanciai vizsgálatok megvalósítására. Egyes számítások szerint a biohasonló készítmény 20–30%-kal lehet olcsóbb az eredetivel. Magyar viszonyok között kérdéses, hogy az egészségbiztosító milyen finanszírozási technikát kíván alkalmazni, ez ugyanis a hozzáférhetőséget – a várhatóan mérsékeltebb ár mellett – jelentősen befolyásolja.

Az European Medicines Agency (EMA) szakértői bizottsága 2013. június 27-én javasolta, hogy az Európai Bizottság törzskönyvezzék az infliximab biohasonló készítményt az eredetivel megegyező javallatokban.

A hazai biohasonló program bevezetését és későbbi sikerességét alapvetően két tényező befolyásolja. Az egyik a kiterjesztés elfogadása, a másik pedig a finanszírozási technika. Előbbi döntés meghozatala tisztán szakmai fórumokon, utóbbi szakmai szakértőkkel megerősített gazdasági fórumokon dől majd el.

A BIOHASONLÓ GYÓGYSZEREK KLINIKAI ALKALMAZÁSA

Dr. Kerpel-Fronius Sándor

Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: A biológiai hatóanyagok aminosav-összetételét a genetikus kód pontosan meghatározza. A fehérjén keletkező ún. posztranszlációs módosulások jellegzetesek a termelő sejtekre, ezeket a folyamatokat ma még nem lehet egyértelműen irányítani. A termékek térbeli szerkezete sem határozható meg pontosan, ezért jellemzésükhöz fizikai-kémiai és biológiai módszereket együttesen kell alkalmazni. A biológiai gyógyszerek követő készítményeit biohasonló névvel illetik, mivel a hatóanyagok azonossága nem, csupán nagyfokú hasonlóságuk bizonyítható az eredeti és követő készítményekben. A hasonlóság tudományos bizonyítása elsősorban a farmakokinetikai jellegzetességek, továbbá számos farmakodinámiás hatás összehasonlító vizsgálatán nyugszik. Az összehasonlító klinikai vizsgálatok célja a klinikai hatásosság, valamint a hasonló biztonságosság végső bizonyítása. A legnagyobb gondot az eredeti és hasonló készítmények esetlegesen eltérő immunogenitása jelenti, amit csak hosszan tartó klinikai megfigyelések segítségével lehet felmérni. Gyakran a biológiai készítményekben keletkező aggregátumok váltják ki az immunválaszt, amelyek sokszor a nem megfelelő gondosságú tárolás és felhasználás során keletkeznek. Tapasztalatok szerint a biológiai készítmények gyakori váltogatása ugyanazon betegben elősegíti a terápiás hatást felfüggesztő semlegesítő ellenanyagok képzését. Mivel az eredeti és a biohasonló készítmények nemzetközi szabad neve és ATC kódja azonos, fontos a nem indokolt váltogatás elkerülése céljából a betegeknek adagolt készítmény gyári nevét is feljegyezni. Az eddigi eredmények alátámasztják a követő készítmények hasonló hatásosságát és biztonságát a széles körű klinikai gyakorlatban.

Kulcsszavak: biológiai gyógyszerek, biohasonló készítmények, immunogenitás, cserélhetőség

Kerpel-Fronius S: CLINICAL USE OF BIOSIMILAR MEDICINES

SUMMARY: The amino acid sequence of the active substance of the biological medicinal products is determined by the genetic code. The posttranslational modifications of the product are characteristic for the cell culture in which they are produced. Unfortunately these processes cannot be adequately controlled yet. Neither can the spatial structure of the products accurately determined, therefore physical-chemical and biological methods have to be used together for their characterization. The follow-on preparations of the biological drugs are called biosimilar medicinal products, since only the similarity but not the identity of the active agents can be proven. The scientific proof of similarity is primarily based on the comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the reference and biosimilar agents. The goal of the comparative clinical trials is the demonstration of the similar efficacy and safety of the two products. The major problem is the possible difference in the immunogenicity of the innovative and follow-on drugs which can be evaluated only in prolonged clinical observations. Frequently aggregates produced in the biological medicinal products, primarily if the products are inadequately stored or handled, lead to immunogenicity. Experience showed that the frequent change of the biological products during prolonged therapy also stimulates the production of neutralizing antibodies in patients. Since the international non-proprietary names of the innovative and biosimilar medicines are the same it is necessary to record also the proprietary names of the biological drugs used for the treatment for avoiding unnecessary interchange of the drugs within the same patient. The clinical results available demonstrate the similar effectiveness and safety of biosimilar medicinal products in the broad clinical practice.

Keywords: biological medicinal products, biosimilar medicines, immunogenicity, interchangeability

Magy Belorv Arch 2013; 66: 130–136.

A biológiai gyógyszerek, és különösképpen a biohasonló készítmények bevezetése kétségkívül jelentős elbizonytalanodáshoz vezetett a gyógyszer-alkalmazási gyakorlatban. A közlemény célja e bizonytalansági tényezők kritikai értékelésével támogatást nyújtani a

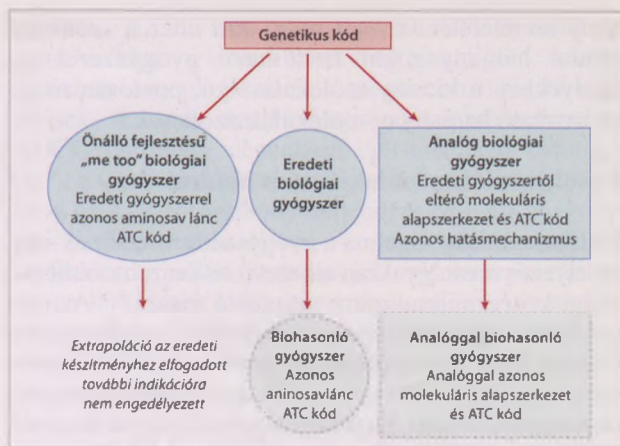
gyakorló orvosok számára a biohasonló készítmények racionális alkalmazásához. Kiindulásként érdemes megfontolni, hogy valamennyi gyógyszeres beavatkozás valójában egyedi terápiás vizsgálatnak fogható fel. A kezelés kimenetelét a beteg és betegségének egyedi

jellegzetességei, valamint a gyógyszer farmakológiai tulajdonságai és gyógyszerészeti minősége határozzák meg. A modern gyógyszergyártás biztosítja a kezelőorvos számára ugyanazon gyógyszer egyes kiserelési- nek azonos hatóanyag-tartalmát, illetve az azonos mértékű hatóanyag-felszabadulást a gyógyszerkészítményből. Ilyen módon az ugyanazon gyógyszerrel végzett egyes kezelések kimenetelét már kizárólag a megbetegedett szervezet sajátosságai döntenek el. A korábbi évszázadokkal összevetve a gyógyszeralkalmazás biztonságára tehát rendkívül megjavult. Érthető, hogy az orvostársadalom bizalmatlanul fogad minden olyan módosítást, amelyek a megismert gyógyszerkészítmény tulajdonságaival összevetve akár csak kismértékű változásokhoz vezetnek.

Követő gyógyszerkészítmények

A követő gyógyszerkészítmények, amelyek elterjedése gazdasági és társadalmi szükségességén nyugszik, sajnos különböző mértékű bizonytalanságot jelentenek a gyakorló orvos számára. A hatóanyagok tulajdonságainak megfelelően ma két típusú követő készítményt különböztünk el. A követő generikus készítményekben az eredeti és a követő termékekben a kis molekulású kémiai hatóanyagok azonossága fizikai-kémiai mérésekkel bizonyítható. Ha az azonos hatóanyagot tartalmazó különböző készítmények adagolása azonos hatóanyag-plazmaszintekhez vezet, akkor az azonos terápiás hatás is bizonyítottan vehető, a megfelelő statisztikai szórás figyelembevételével. Nehezebben kezelhető bizonytalanságot okoznak a biológiai gyógyszerek, illetve ezek követő készítményei. Az utóbbiakat az Európai Gyógyszerügynökség javaslata alapján biohasonló (biosimilar) gyógyszereknek nevezzük.⁹ Az új szakkifejezés bevezetésével világossá kívánták tenni, hogy a követő biológiai hatóanyagok esetében az azonosság nem, csak a hasonlóság bizonyítható a ma ismert analitikai módszerekkel. A „biogenerikus készítmények” elnevezés nem vált elfogadottá, mert elfedné a lényeges elvi különbségeket a generikus és biohasonló készítmények között.⁹ A biológiai gyógyszerek hatóanyaga(i) biológiai termékek, azaz biológiai rendszerben készülnek, vagy abból vonják ki. A biológiai gyógyszerek kivétel nélkül makromolekulák, leggyakrabban fehérjék. A makromolekulák térbeli szerkezeti tulajdonságai mai tudományos ismereteink alapján teljes pontossággal nem jellemezhetőek.¹⁵ Az elsődleges aminosavszekvencia pontosan meghatározható, a bizonytalanság a harmadlagos és/vagy negyedleges térbeli szerkezetből adódik, amelynek kisebb fokú eltérései a biológiai hatóanyag tulajdonságait, aktivitását, mellékhatásait, immunogenitását jelentős mértékben megváltoztathatják. Ezért a biológiai hatóanyagok egyértelmű jellemzéséhez fizikai-kémiai és biológiai módszerek kombinációjára van szükség, csakúgy, mint a gyártásukhoz és a gyártás ellenőrzéséhez.^{5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 18, 19}

A biológiai gyógyszerek kivonhatók emberből, ál-



1. ábra. Eredeti és követő biológiai gyógyszerek

A genetikus kód ismeretében több cég önállóan fejleszthet ki biológiai gyógyszert. Az eredeti biológiai gyógyszer hasonló másolatait biohasonló gyógyszereknek nevezik. Az alapszerkezet módosításával újabb azonos hatásmechanizmusú, de eltérő farmakológiai tulajdonságú analogokat lehet létrehozni. Ezekhez is lehetséges biohasonló készítményeket rendelni

latból, de a biotechnológiai módszerek fejlődésével előállításuk ma gyakorlatilag baktérium, élesztő, növényi és leggyakrabban emlős sejtenyészetekben történik. A kívánt fehérjét kódoló DNS-szekvenciát bejuttatják a kiválasztott tenyésztet sejtjeibe, amelyben a DNS-szekvenciának megfelelő aminosavlánc megszin- tizálódik. Ezt az első lépést teljes biztonsággal lehet ellenőrizni. A biohasonlóság meghatározás követelmé- nye, hogy az eredeti és követő molekula aminosav- összetétele azonos legyen (1. ábra). A fehérjék élettani aktivitásához számos további módosításra van szükség a molekulán. Ezeket közösen poszttranszlációs módo- sításoknak nevezzük. A folyamatot az endoplazmati- kus retikulumban található enzimek katalizálják. Funk- cionálisan a legfontosabb a szénhidrát oldalláncok fel- építése a fehérjemolekulák meghatározott helyeire. Ezek döntő szerepet játszanak a makromolekulák vég- leges térbeli szerkezetének kialakításában, amely meg- határozza a molekulák kötődését a megfelelő szubszt- rátokhoz, enzimekhez, receptorokhoz stb. Gyakran több fehérjemolekula közösen alkotja a funkcióhoz szükséges ún. negyedleges szerkezetet. A szénhidrátok mellett egyéb kémiai csoportok is kötődnek a moleku- lához, illetve proteolitikus enzimek hatására különböző molekularészek hasadhatnak le. Mindezek következté- ben a kialakuló hatóanyag a sejtenyésztetre jellemző fehérjemolekulák elegye, amelyek közösen felelősek a hatóanyag biológiai tulajdonságaiért. A poszttranszla- ciós módosításokat nem tudják pontosan tervezni, ille- tve ellenőrizni. A gyártó ennek a hatóanyagelegynek a reprodukálható összetételét és funkcionális állandóság- gát képes biztosítani a felhasználó számára igen költsé- ges minőség-ellenőrzés segítségével. A biológiai ké- szítmények alkalmazása tehát egy új gyógyszerkészít-

mény-szemléletet követel meg, ami eltér a szokásos kémiai hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerektől, amelyekben a kicsiny molekulású, pontosan meghatározható hatóanyag-molekulák azonosak.⁸

A biohasonlóság kialakítása és határai

A biohasonlóság fogalma a gyógyszerbevezetés és -engedélyezés során gyakran alkalmazott összehasonlíthatósági kritériumrendszerre vezethető vissza.^{5,9} Az engedélyezett gyógyszerek előállításának módosítására gyakran kerül sor a gyógyszer bevezetésének és forgalmazásának során. Javítják az előállítás hatékonyságát, a termék tisztaságát, eltarthatóságát stb. A gyártási módosításokat be kell jelenteni a hatóságoknak. Bizonyítani kell, hogy a termék hatásossága és biztonsága nem változott, azaz a hasonlóság az eredetileg törzskönyvezett termékkel olyan mértékű, amely nem okoz változást az orvosi gyakorlat számára. Ezen elvek alapján a biohasonló gyógyszer bevezetésekor az alábbi kritériumokat szükséges kielégíteni:

- A követő biológiai készítmény biohasonló a referens készítménnyel, ha:
 - a hatóanyag nagyfokú hasonlóságot mutat a referens készítménnyel,
 - a klinikailag inaktív összetevők esetén eltérések elfogadhatók, ezek azonban nem módosíthatják a gyógyszerkészítmény hasonlóságát;
- Nincsenek jelentős eltérések a biztonságosság, minőség és hatáserősség tekintetében az eredeti és a biohasonló készítmények között;
- A kezelni kívánt betegség gyógyítása a referens készítménnyel megegyező hatásmechanizmus alapján történik, olyan mértékben, amennyire ez ismert a referens készítmény esetében;
- A javasolt alkalmazási feltételek megegyeznek a referens készítmény esetén korábban elfogadottakkal;
- A biohasonló gyógyszernek a referens készítménnyel azonos a beviteli módja, az adagolási formája és a hatáserőssége.

Az eredeti és a követő hatóanyag nagyfokú hasonlóságának elérése nem könnyű feladat. A hasonlóság jelentőségének felméréséhez érdemes elgondolkozni azon, hogy a szervezetben fontos feladatokat ellátó makromolekulák ipari előállítása biotermelési módszerekkel a természetben előforduló hatóanyaggal szintén csak biohasonló termékekhez vezet. Az eritropoetint tisztított formában Goldwasser és Kung 1977-ben állították elő,¹⁵ majd kidolgozták ennek a viszonylag egyszerű molekulának a szintézisét. Lin és mtsai 1987-ben izolálták az EPO-t kódoló gént.²⁵ Mivel a biológiai előállítás jóval olcsóbb, mint a kémiai szintézis, az orvosi gyakorlatban 1989-ben bevezetett epogén készítmény biológiai termelt hatóanyagot tartalmazott. A gy-

korlatban azonnal széles körű elfogadást nyert, nem okozott nehézséget az orvosok számára az azonosság hiánya. Ha ezt a tényt alaposan végiggondoljuk, akkor sokkal könnyebben lesz elfogadható a biohasonló készítmények széles körű alkalmazása.

A biológiai hatóanyag tulajdonságait alapjaiban határozza meg az előállításához használt sejtenyészet és a tenyésztéshez alkalmazott tápoldat összetétele. Ezek az előállító által szigorúan titkosan kezelt információk, amelyekhez természetesen az utángyártó nem tud hozzájutni, azaz jelentős információhiánnyal küzd.²³ Az alkalmazott sejtenyészetek eltérő tulajdonságokkal rendelkeznek, még akkor is, ha valamikor ugyanazon sejtenyészetből származtak. Az eltérő sejtenyészetekben és fermentációs körülmények között létrejött módosulások a keletkező makromolekulák mikro-heterogenitásához vezetnek. További gond a termék tisztítása, hiszen egy meghatározott fehérjemolekulát kell kihalászni számos egyéb fehérje és makromolekula közül, megfelelő tisztítási eljárásokkal. A szennyeződések elvileg két nagy csoportra oszthatók: az előállítási folyamattal kapcsolatos, illetve a termékkel kapcsolatos nemkívánatos anyagokra. Az első csoportba tartoznak a sejtenyészetből, illetve a tápoldatból származó kis és nagy molekulású anyagok. A második csoportba sorolhatók a hatóanyagok a termelés során keletkező, de megfelelő biológiai aktivitással nem rendelkező molekulaszármazékai. A termelés körülményeinek kicsiny változásai már jelentős módosulásokat okozhatnak a termelt molekula szerkezetében vagy hatásaiban, esetleg mindkettőben. Ezért a termelés minden részfolyamatát követően a molekula fizikai-kémiai és biológiai tulajdonságait is ellenőrizni kell. A biológiai termék reprodukálható farmakológiai tulajdonságai a termelés minőségi ellenőrzésétől függenek, amely több ezer ellenőrzési folyamatot jelent eredeti és követő termékek esetén egyaránt. Belátható, hogy a kis molekulású hatóanyagokat tartalmazó generikus készítményekkel ellentétben, egy követő biológiai termék előállítási költségei nem maradnak el jelentősen az eredeti termékétől. Ezért a követő biológiai termékek árai sem lesznek oly mértékben eltérőek, mint azt a generikus készítmények esetén tapasztalták.

A biohasonló készítmények fejlesztése egy igen sok ismétlődésből felépülő iteratív folyamat. A fejlesztés minőségi határpontjait a referens készítmény különböző időpontokban készített kisereléseinek összehasonlító vizsgálatai alapján határozzák meg.^{7, 23, 27} A gyakorlatban az ezeken az értékeken belüli eltérések ismeretében nyilvánította a hatóság a referens készítmény módosításait összehasonlíthatónak, azaz egyformán felhasználhatónak. Következésképpen, ezen a tartományon belül a biohasonló készítmény hasonlósága elfogadható. A biohasonló származék fejlesztésekor az utángyártó különböző sejtenyészeteket és tápoldatokat, fermentálási körülményeket, tisztítási és kiserelési eljárásokat változtat, majd összehasonlítja a termék fizikai-kémiai és biológiai minőségi tulajdonságait a

referens készítménnyel. A gyakori ismétlés során kerül el a követő hatóanyag a korábban kitézett összehasonlíthatósági tartományba. Az eljárás specifikációját követi a termék validálása a nem klinikai összehasonlító kísérletekben. Ezeket követik a humán farmakokinetikai és farmakodinámiás jellegzetességek, kiemelten az egyes funkciók dózis-hatás görbéinek összevetése a specificitást alátámasztó klinikai farmakológiai tesztekben. Ebbe a csoportba tartozik a generikus készítmények bevezetésének alapját képező összehasonlító biohasznosíthatósági vizsgálat is. A hasonló biohasznosíthatóság alapján a végső kiszerelés beállításakor könnyen elérhető, hogy a hasonló készítmény kiszerelése azonos hatóanyag-mennyiséget tartalmazzanak. A klinikai gyakorlat számára természetesen kiemelkedő jelentőségű, hogy a hasonló gyógyszer azonos dózisa hasonló klinikai hatásosságot mutassanak. A sikeres fejlesztéshez természetesen gondosan kell megválasztani a referens készítményt. Az Európai Unióban referens készítményként csak az Unióban törzskönyvezett eredeti termék használható. A hasonló biológiai gyógyszerek bevezetése tehát két alappilléren nyugszik, a biológiai hatások és a biológiai hasznosíthatóság összevetésén. Míg a generikus készítmények esetén a hatóanyag azonossága miatt elfogadható a bevezetést egyedül az azonos vérszint elérésére alapozni, addig a biohasonló készítményeknél a hatóanyag azonos vérszintjének hasonló biológiai hatását is szükségszerű bizonyítani.⁹

Az összehasonlítás aránylag könnyen kivitelezhető az egyszerűbb felépítésű, kicsiny molekulású fehérjék, mint például az eritropoetin,^{32, 35} granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF)¹⁷ eseteiben. A vizsgálatok azt mutatják, hogy a referens és a több gyártó által előállított különböző hasonló készítmények farmakokinetikai és farmakodinámiás dózis-hatás görbéi pontosan egymásra helyezhetők, továbbá a klinikai eredmények is rendkívül hasonlóknak bizonyultak. Számos vizsgálat arra is rámutatott, hogy a szénhidrát oldalláncok helye a fehérjén pontosan meghatározott az optimális működéshez, azonban a szénhidrát felépítésében jelentős különbségek mutathatók ki funkcióváltozás nélkül. Például az eritropoetin különböző görög betűkkel jelzett szénhidrát-változatai hasonlóan bizonyultak a preklinikai és a klinikai vizsgálatokban egyaránt. A renalis anaemia kezelésében az önállóan fejlesztett epoetin-zéta keresztezett klinikai vizsgálatban összehasonlítva a referens epoetin-alfa készítménnyel gyakorlatilag azonos heti dózis tartományban (92,68, illetve 92,58 IU/kg/hét) adagolva 11,35, illetve 11,54 g/dl átlag hemoglobinszintet eredményezett. A két készítmény dózisaikat esetlegesen és csak igen kis mértékben kellett korrigálni az egyik készítményről a másikra történt átálláskor.³⁵

Nehezebb a jóval nagyobb molekulatömegű fehérjék, például a monoklonális ellenanyagok (antitestek; mAb) hasonlóságának bizonyítása. Az IgG ellenanyagmolekula két, funkcionálisan jelentősen eltérő régióra

bontható. Az ún. Fab fragmensben található variábilis nehéz és könnyű láncok kötik meg az antigént. A kötést az ún. komplementaritást meghatározó régiók a felelősek. A másik, ún. Fc fragmens kötődése vezet az ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity), a CDC (complement-dependent cytotoxicity), illetve az ADCP (antibody dependent cellular phagocytosis) effektorfunkciókhoz. Az antitest farmakológiai hatásaiban mindkét fragmens jelentős szerepet tölt be, de ma sem ismert kielégítően, hogy az egyes monoklonális antitestek pontosan mely aktivitásai játszanak döntő szerepet a terápiás hatásban.^{4, 20} Nyilvánvaló, hogy a biohasonló monoklonális ellenanyagok kifejlesztése során valamennyi funkció hasonlóságát biztosítani kell. E funkciók kritikus összevetése csak állati és/vagy humán sejteken végzett *in vitro* tesztekben történhet. Kiemelkedően fontosnak, gyakorlatilag meghatározónak tekintik az egyes funkciók dózis-hatás görbéinek szoros hasonlóságát a megfelelő tesztekben. E vizsgálatok összessége határozza meg a hasonlóság mértékét.^{28, 31} A klinikusnak nagyon fontos megérteni és elfogadni, hogy a specifikus farmakológiai tesztek sokkal nagyobb biztonsággal jelzik az eredeti és a követő készítmény hasonlóságát, mint a fázis III összehasonlító betegvizsgálatok. A betegvizsgálatok jelentős variabilitása nehezíti teszi a pontos összehasonlítást, esetleges kisebb különbségek kimutatására igen nagy számú betegre van szükség. Ezért az összehasonlító klinikai vizsgálatok elsősorban a klinikai hatásosság és biztonság nagyívű összehasonlítását célozzák, a klinikai összehasonlítás mintegy végső megerősítéseként szolgál a tesztek által igazolt hasonlóságnak. A klinikai tapasztalatok legfontosabb hozadéka a klinikus számára a hasonló készítmény biztonságának mélyreható megismerése, hiszen számos különböző eredetű mellékhatás fordulhat elő a hasonló hatásmechanizmusú készítmények adagolásakor. Ideálisan a készítmények statisztikai egyenlőségének kimutatását helyezik előtérbe a hatóságok.²⁸ Gyakran azonban nem inferioritási statisztikát alkalmaznak, ami azt mutatja, hogy a klinikai gyakorlatban elfogadható eltéréseknél nem rosszabb a hasonló készítmény hatásossága és biztonsága.^{6, 16} Összességében megállapíthatjuk, hogy a bevezetésekor alkalmazott elvek nagyfokú biztonságot nyújtanak a kezelőorvosoknak, mégis az igazi biztonságot csak a sokéves klinikai használat tapasztalatai fogják szolgáltatni. Így történt ez a generikus gyógyszerek esetén is, amelyeket ma széles körben elfogad az orvostársadalom.²¹

Immunogenitás

A biológiai, és természetesen a biohasonló készítmények esetén a legnagyobb gondot az immunogenitás okozza. A makromolekulákban előforduló igen kicsiny térbeli eltérések jelentős immunogenitási különbségekhez vezethetnek még akkor is, ha a jelenlegi analitikai módszereinkkel ezek a szerkezeti eltérések ki sem mu-

tathatók. Az antitestek megjelenése eltérő következményekkel járhat, sok esetben a biológiai gyógyszer farmakológiai tulajdonságait nem befolyásolja. Gyakran a biológiai hatóanyag farmakokinetikai tulajdonságai változnak meg. Kisebbségi fehérjék kiválasztása a vesén keresztül megszűnhet az antitest kapcsolódása nyomán kialakult nagyobb molekulakomplex létrejöttével, azaz nő a biológiai gyógyszer eliminációs ideje. Más esetben a kötődés növelheti a komplex felvételét a RES sejtjeibe, ezáltal gyorsabban csökken a gyógyszer plazmaszintje.²⁶ Jelentős klinikai gond akkor keletkezik, ha az antitest a biológiai molekulának a hatásáért felelős részéhez kötődik, ezáltal blokkolva a farmakológiai hatást. Sajnos ez gyakran előfordul a klinikai gyakorlatban, például a különböző interferonkészítmények alkalmazása nyomán. Még jelentősebb veszélyt jelent, ha a gyógyszerként, nagy koncentrációban alkalmazott hatóanyag a szervezetben fontos szabályozó feladatot tölt be. Ilyen esetekben a hatóanyag ellen keletkező antitestek nemcsak a kívánt gyógyszerhatást függesztik fel, hanem semlegesítik a szervezet saját képzésű endogén hatóanyagát is, ezáltal kikapcsolják a szervezet homeosztatisz funkcióit. Így például rendkívül súlyos ún. pure red cell anaemia kialakulásához vezetett a humán epoetin-alfa készítmény, amikor a készítményt stabilizáló humán szérum albumint poliszorbáttal cserélték ki. Feltehetően a poliszorbát hatására a szilikonozott fecskendő dugattyújából kioldódó anyag vezetett az eritropoetin kicsapódásához, a precipitátum pedig antitestek képződését váltotta ki.³ Hasonlóan súlyos következmény volt a trombopoetin esetében, amikor évekig tartó thrombopeniához vezetett az ellenanyagok megjelenése. A betegeket hosszú ideig kellett trombocytakészítménnyel kezelni, sőt egyes betegekben csak masszív immundepresszáns kezeléssel lehetett a thrombopeniát befolyásolni.²⁴ Az immunogenitás fontosságára való tekintettel az antitestek esetleges megjelenésének és következményeinek klinikai követése kiemelt jelentőségű, amelyek elvégzésére speciális és kötelező útmutatásokat dolgoztak ki a hatóságok.^{10, 12} A gyakran csak hosszabb adagolást követő immunreakció miatt az antigenitást hosszú ideig kell követni még a forgalomba hozatali engedélyezés után is. Sajnos az anyagok humán immunogenitásának nem klinikai tesztekben történő kimutatására nem állnak rendelkezésre megfelelő *in vitro* vagy állatkísérleti modellek.

Az egyes biológiai hatóanyagok immunogenitása jelentősen eltér egymástól. Esetenként a monomer gyógyszerfehérje vezet az immunreakcióhoz, de általában a monomerek önmagukban nem képesek az immunválaszt kiváltani, ezekkel szemben a szervezet gyakran toleráns. Jóval gyakrabban az aggregátumok keletkezése az ok. Az aggregátumok létrejötte függ a fehérje természetétől, a készítményben előforduló vízóanyagoktól, szennyeződésektől. Nagyon gyakori, hogy a tároláshoz alkalmazott edény, záródugó, esetleg az előretöltött fecskendő, vagy a dugattyúban lévő

anyag váltja ki. Mindez rámutat arra, hogy a kiszűrés rendkívül fontos szerepet játszik a biológiai hatóanyagok minőségének szavatolásában. Ezért oly kiemelkedően fontos ezeknek az anyagoknak a szakszerű tárolása és előkészítése a beadáshoz. Az aggregátumok döntő jelentőségét az adja, hogy ezek térben kialakuló nagyfokú rendezettségű felületeket hozhatnak létre, amelyek hasonlatosak a vírusok és baktériumok felületéhez. A természet fejlődése során az immunrendszer specializálódott ezeknek a felszíni formációknak a felismerésére. Az aggregátumok keletkezhetnek a natív vagy denaturált fehérjemonomerek hidrofíli összekapcsolódása révén, vagy az oldatban található részecskékre tapadva. Az immunogenitás kiváltásához fontos, hogy megfelelő számú, egymástól jellegzetes távolságra elhelyezkedő, ismétlődő epitópok rendezett egységei jöjjenek létre, és kapcsolódjon össze a B-sejt receptor szerkezetével. A B-sejt receptorhoz történt erős kötődés után közvetlenül a B-sejt-aktiváció, de túlnyomó részben T-helper sejtek támogatásával jelentős, hosszan tartó antitestképzés indul meg. Érdekes megfigyelés, hogy a natív konformációt megőrző fehérjeaggregátumok általában jelentősebb immunválaszt váltanak ki, mint a denaturált fehérjéből létrejött aggregátumok. Az aggregátumok és az immunreakciók létrejöttében számos ismert aminosavszekvenencia vesz részt. Többek között ezeknek a kiemelésével, megfelelő helyettesítésével igyekeznek például az egyes hatóanyagok immunogenitását csökkenteni.^{2, 29}

Azonos hatásmechanizmusú biológiai készítmények

Egy biológiai hatóanyagot a kódoló gén ismeretében bármely gyártó előállíthat. Az utángyártó egyrészt eljárhat a hatóságok által elfogadott, fentebb ismertetett biohasonló engedélyezési módszert követve (1. ábra). A pontosan leírt feltételek teljesítése a hatóságoknak kellő biztonságot nyújt arra nézve, hogy a referens és a hasonló készítmények valamennyi meghatározó tulajdonsága megfelelően hasonlatos. Ennek ismeretében a hatóságok eltekinthetnek mindazon farmakológiai és toxikológiai vizsgálat elvégzésétől, amelyek negatív eredményt adtak a referens készítmény esetén. Ezen túlmenően kiterjesztést adhat a hatóság olyan további betegségekben történő alkalmazásra is, amelyekben a referens hatóanyag alkalmazása engedélyezett, ha a további betegségekben az engedélyezett indikációval azonos hatásmechanizmus alapján hat a gyógyszer. A kiterjesztés egyedi hatósági döntés eredménye. Hatalmas vitát váltott ki a citotoxikus szerek által előidézett neutropenia kezelésére elfogadott biohasonló G-CSF alkalmazásának kiterjesztése a csontvelő-transzplantációt követő súlyos állapot kezelésére. Noha a biohasonló G-CSF alkalmazását a nemzetközi transzplantációs szervezetek korábban nem támogatták, ma már pozitív vizsgálatok bizonyítják a hatósági döntés helyességét.¹⁷ Elvileg más helyzettel állunk szemben a

monoklonális antitestek esetében, mivel ezeket több egymástól eltérő patomechanizmusú betegség kezelésére is eredményesen alkalmazzák. Az előzetes szakértői ajánlások alapján ilyen esetekben a hatóságok feltehetően újabb klinikai vizsgálatot fognak megkövetelni az indikáció kiterjesztéséhez.²⁸

Végezetül a farmakovigilancia adatok arra utaltak, hogy a különböző gyártók által párhuzamosan kifejlesztett VIII. faktor felváltva történő adagolása több betegben vezetett neutralizáló antitestek képzéséhez, összevetve az ugyanazon gyógyszerrel kezelt betegekkel.²² E megfigyelés és a korábbi hosszan tartó vértanszfúziós kezelések során tapasztalt gyakori semlegesítő antitest képzés klinikai élményei vezettek ahhoz a ma általánosan elfogadott nézethez, hogy a biológiai készítményeket ne cseréljessék gyakran a hosszas kezelés során. A tapasztalatok szerint egy-egy váltás feltehetően nem okoz jelentős gondot. Hazánkban a biohasonló készítmények nem szerepelnek a cserélhető gyógyszerek listáján. Ez azt jelenti, hogy gyógyszerári szinten a biológiai gyógyszerek nem cserélhetők, cseréjüket csak a kezelőorvos végezheti megfelelő klinikai indokok alapján.

A biohasonló készítmények bevezetése nem könnyű feladat. A követő készítőnek gyakorlatilag az eredeti készítmény bevezetésével nagyjából azonos nagyságrendű fejlesztő munkát kell elvégeznie. Ezért egyes gyártók nem az összehasonlító bevezetési eljárást választják, hanem a genetikus kód ismeretében egy teljesen önálló gyógyszerfejlesztést hajtanak végre, amelynek eredménye egy önálló, hasonló hatóanyagot tartalmazó ún. „me too” készítmény (1. ábra). Noha az új készítményt végül klinikailag összevetik az elfogadott referens készítménnyel, a fejlesztés köztes lépcsőin ez az összehasonlítás nem követelmény. A teljes összehasonlítás folyamat hiányában az egyéb indikációkra történő kiterjesztéshez az EMA elvileg nem járul hozzá.³³ Ilyen gyógyszer hazánkban például az epoetin-zéta, amelynek hasonló klinikai eredményeiről fentebb már szóltam. A hasonló hatóanyagokat tartalmazó készítmények azonos nemzetközi szabad nevet kapnak, továbbá a „me too” készítményekkel együtt azonos ATC kódba sorolják.³⁴ Az eltérő gyártású biohasonló készítmények eltérő immunogenitással rendelkezhetnek. Neutralizáló antitestek esetleges fellépésekor fontos tudni, hogy mely készítményt kapta a beteg. Ezért ma elfogadott követelménynek tekinthető az alkalmazott biológiai termék gyári nevének rögzítése is a beteg kezelési dokumentációjában. Végezetül a genetikus kód ismeretében a hatóanyag alapszerkezete, aminosav-összetétele célzottan változtatható a hatásmechanizmus megőrzése mellett. Ilyen módon hatásosabb analógok nyerhetők. Darbepoetin esetén újabb aminosav beépítésével növelni lehetett a kapcsolt szénhidrát oldalláncok számát a molekulán, aminek következtében megnőtt az EPO felezési ideje, a korábbi hetente háromszori adagolást heti egy alkalomra lehetett csökkenteni. A metoxi-polietilén-glikol-epoetin-béta eseté-

ben az aminosavlánchoz kötött polietilén-glikollal növelték a felezési időt, és csökkentették havi egy alkalomra az adagolást.¹ Ezek a módosítások szolgáltatják az újabb generációs készítményeket, amelyek eltérő nemzetközi szabad nevet és ATC kódot nyernek.³³ Elvileg ezeknek az analógoknak megfelelő biohasonló készítményekkel is számolnunk kell a jövőben.

A biológiai terápia és a hasonló biológiai gyógyszerek széles körű elterjedésének idejét éljük. Természetes, hogy az orvostársadalom örömmel alkalmazza az újabb és egyre hatásosabb készítményeket az eddig elképzelhetetlen terápiás sikerek eléréséhez. A borsos árak miatt kikerülhetetlen, hogy további betegek eléréséhez igénybe kell venni a biohasonló készítmények jelentősen alacsonyabb árának előnyét, még akkor is, ha ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazása ma még jelent minimális bizonytalanságot, és gondos követést igényel. Hazánkban csak az EMA elvei alapján törzskönyvezett, igen nagy tisztaságú, kiváló minőségű, igazolt hatásossággal és biztonsággal rendelkező biohasonló készítmények kerülhetnek forgalomba. Az eddigi tapasztalatok nem jeleztek terápiás eltéréseket a referens készítménnyel nyert korábbi eredményektől. Számos biológiai terméket állítanak elő világszerte, amelyeknek hatásossága elfogadható, azonban tisztítási fokuk nem éri el az EMA által megkövetelt szintet. Ezért ezeknek a készítményeknek a veszélyessége fokozott, következésképpen használatuk nem engedélyezett hazánkban.³⁰

Irodalom

1. **Abraham I, MacDonald K:** Clinical safety of biosimilar recombinant human erythropoietins. *Expert Opin. Drug Saf* 2012; **11:** 819-840.
2. **Barbosa MD FS, Kumar S, Loughrey H, Singh SK:** Biosimilars and biobetters as tools for understanding and mitigating the immunogenicity of biotherapeutics. *Drug Discovery Today* 2012; **17:** 1282-1288.
3. **Bennett CH, Luminar S, Nissenson AR, Tellman MS, Klinge SA, McWilliams N, McKoy JM, Kim B, Lyons EA, Triflilio SM, Raisch DW, Evens AM, Kuzel TM, Schumock GT, Belknap SM, Locatelli F, Rossert J, Casadevall N:** Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004; **351:** 1403-1408.
4. **Carter PJ:** Potent antibody therapeutics by design. *Nature Reviews Immunology* 2006; **6:** 343-357.
5. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Demonstration of comparability of human biological products, including therapeutic biotechnology derived products. April 1966. www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122879.htm
6. **Dasgupta A, Lawson KA, Wilson JP:** Evaluating equivalence and noninferiority trials. *Am J Health Syst Pharm* 2010; **67:** 1337-1343.
7. **Dingerman T, Windish J, Cornes P:** Biosimilar antibodies: the next frontier. A summary report from a symposium held at EAHP 2012. *Eur J Hospital Pharmacy* 2012; **19:** 315-317.

8. **Dranitsaris G, Amir E, Dorward K:** Biosimilars of biological drug therapies. Regulatory, clinical and commercial considerations. *Current Opinion Drugs* 2011; **71:** 1527-1536.
9. EMA/CHMP/437/04, 2005. Guideline on similar biological medicinal products. Committee for Medicinal Products for Human Use. <http://www.emea.eu.int>
10. EMA/CHMP/BMWP/14327/2006. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Committee for Medicinal Products for Human Use. <http://www.emea.eu.int>
11. EMA/CHMP/BMWP/42832/2005,2006. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use. <http://www.emea.eu.int>
12. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010, 2010 Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. <http://www.emea.eu.int>
13. EMEA/CHMP/BWP/49348/2005, 2006. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. Committee for Medicinal Products for Human Use. <http://www.emea.eu.int>
14. EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról. 52/2005. (XI. 18.) 2005.
15. **Goldwasser E, Kung KH:** Purification of erythropoietin. *Proc Natl Acad Sci* 1971; **68:** 697-698.
16. **Gomberg-Maitland M, Frison L, Halperin JL:** Active-control clinical trials to establish equivalence or noninferiority: methodological and statistical concepts linked to quality. *Am Heart J* 2003; **146:** 398-403.
17. **Gravel P, Nalk A, Le Cotonnec J-Y:** Biosimilar rhG-CSF: how similar they are? *Targ Oncol* 2012; **7 (Suppl. 1):** S3-S16.
18. Guidance for Industry. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product. 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>
19. Guidance for Industry. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
20. **Kerpel-Fronius S:** Követő, biohasonló ellenanyagok fejlesztésének és alkalmazásának klinikai farmakológiai szempontjai. *Magyar Onkológia* 2012; **56:** 104-112.
21. **Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudry NK, Shrank WH:** Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; **300:** 2514-26.
22. **Ku A:** Considering all the factors. *BioCentury* 2007; **15:** A1-A5.
23. **Lee JF, Litten JB, Grampp G:** Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. *Current Medical Research Opinion* 2012; **28:** 1053-1058.
24. **Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, Kuter DJ:** Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001; **98:** 3241-3248.
25. **Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, Smalling R, Egrie JC, Chen KK, Fox GM, Martin F, Stabinsky Z, Badrawi SM, Lai P-H, Goldwasser E:** Cloning and expression of human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci* 1985; **82:** 7580-7584.
26. **Mahmood I, Green M:** Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the development of therapeutic proteins. *Clin. Pharmacokinet* 2005; **44:** 331-347.
27. **McCamish M, Woollett G:** Worldwide experience with biosimilar development. *mAbs* 2011; **3:** 209-217.
28. **Reichert JM:** Next generation of biosimilar monoclonal antibodies. Essential consideration towards regulatory acceptance in Europe. (Summary of the proceedings of the Workshop organized by the Centre of Regulatory Affairs, Freiburg (EUCRAF), Landes Bioscience, *mAbs* 2011; **3:** 223-240. (www.landesbioscience.com))
29. **Rosenberg A:** Effects of protein aggregates: an immunologic perspective. *The AAPS Journal* 2006; **8:** E501-E507.
30. **Schellekens H:** Biosimilar Therapeutics - what do we need to consider. *NDT Plus* 2009; **2 (Suppl 1):** i27-i36.
31. **Schneider CK, Borg JJ, Ehmann F, Ekman N, Heinonen E, Ho K, Hoefnagel MH, Martinj van der Plas R, Ruiz S, van der Stappen AJ, Thorpe H, Tiitso K, Tsiftoglou G, Vleminckx C, Waxenecker G, Welin M, Weise M, Trouvin J-H on behalf of the Working Party on Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products (BMWP) and Biological Working Party (BWP) of the Committee of Medicinal Products for Human Use (CHMP):** In support of the European Union biosimilar framework. *Nature Biotechnology* 2012; **30:** 745-748.
32. **Sörgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, Vens-Chappell, Kinzig M:** Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple intravenous administrations: an open-label randomised controlled trial. *BMC Clinical Pharmacology* 2009; **9:** 10-29.
33. **Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, Heim H-K, Heinonen E, Ho K, Thorpe R, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK:** Biosimilars-why terminology matters. *Nature Biotechnology* 2011; **29:** 690-693.
34. WHO informal consultation on international nonproprietary(?) names (INN). Policy for biosimilar products. INN Working Document 07.211, 2006
35. **Wizemann V, Rutkowski B, Baldamus, Scigalla P, Koytchev R on behalf of the Epoetin Zeta Study Group:** Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta to epoetin alfa in the maintenance phase of renal anemia treatment. *Current Medical Research and Opinions* 2008; **24:** 625-637.

Levelezési cím: Dr. Kerpel-Fronius Sándor
 Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet
 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
 sandor.kerpel@gmail.com

KOENZIM Q10: HOSSZÚ AZ ÚT, AMÍG EGY TÁPLÁLÉKKIEGÉSZÍTŐBŐL GYÓGYSZER LESZ

Dr. Nagy Viktor

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

ÖSSZEFOGLALÁS: A koenzim Q10 egy olyan, a természetben előforduló vitaminszerű anyag, amely az emberi szervezet szinte minden sejtjében előfordul. A sejtmembránokban helyezkedik el, és különösen jól ismert a szerepe a mitochondriummembránban zajló aerob sejtlegzés elektronszállítási láncában. A koenzim Q10 hiánya szerepet játszhat számos klinikai betegségben, például a szívelégtelenségben és a magasvérnyomás-betegségben. Elsődleges hiánya már jól leírható a bioszintézisében részt vevő génmutációkkal. A másodlagos hiány elsősorban a hidroximetilglutaril-koenzim A-reduktáz-gátlókhöz (sztatinok) köthető. A koenzim Q10 biztonságos terápiakiegészítőnek tűnik, mellékhatásai minimálisak, kevés gyógyszerrel lép kölcsönhatásba.

KULCSSZAVAK: koenzim Q10, szív- és érrendszeri betegségek megelőzése, magasvérnyomás-betegség, szívelégtelenség, sztatinkezelés

Nagy V: COENZYME Q10: DIETARY SUPPLEMENTS RELEASED THE DRUG, A LONG WAY

SUMMARY: The vitamin-like coenzyme Q10 is a compound found naturally in virtually every cell in the human body. It is found in cell membranes and is particularly well known for its role in the electron transport chain in mitochondrial membranes during aerobic cellular respiration. Coenzyme Q10 deficiency has been implicated in several clinical disorders, including heart failure and high blood pressure. Primary deficiency has been well described and results from mutations in genes involved in coenzyme Q10 biosynthesis. Secondary deficiency may be linked to hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins).

Coenzyme Q10 appears to be a safe supplement of therapy with minimal side effects and low drug interaction potential.

KEYWORDS: coenzyme Q10, cardiovascular prevention, high blood pressure, congestive heart failure, statin therapy

Magy Belorv Arch 2013; 66: 137–142.

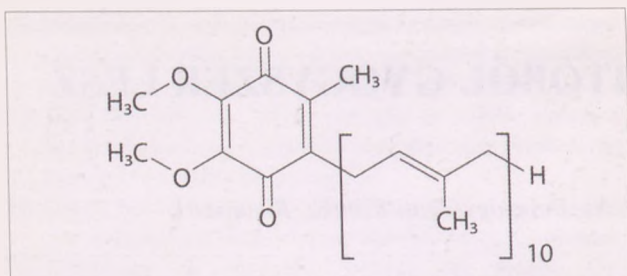
A koenzim-Q10 zsírodékony, vitaminszerű anyag, amely az eukarióta sejtek nagy részében megtalálható. Más közismert nevei: ubidekarenon, ubikinon, Q10 koenzim (elterjedt rövidítése CoQ10). Az „ubi” előtag arra utal, hogy az élőlényekben általánosan fellelhető (ubiquitus: mindenhol jelen levő), a „Q” vagy a „kinon” pedig a kémiai szerkezetére. A CoQ10-nek három redox állapota ismert, a teljesen oxidált (ubikinon), a teljesen redukált (ubikinol) és az átmeneti (ubiszemikinon). Mivel az emberi életműködéshez szükséges energiatermelés nagyobbik részéért felelős oxidatív sejtlegzésben elektronátadóként vesz részt, felfedezése és funkciójának felismerése után számos mesés tulajdonsággal, elsősorban az életenergia megőrzésével, sporttevékenységek eredményességének fokozásával, öregedésgátlással stb. ruházták fel, vagy ha úgy tetszik, jártatták le. Miközben táplálékkiegészítőként adták, a kutatók több hatásra figyeltek fel. Ilyenek: a vérnyomás csökkentése, szívelégtelenségben az életminőség, sőt a szisztolés funkció javulása, illetve a szív- és érrendsze-

ri halálozás csökkenése. Orvosi tanulmányokból származó bizonyítékok alapján emiatt célszerű a CoQ10-zel kapcsolatos új ismeretek összefoglalása.

A koenzim Q10 felfedezése, kémiai tulajdonságai, anyagcseréje

A CoQ10 elnevezés kinon tagja a molekula feji részére, a 10 pedig a láncban található ismétlődő izoprenil egységek számára utal (1. ábra). A teljesen redukált ubikinol szerkezeti képlete abban tér el, hogy a hat szénatomos gyűrűhöz nem oxigén, hanem hidroxicsoporthoz csatlakoznak. 1957-ben Fredrick L. Crane fedezte fel⁶, funkcióját 1971-ben Peter Mitchell tisztázta¹⁵. Mitchell a kemiozmotikus hipotézis megalkotásáért – amelynek része a Q10 szerepe – 1978-ban Nobel-díjat kapott.

A kemiozmotikus hipotézis a terminális oxidáció vagy oxidatív foszforiláció lépéseit értelmezi. A feladat az ATP-molekulák felépítése a Szent-Györgyi-



1. ábra. Az ubikinon szerkezeti képlete.

A bal oldalon látható fej a kinon, a jobb oldali ún. fark pedig 10 izoprenil tagból áll. Többféle koenzim Q létezik, számzásuk aszerint történik, hogy hány izoprenil tagot tartalmaznak.

Krebs-ciklusban keletkező NADH-ból. Az oxidatív foszforiláció a mitochondriumok belső membránjában történik. Elektronpár vándorol redoxrendszerről redoxrendszerre. Ennek a láncolatnak nélkülözhetetlen összetevője a CoQ10, mint a komplex I. és II. elektronátadója²⁷.

A CoQ10 redukált formája a feltételezések szerint erélyes, lipofil antioxidánsként védi a sejtmembránokat, illetve a keringő lipoproteineket az oxidációtól (megelőzi a lipidperoxidációk termelődését). Részen megköti a szabad gyököket, részben pedig elősegíti az endogén E-vitamin regenerációját az alfa-tokoferoxilból. A CoQ10 funkcióit az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat. A CoQ10 funkciói^{3, 5, 27}

| |
|---|
| Elektronhordozás a mitochondriumokban zajló oxidatív foszforilációban |
| Extramitochondriális elektrontranszport |
| Antioxidáns hatás |
| A mitochondriumok membránpermeabilitásának szabályozása |
| A membránok fizikai-kémiai tulajdonságainak szabályozása |
| A monocyták felszínén tapadó béta-integrinek mennyiségének szabályozása |
| Az endothelfunkciók egyik szabályozó tényezője |
| Szulfid-diszulfid kötések kialakítása különféle állapotokban |

A CoQ10 fő forrásának az endogén szintézis tekinthető, de a 20. életév betöltése után a szintézis fokozatosan csökken, és egyre nagyobb szükség lesz a táplálékkal való bevitelre. Idősebb életkorban pedig egyértelműen előtérbe kerül a külső bevitel egyre fontosabb szerepe, ezért ekkor a molekulát már inkább vitaminszerű anyagnak kell értelmezni.

A CoQ10-kivonat vízben oldhatatlan, a bélből történő felszívódása legkedvezőbb étkezés közbeni bevitel esetén. Emberben pontosan nem tisztázott még a felszívódás helye, de az eddigi vizsgálatok szerint aktív és passzív folyamatról egyaránt szó van, a sorrend pedig a következő: duodenum, colon, ileum, jejunum.

A májban a lipoproteinekkal épül egybe, így jelenik meg a plazmában. Adását követően 1-2 órával kezd emelkedni a plazmaszint, a maximális plazmakoncentráció 6-8 órával később alakul ki, majd ismét csökken. Az enterohepaticus körforgás jeleként egyszeri bevitel után egy második plazma-csúcskoncentráció is észlelhető mintegy 24 órával később^{3, 5, 27}.

Plazmaszintje és szöveti szintje különböző, de eltér az egyes szövetek CoQ10-tartalma is. A legnagyobb szöveti koncentráció a szívben, májban, izomszövetben és vesében található.

Táplálékkal minimálisan napi 3-5 mg elfogyasztása ajánlatos. Az ételek közül ebből a szempontból a leghasznosabb, vagyis a legtöbb CoQ10-et tartalmaz a marha- és sertésszív, máj, izom, a halak közül a sardínia és a vörös húsú halak, a szója-, olíva- és szőlőmagolaj, az olajos magvak általában, valamint a petrezselyem, brokkoli, szőlő és avokádó. Az ételek elkészítése közben az alapanyagok CoQ10-tartalma általában csökken^{3, 5}.

Az alvadásgátló kezeléssel elért terápiás szintű protrombin INR-t csökkentheti¹³.

Több kórképben, pl. szívelégtelenségben, hipertóniában összefüggést vélnek a kórosan alacsony kiindulási CoQ10-szint és a CoQ10-kezelésre adott terápiás válasz között. Egyes betegségekben, pl. diabetesben és Huntington-kórban egyre kevésbé valószínű a CoQ10-kezelés hatásossága, míg egyes daganatos és neurológiai betegségekben a CoQ10-kezelés szerepe kutatási tárgya^{3, 5}.

A koenzim Q10-hiány és a pótlás lehetőségei

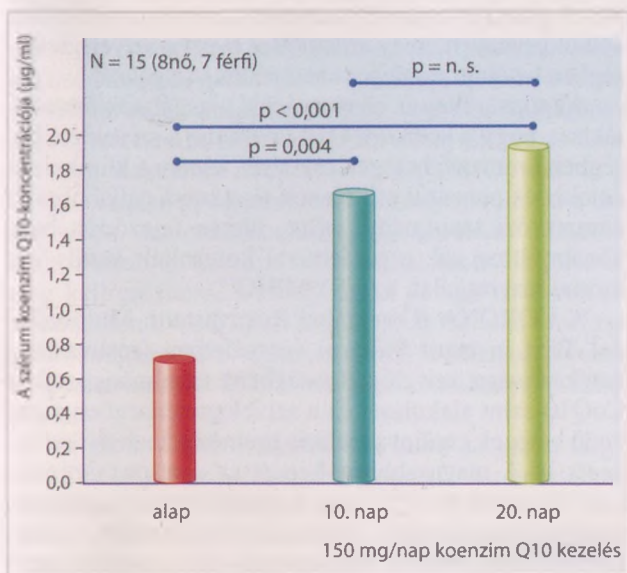
A CoQ10 szintézise soklépcsős bonyolult folyamat, ezért a bioszintézisért felelős enzimek vagy szabályozó fehérjék genetikai mutációi számos klinikai szindrómához vezethetnek. Ezekben különböző súlyosságú encephalopathia, cerebellaris ataxia, kognitív funkció zavar, myoglobinuria, a növekedés visszamaradása, ataxia, sükettség, myopathia, vesekárosodás (nephrosis szindróma), retinitis pigmentosa, cardiomyopathia fordulhat elő^{20, 21}.

A CoQ10 pótlása kedvezően befolyásolja e klinikai tünetegyüttesek bármelyikét¹⁷. Megfelelő hatás azonban csak hosszú távú és nagy adagú bevitellel érhető el, mivel az exogén CoQ10 biohasznosulása hidrofób tulajdonsága miatt különösen rossz, a bevitt adagnak csupán kis töredéke éri el a keringést, és még kisebb a mitochondriumokat. A CoQ10 jótékony hatásai mindazonáltal megmutatkoznak, de amíg az izom-rendellenességek és a nephropathia javulása szembeötlő, sőt olykor teljes, az agyi tünetek csak részlegesen enyhíthetők. Feltételezhető, hogy az agykárosodások az ubikinionszintézis hibáinak felismerése előtt már irreverzibilisek, illetve a vér-agy gáton az exogén CoQ10 rosszul jut át^{20, 21}.

A másodlagos CoQ10-szint-csökkenés a szintézis csökkenésére, a csökkent bevitelre és sztatínhatásra ve-

zethető vissza^{3, 5, 27}. Ez utóbbi speciális CoQ10-szint-csökkenésnek tekinthető. A kinonok és a koleszterin szintézise közös úton halad a farnezil-pirofoszfát szintig, de a mevalonsav-kialakulás gátlása a HMG-CoA-reduktáz gátlásával – ez a sztatínok hatásmechanizmusa – már jóval korábban megtörténik^{10, 20}.

Számos klinikai vizsgálat alapján bizonyítottnak tekintendő az, hogy CoQ10 bevitellel a plazmakoncentráció növelhető²⁴. Erről egy példát a 2. ábra tartalmaz. Az összefüggés azonban nem egyenesen arányos a dózis nagyságával. Az exogén CoQ10 a plazmából a szövetekhez kerül, és bár észlelhető a már említett enterohepaticus körforgás, szó nincs azonnali kiürülésről. Egy vizsgálatban a szubsztitúció megszakítása után mintegy 33 órával a plazmaszint csökkenni kezdett, de napi 300 mg két hétig tartó adagolása után egy hónappal még mindig 74%-kal volt magasabb a kiindulási értékénél¹².



2. ábra. Koenzim Q10-pótlás egészségesekben (24 nyomán)

A koenzim Q10 és a szív- és érrendszeri betegségek megelőzése (KiSel-10 tanulmány)

A KiSel-10 (Intervention With Selenium and Q10 on Cardiovascular Mortality and Cardiac Function in the Elderly Population in Sweden) vizsgálat egy 2012-ben ismertetett fontos cardiovascularis prevenció tanulmány volt, ezért kiemelt figyelmet érdemel¹². Egy Svédországban, vidéken élő, idős lakosságcsoportban megvizsgálták azt, hogy a koenzim Q10 és a szelén együttes alkalmazása a placebohoz képest befolyásolja-e a cardiovascularis és az összhalálozást, a krónikus szívelégtelenség súlyosságát és a szívműködést. Utóbbiak tisztázása érdekében echokardiográfias és natriuretikus peptid vizsgálatokat is végeztek.

A 10 300 fő lakosú délkelet-svédországi települé-

sen, Kindán egy epidemiológiai tanulmányban már 1998 óta folyamatosan követik a lakosság egészségi állapotának alakulását. A helybéliektől ezért nem volt idegen az újabb vizsgálatra való toborzás. Minden 70–88 év közötti egyént (n = 1320) meghívtak a vizsgálatba, azt 876 önkéntes el is fogadta. Részletes kivizsgálást követően 443 egyének ajánlották fel a tanulmányban való részvételt. A beválasztás alapvető feltétele az önkéntesség, a Kinda Önkormányzathoz való helyi tartozás és a 4 éven keresztül várható együttműködés volt. A tanulmányból kizárták a következőket:

- 4 héten belüli friss szívizominfarktus,
- 4 héten belül tervezett szív- és érrendszeri műtét,
- túlélést befolyásoló súlyos társbetegség,
- nem várható, hogy a beteg pszichés problémák miatt képes 4 éven keresztül együttműködni,
- a beválasztáskor habozik vagy nem érti meg az együttműködés feltételeit,
- problematikus az utazása az Egészségügyi Ellátó Központba,
- alkoholistá vagy kábítószer-élvező.

A betegeket véletlenszerűen választották be a két csoportba. 222-en placebo, 221-en pedig napi 2×100 mg CoQ10 kapszulát (Caps. Bio-Quinon[®]) és napi 200 µg szerves kötésben levő szelén tablettát (Tabl. Seleno Precise[®]) kaptak. A vizsgálat költségeit a Pharma Nord Aps., az Östergötland Megyei Tanács, a Linköping Egyetem és a Svéd Kutatási Tanács támogatta, a szelén tablettákat és a koenzim Q10 kapszulákat a Pharma Nord Aps. adományozta.

A két csoport kiegyensúlyozott volt a vizsgálat kezdetekor a nem, az életkor, a körelőzmény, a cardiovascularis kockázati tényezők, a társbetegségek, a NYHA-stádiumok, az NT-proBNP átlagos szintek, a 40% alatti ejekciós frakciójú résztvevők száma és a gyógyszerelés tekintetében (kivétel: a placebo csoportban többen kaptak angiotenzinkonvertáló enzim gátlót: 24,3% vs. 15,8%). 215 résztvevő lépett ki idő előtt a vizsgálatból, általában indoklás nélkül, egyéb betegségre hivatkozva, vagy azért, mert túl soknak ítélték a beszedett tablettákat.

A szív- és érrendszeri halálozás 28/222 (12,6%) volt a placebo csoportban és 13/221 (5,9%) az aktív szerrel kezelt csoportban, amely szignifikáns különbség (χ^2 : 5,97, p = 0,015) és jelentős mértékű, 55%-os csökkenésnek felel meg.

Az aktív szerrel kezelt csoport összhalálozása 28 (12,7%) volt, ami nem különbözött jelentősen a placebo csoportban 36 (16,2%) tapasztaltról.

Az NT-proBNP plazmakoncentrációja a placebo csoportban nőtt, az aktív szerrel kezelt csoportban nem változott, a különbség szignifikáns (p = 0,014). A vizsgálat végén az aktív kezelési csoport résztvevői nagyobb arányban voltak a magasabb ejekciós frakciójú osztályokban, mint a placebo csoport tagjai.

A kezeléssel összefüggő probléma egyedül a hasmenés volt, hiszen a koenzim Q10 kapszula olajat tartalmaz. Gyógyszer-interakció nem volt megfigyelhető.

A CoQ10 és szelén kombinációja nagyon jó választásnak tűnik a szív- és érrendszeri betegségek, elsősorban a szívelégtelenség megelőzésére és kezelésére. Az elért 55%-os cardiovascularis mortalitás csökkenés jelentőségében egyenértékű (szám szerint csaknem kétszer jobb) a nagy kardiológiai ACE-gátló, angiotenzin-receptor-blokkoló, sztatin, béta-receptor-blokkoló vagy acetilszalicilsav tanulmányok eredményeivel. A KiSel-10 tanulmány kiváló eredményeit azonban nyilvánvalóan meg kell erősíteni, hiszen korlátai jelenleg éppen a kiugróan nagy cardiovascularis mortalitás csökkenésben, a viszonylag kicsi betegszámban és az idős népességben rejlenek.

A CoQ10 + szelén terápiás alkalmazása a cardiovascularis prevencióban ezért jelenleg B típusú evidencia, amelyet egy randomizált, kontrollált tanulmány támaszt alá, és a kisebb obszervációs vizsgálatokkal együtt értékelve alkalmazása valószínűleg hasznos (II/a osztály).

A hypertonia kezelése koenzim Q10-zel

Először 1975-ben közölték azt a megfigyelést, hogy a CoQ10 csökkenti a vérnyomást²⁸. Ezt követően, az eredmény megerősítése céljából számos vérnyomáscsökkentő tanulmányt végeztek. 2007-ben egy metaanalízisben összegezték az eredményeket²². Tizenegy vizsgálat adatait tartották alkalmasnak az elemzésre, ezek közül négy volt randomizált, placebóval kontrollált, ezen belül egy keresztezett és hét kontroll csoport nélküli megfigyelés. A randomizált vizsgálatok 8–12 hétig, a megfigyelések általában 4–16 hétig (az egyik 56 hétig) tartottak. A keresztezett tanulmányban (18 beteg) szignifikáns ($p < 0,001$), 11/8 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést értek el. A másik három randomizált vizsgálatban (aktív kezelés 63, placebo kezelés 57 beteg) a vérnyomás a placebohoz képest szignifikáns mértékben ($p < 0,001$), 14,64/6,27 Hgmm-rel csökkent. Az obszervációs vizsgálatokban (214 beteg) a vérnyomás átlagosan 13,5/10,3 Hgmm-rel csökkent, amely szintén szignifikáns ($p < 0,001$).

Mellékhatásként elvéve gyomor-bél rendszeri panaszokat jeleztek, elsősorban hányingert, puffadást és hasmenést.

Meglehetősen változatosan adagolták a CoQ10-et, a korai tanulmányokban napi 30 mg-ot, később napi 100, sőt 225 mg-ot adtak.

A metaanalízis értékét számos probléma korlátozta, ahogyan erről a szerzők be is számoltak. A metaanalízisbe bevont betegcsoportok ugyanis semmi esetre sem tekinthetők homogénnek, nem volt egységes az életkor, a kezelés időtartama, a megválasztott CoQ10 dózis, az egyidejűleg használt kezelés és a kizárási kritériumok. Egy esetben koszorúér-betegeket, egy másikban izolált szisztolés hypertóniásokat vizsgáltak.

A CoQ10-zel elért vérnyomáscsökkentés nagysága mindenesetre imponáns, felér egy nagy vérnyomáscsökkentő osztályba tartozó szer hatásával. Az eredmény egy metaanalízisből származik, ezért evidenciaszintje jó. A hatásmechanizmus azonban gyakorlatilag ismeretlen. Egyesek szerint a teljes perifériás rezisztencia csökkenéséről lehet szó. A CoQ10 erős antioxidáns, ezért védi az endothelt és helyreállíthatja a nitrogén-monoxid-szintézist, illetve annak relaxáló hatását⁷. Mindenképpen meg kell azonban jegyezni azt, hogy a CoQ10 egészséges állatban vagy emberben semmiféle közvetlen vasodilatator vagy vérnyomáscsökkentő hatással nem rendelkezik. Hypertóniás népességben nem történt vele mortalitásvizsgálat sem, és bár mellékhatás-profilja placebo szintű, jelenleg csak kiegészítő kezelésre javasolható.

A koenzim Q10 alkalmazása szívelégtelenségben

Mivel a CoQ10 a mitochondriumok energiatermeléséhez nélkülözhetetlen, nagy érdeklődés övezi a szívelégtelenségben betöltött esetleges szerepének vizsgálatát.

Állatkísérletes és obszervációs vizsgálatok felvetették azt, hogy a koenzim Q10 javíthatja a szívelégtelenségben szenvedő betegek túlélését, illetve a klinikai tüneteket és panaszokat⁴. Ennek tisztázása céljából több nemzetközi tanulmány zajlik, illetve fejeződött be a közelmúltban, pl. a placebóval kontrollált kettős vak mortalitásvizsgálat, a Q-SYMBIO¹⁸.

A CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in heart Failure) vizsgálatban (rosuvastatin hatékonysága szívelégtelenségben) tanulmányozták a CoQ10-szint alakulását és a szívelégtelenségben szenvedő betegek cardiovascularis eseményeinek összefüggését is. A magasabbhoz képest az alacsony szérumszintű betegek (alsó harmad) rosszabb prognózisúnak bizonyultak¹⁴. Sokan azt a kijelentést is megkockáztatták, hogy a rosuvastatin adása mellett azért nem észlelték a vascularis események szignifikáns csökkenését, mert a kezelés csökkentette a CoQ10-szintet. A rosuvastatin csoportban azonban, bár csökkent a CoQ10-koncentráció, mégsem rosszabbodott nagyobb arányban a szívelégtelenség, mint a placebo csoportban, sőt nem volt több az izomfájdalom és a kezelés megszakítása sem. Mindez vonatkozott a legalacsonyabb (alsó harmadba tartozó) CoQ10-koncentrációjú betegekre is.

Egy, az 1966 és 2005 között elvégzett, 11 vizsgálat eredményét összegző metaanalízis szerint legalább hat hónapon keresztül alkalmazott 60–100 mg CoQ10 az ejekciós frakciót 3,7%-kal, a perctérfogatot pedig 0,28 l/perccel növelte, az életminőséget javította¹⁶. Egy újabb metaanalízis hasonló eredményre jutott, az ejekciós frakció 3,67%-os növekedését észlelték⁸. A fentiekben már ismertetett KiSel-10 tanulmány kedvező adatokat szolgáltatott a CoQ10-zel együtt adott szelénnek a szívelégtelenség biokémiai és echokardiográfiai markereire kifejtett hatásáról¹².

2013. május végén az Európai Kardiológusok Társasága Szívelégtelenség Kongresszusán mutatták be a randomizált, placebóval kontrollált, kettős vak Q-SYMBIO vizsgálat eredményeit, amelyről folyóiratban eredeti közlemény még nem jelent meg²⁹. 420 súlyos szívelégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium) szenvedő beteg véletlen besorolás alapján kapott két éven keresztül vagy napi 3×100 mg CoQ10-et vagy placebót. Az átlagos ejekciós frakció 33%, az átlagos életkor 62 év volt. A primer végpont az ún. elsőként fellépő jelentősen kedvezőtlen szív- és érrendszeri eseményből (kórházi felvétel a szívelégtelenség rosszabbodása miatt, szív- és érrendszeri halál, sürgős szívtranszplantáció vagy mechanikus keringéstámogatás) állt. A primer végpontot 29 beteg (14%) érte el a CoQ10 betegcsoportban és 55-en (25%) a placebocsoportban. A különbség szignifikáns (kockázati arány 2,0, CI 1,3–3,2, $p = 0,003$). Szignifikáns mértékben ($p = 0,01$) csökkent az összességben: CoQ10 csoportban 18 beteg (9%), placebocsoportban 36 beteg (17%); a szív- és érrendszeri halálozás ($p = 0,02$) és a szívelégtelenség miatt hospitalizáció ($p = 0,05$) is. Bő 10 évvel ezelőtt az ACE-gátlókkal és béta-receptor-blokkolókkal végzett tanulmányok eredményei átírták a szívelégtelenség kezelését. Azóta a Q-SYMBIO szerint a CoQ10 az első gyógyszer, amely javítja a túlélést a betegségben. Az eredményeket nyilvánvalóan mihamarabb írásban is közölni kell, azokat több vizsgálattal meg kell erősíteni, a betegszámot ki kell bővíteni, és amennyiben a CoQ10 kedvező hatása minden kétséget kizáróan igazolódik, akkor meg kell változtatni a kezelés gyakorlatát, és ki kell bővíteni a módszertani ajánlásokat.

Az eredmények magyarázata talán az lehet, hogy mivel a CoQ10 nélkülözhetetlen az ATP termeléséhez, és szívelégtelenségben a szervezet Q10-szintje alacsony, a pótlás csökkentené a szivizomsejt energia-szükséglete és a kínálat közötti különbséget²⁵. Ehhez járulhat hozzá a CoQ10 antioxidáns hatása, amely csökkentheti a szabad gyökök által okozott szivizomsejt-károsodást²³. Az eddigi kutatások alapján bizonyítottnak tekinthető, hogy szívelégtelenségben az alacsony CoQ10-nek a halálozást előrejelző szerepe van, amelynek értéke valószínűleg összevethető az NT-proBNP-ével^{14, 16}. Ezért szívelégtelenségben a CoQ10 szintek tesztelése haszonnal kecsegtet, a CoQ10-pótlás pedig egyre inkább reményteljes.

Sztatinkezelés és koenzim Q10

A koleszterin és a kinonok szintézise sokáig közös, a sztatinok pedig a szintézist még a közös út elején, a mevalonsav kialakulásának szintjén gátolják. Minden sztatinvizsgálatban a koleszterincsökkenéssel arányos CoQ10-csökkenést tártak fel, és bár a HMG-CoA-reduktáz gátlása következtében a cardiovascularis események száma csökken, és eközben a mellékhatás is kevés, mégiscsak észlelhetők az izomzattal kapcsola-

tos kedvezőtlen szövődmények^{20, 21}. Csábító gondolat annak a messzemenő következtetésnek a levonása, hogy a sztatinkezelés során észlelt, CK-emelkedéssel járó izomgyengeség, myopathia (myalgia-myositis-rhabdomyolysis) éppen a CoQ10-szint-csökkenés következménye lenne.

A sztatin okozta myopathiák a kezelték 10–15%-ában jelentkeznek, arányuk és súlyosságuk általában, de nem mindig az alkalmazott adag nagyságával párhuzamosan növekszik, ám a kezelés megszakítása csak ritkán szükséges¹. Dyslipidaemiában a CoQ10-szint csaknem mindig magas, és bár a sztatinkezelésre a CoQ10-szint mintegy 16–54%-kal csökken, de csupán az egészséges kontroll egyének szintjére. Az sem bizonyított, hogy a sztatinok okozta myopathia mitochondriumkárosodáson keresztül lépne fel. Teljesen ellentmondóak az adatok a CoQ10-pótlásnak a sztatin okozta myopathiákra kifejtett hatásával kapcsolatban is^{20, 21}. Sztatinkezelés során azonban feltételezhetően helyes a CoQ10 pótlása akkor, ha a plazmakoncentráció valamilyen ismert vagy ismeretlen ok következtében túlzottan alacsony. Ilyen társult állapot pl. a szívelégtelenség. Ebben az esetben ugyanis a plazmakoncentrációja a mortalitás előjelzője lehet^{14, 16}.

A sztatinintoleranciát újabban összefüggésbe hozzák a COQ2 gén genetikai variációival. Tekintettel arra, hogy a CoQ10-hiány genetikai okai között a PDSS1, PDSS2, CABPC1, COQ2, COQ9 mutációi már bizonyítást nyertek, érdekes kutatási terület lehet a sztatinintolerancia és a CoQ10-hiány közötti esetleges genetikai kapcsolat tisztázása^{19, 20}.

Következtetések

Magyarország lakossága rövidebb ideig él, mint az Európai Unió átlaga. 2003-ban a férfiak várható élettartama 68,3 év, a nők pedig 76,5 év volt, eközben a 60 év felettek aránya hozzávetőleg 20%. 2008-ban a cardiovascularis eredetű halálozás tette ki az összhála-
lozást túlnyomó többségét, hiszen aránya 53% volt⁹. Egy kutatás szerint a szívelégtelenség átlagos hazai prevalenciája 1,6%, de idősebb korban már 10% körüli¹¹. Egy nyolc megyét felölelő reprezentatív vizsgálat szerint a 45–54 év közötti férfiak hypertoniaprevalenciája regionális (kelet-nyugat irányú) különbséget mutatva 18,4–32,5%, 65–74 év között pedig 41,8–62,7%²⁶.

Magyarország tehát a nagy cardiovascularis kockázatu országok közé tartozik, miközben a megelőzést, diagnosztikát és kezelést számos, naprakész módszertani útmutató segíti. A megfogytakozott, idősödő népesség cardiovascularis halálozását nyilvánvalóan az ajánlásokban foglalt kezelési módszerek pontos kivitelezésével kell csökkenteni, a kiegészítésként hozzáadott CoQ10 pedig tovább javíthatja az életkilátásokat.

Irodalom

1. **Abd TT, Jacobson TA:** Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf* 2011; **10:** 373-387.
2. **Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M, Rosén A, Dahlström U:** Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation: A 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Int J Cardiol* 2012. May 22. epub
3. **Bonakdar RA, Guarneri E:** Coenzyme Q10. *Am Fam Physician* 2005; **72:** 1065-1070.
4. **Camara AK, Lesnefsky EJ, Stowe DF:** Potential therapeutic benefits of strategies directed to mitochondria. *Antioxid Redox Signal* 2010; **13:** 279-347.
5. Coenzyme Q10. Monograph. *Altern Med Rev* 2007; **12:** 159-168.
6. **Crane FL, Hatefi Y, Lester RL, Widmer C:** Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1957; **25:** 220-221.
7. **Digiesi V, Cantini F, Oradei A, Bisi G, Guarino GC, Brocchi A, Bellandi F, Mancini M, Littarru GP:** Coenzyme Q10 in essential hypertension. *Mol Aspects Med* 1994; **15 (Suppl):** 257-263.
8. **Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA:** Effect of coenzyme Q₁₀-supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; **97:** 268-275.
9. **Gárdos É (Központi Statisztikai Hivatal):** Társadalmi helyzetkép 2010. Egészségi állapot, egészségügy.
10. **Goldstein J, Brown MS:** Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; **343:** 425-430.
11. **Horváth L, Tomcsányi J, Tóth E:** A szívelégtelenség epidemiológiája és terápiás gyakorlata: hazai tapasztalatok a finanszírozási adatbázisok feldolgozásával. *IME* 2012; **XI:** 46-50.
12. **Hosoe K, Kitano M, Kishida H, Kubo H, Fujii K, Kitahara M:** Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007; **47:** 19-28.
13. **Landbo C, Almdal TP:** Interaction between warfarin and coenzyme Q10. *Ugeskr Laeger* 1998; **160:** 3226-3227.
14. **McMurray JJ, Dunselman P, Wedel H, Cleland JG, Lindberg M, Hjalmarsen A, Kjekshus J, Waagstein F, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Kamenský G, Komajda M, Mareev V, Wikstrand J, CORONA Study Group:** Coenzyme Q10, rosuvastatin, and clinical outcomes in heart failure: a pre-specified substudy of CORONA (controlled rosuvastatin multinational study in heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2010; **56:** 1196-1204.
15. **Mitchell P:** Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature* 1961; **191:** 144-148.
16. **Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, Pilbrow AP, Frampton CM, Lever M, Richards AM:** Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52:** 1435-1441.
17. **Montini G, Malaventura C, Salviati L:** Early coenzyme Q10 supplementation in primary coenzyme Q10 deficiency. *N Engl J Med* 2008; **358:** 2849-2850.
18. **Mortensen SA:** Overview on coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of "Q-symbio"--a multinational trial. *Biofactors*. 2003; **18:** 79-89.
19. **Oh J, Ban MR, Miskie BA, Pollex RL, Hegele RA:** Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids Health Dis* 2007; **6:** 7-12.
20. **Potgieter M, Pretorius E, Pepper MS:** Primary and secondary coenzyme Q10 deficiency: the role of therapeutic supplementation. *Nutr Rev* 2013; **71:** 180-188.
21. **Quinzii CM, Hirano M:** Primary and secondary CoQ(10) deficiencies in humans. *Biofactors* 2011; **37:** 361-365.
22. **Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, Watts GF:** Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens* 2007; **21:** 297-306.
23. **Seneş M, Erbay AR, Yilmaz FM, Topkaya BC, Zengi O, Doğan M, Yücel D:** Coenzyme Q10 and high-sensitivity C-reactive protein in ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Chem Lab Med* 2008; **46:** 382-386.
24. **Serebruany VL, Ordóñez JV, Herzog WR, Rohde M, Mortensen SA, Folkers K, Gurbel PA:** Dietary coenzyme Q10 supplementation alters platelet size and inhibits human vitronectin (CD51/CD61) receptor expression. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; **29:** 16-22.
25. **Singh RB, Wander GS, Rastogi A, Shukla PK, Mittal A, Sharma JP, Mehrotra SK, Kapoor R, Chopra RK:** Randomized, double-blind placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; **12:** 347-353.
26. **Széles G, Vokó Z, Jenei T, Kardos L, Pocsai Z, Bajtaj A, Papp E, Pásti G, Kósa Z, Molnár I, Lun K, Adány R:** A preliminary evaluation of a health monitoring programme in Hungary. *Eur J Public Health* 2005; **15:** 26-32.
27. **Turunen M, Olsson J, Dallner G:** Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim Biophys Acta* 2004; **1660:** 171-199.
28. **Yamagami T, Shibata N, Folkers K:** Bioenergetics in clinical medicine. Studies on coenzyme Q10 and essential hypertension. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975; **11:** 273-288.
29. <http://www.theheart.org/article/1545585.do> (letöltve 2013. VIII. 1.)

Levelezési cím: Dr. Nagy Viktor
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
e-mail: nagy.viktor@med.semmelweis-univ.hu

A SZUPERSZONIKUS BETEGSÉGEK KORA

Dr. Felkai Péter

SOS Hungary Orvosi Szolgálat

ÖSSZEFOGLALÁS: A világot újra és újra fenyegető, az utazók által terjesztett fertőző betegségek felbukkanása aktuálissá teszi, hogy felidézziük az első ilyen jellegű pandémiának, a SARS betegség kitörésének, lefolyásának és nemzetközi erőfeszítéssel történt leküzdésének történetét. Az aggasztó tanulság, amelyet az eseményekből le kell vonnunk, az, hogy jelenleg a világon bárhol kitörő járvány az utazók közvetítésével egy nap alatt hazánkba érkehet. A behurcolt járványok leküzdésében az alapellátás orvosainak első vonalbeli szerepe van. A szerző megvizsgálja azt a kérdést, hogy a magyar egészségügy mennyire van felkészülve egy ilyen, katasztrófával fenyegető biológiai támadásra.

KULCSSZAVAK: *pandémia, SARS, utazásorvostan, fertőző betegségek terjedése, karantén*

Felkai P: THE AGE OF „SUPERSONIC” DISEASES

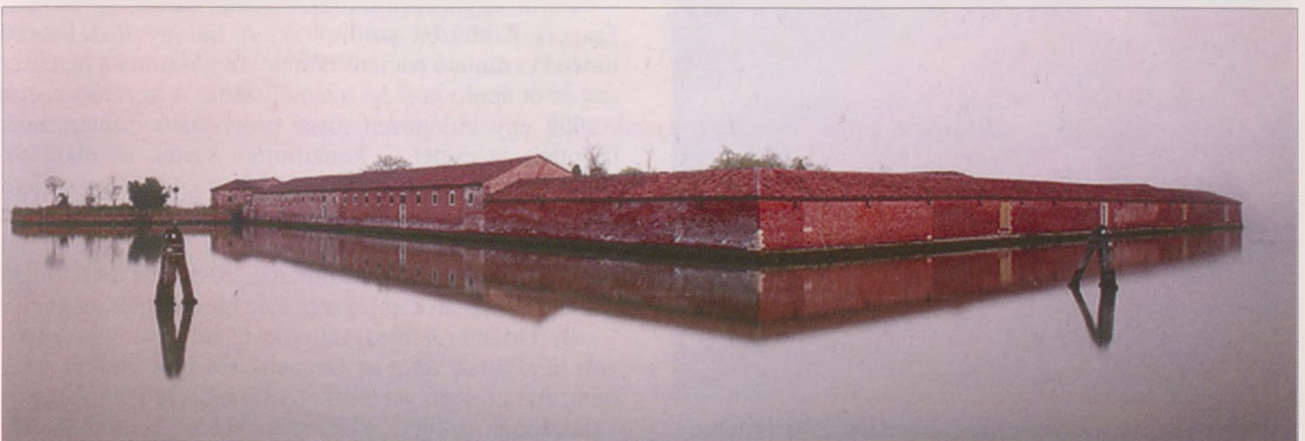
SUMMARY: *Parallel to the speeding up the modality of traveling, the traveler-borne infectious diseases spread with the same speed as a jet plane. Due to the regularly recurrent pandemics recently the H1N1) the general practitioners – by the help of the authorities – have to be prepared for identification of breakout symptoms, prevention measures, and blocking of their spreading. Hopefully by the help of recalling the history of the first real pandemic the SARS the attention of the medical professionals will be attracted. The lesson what we had to learn of the history of SARS was the infections can be emerged with the help of a supersonic aircraft.*

KEYWORDS: *SARS pandemic, travel related illness, emerging infectious diseases, quarantine, travel medicine*

Magy Belorv Arch 2013; 66: 143–148.

Az utazás kockázati tényezői között előkelő helyet foglalnak el a helyi endémiás fertőző betegségek okozta egészségi problémák. Ezen megbetegedések nemcsak a fertőzött területre utazókat fenyegetik, de az onnan elutazókat is, akik akvirálva a kórt, a világ különböző pontjaira hurcolhatják ezeket a megbetegedéseket. Azt a tényt, hogy az utazók, kereskedők és áruik, a hadseregek a fertőzések elsődleges vektoraként sze-

repelnek, a középkori nagy pestisjárvány (1347–1351) közben realizálták a közegészségügyért felelős hivatalnokok és orvosok. Védekezéséppen 1348-ban elsőként Velencében vezették be a városba érkező idegenek izolálását egy külön szigeten (1. ábra) – így megszületett a karantén intézménye,⁴ mely nevét az elkülönítés időtartamának olasz szavától (40 nap – quaranta giorni) kapta.



1. ábra. Lazaretto Vecchio, a világ első karanténszigete.

Balra fent az első szigeten tanyázott a karantén fegyveres őrsége, és a falakkal körbevett területet nem lehetett észrevétlenül megközelíteni.

Az intézkedés hatásos volt – feltéve, hogy szigorúan betartották. Az első számos halálos áldozattal járó influenzapandémia, a „spanyolnátha” a Föld lakosságának majd a felét megbetegítette. Már kitörésének első évében, 1918-ban több áldozatot követelt, mint az egész első világháború, fennállásának 3 éve alatt pedig halálos áldozatainak száma túlnőtt az emberiséget addig sújtó legnagyobb járványok produkálta veszteségeken.¹⁰ Az elképesztően nagy virulenciájú vírus (H1N1) – mely előjelzője volt a gyors antigénváltozást produkáló influenza-vírusok fenyegetésének – egy USA-beli katonai táborban, Fort Riley-ben bukkant fel, és a csapatok mozgásával Franciaországba jutott.² Innen gyorsan elterjedt kontinens szerte. A vírus világ körüli útjára valószínűleg az angol haditengerészek közvetítésével indult el, mivel az angol flotta szállította az expedíciós erőket Európába.

Mivel Spanyolország a háborúban semleges ország volt, ezért az ottani cenzúra viszonylag enyhe volta miatt a franciaországi járvány híre először Spanyolországban jelent meg. A hadviselő országokkal szemben itt nem hallgattak a járványról. Ezért – igaztalanul – a járványon rajta maradt a „spanyolnátha” kifejezés. Sok halálesetet a háborús nélkülözéseknek és a katonák legyengült szervezetének is tulajdonítottak. Luddendorf tábornok, a császári haderő főszállásmestere, a német vereség küszöbén még reménykedett, hogy a francia csapatokat betegség tizedelte állapotban legyőzheti,⁹ de mikor a betegség a német katonákat is elérte, a kudarcokat a hadsereg influenza okozta rossz harcászati képességének és rossz állapotának tulajdonította. A spanyolnáthavírus terjedésének megfékezése érdekében a vezető amerikai katonáorvosok csak a legszükségesebb hajóutakat engedélyezték, és gyakorlatot tartottak a fertőző betegek kimentésének fogásaiból (2. ábra). A kikötés előtt minden hajónak a kikötőben kellett volna vesztegelnie, amíg ki nem derült, hogy van-e beteg vagy vírus hordozó a fedélzeten. Ezeket az intézkedéseket azonban nem tartották be, így a vírus akadálytalanul folytatta gyilkos terjedését.



2. ábra. A washingtoni vöröskereszt mentőszolgálat 1918-ban az influenzás betegek szállítását gyakorolja (a kép az amerikai kongresszusi könyvtár tulajdona)

A járvány hirtelen megszűnt, és újult erővel tört ki 1919-ben: nem tudni, hogy a rekurrens vírusterjedésben a háború végén a frontról győzedelmesen hazatérő katonák ölelgetése mekkora szerepet játszott. De a kór így is csak hónapos lépésekben terjedt az egyes geográfiai régiók között.

Égészen az 1960-as évekig kellett várni arra, hogy a Földet bárki 24 óra alatt megkerülhesse – ez a teljesítmény a sugárhajtású utasszállítók menetrendbe állításának volt köszönhető. Az utazók ilyen gyors transzportjával természetesen a járványok terjedési sebessége is elérte a Föld forgásának idejét: a Földgolyó bármely pontjáról bármely virulens fertőzés egy nap alatt hozzánk érkezik, mindez olyan sebességgel, ahogy a repülőgép halad. Az első figyelmeztetést a maláriaszűnyog adta. Az 1960-as évek végén figyeltek fel arra, hogy olyan egyének is maláriafertőzöttek betegekként meg, akik maláriafertőzött terület közelében sem jártak.⁸ Hamarosan kiderült, hogy az eseteket olyan anopheles szúnyogok idézték elő, melyek az epidemikus területen kerültek a repülőgépek kabinjába, és onnan szabadultak ki többek között olyan európai nagyvárosokban, mint Párizs, Zürich vagy London.³ Az ilyen kórereditű maláriafertőzést elnevezték repülőtéri vagy kifutópálya-maláriának, és védekezésképpen a WHO elrendelte a fertőzött területen a repülőgép kabinjának pyrethrumot tartalmazó aeroszollal való permetezését az utasok beszállása és a kabin légmentes lezárása után.¹³ Egy ideig ez megfelelő megoldásnak tűnt, és a permetezés az utasok egészségét sem veszélyeztette, de Nyugat-Afrikában a pyrethroidrezisztens aminopheles gambiae fajok kicselezték a WHO és a IATA rendelkezéseit.⁵

A következő figyelmeztetés már durvábbra sikerült. 2003 februárjában sokkolta a világot egy, a maga nemében első olyan modern pandémia, mely a sugárhajtású repülőgépek sebességével hordozta a vektorokat a messzi tájakra.

Egy amerikai üzletember, Johnny Chen Hongkongból utazott Hanoi-ba, ahol leszállították őt a repülőgépről fulladásos tünetek miatt, és – mint igényes külföldit – nem az egyik hanoi közkórházba, hanem az elegáns Francia Kórházba szállították. A tüdőgyulladás-szerű tüneteket mutató páciens hamar átragasztotta a betegségét az őt ápoló kórházi személyzetre. A kezelőorvosok – akik egy különösen rossz prognózisú influenzának tartották az esetet –, konziliumot kértek az olasz dr. Carlo Urbani-tól, aki gyorsan felismerte, hogy valami nagyon virulens vírus okozta rapid terjedésű új, nem influenzás megbetegedésről van szó: el is nevezte azt súlyos akut légzési szindrómának, rövidítve SARS-nak. Mr. Chen hamarosan légzési elégtelenségben meghalt.

Dr. Urbani (3. ábra) mint neves infektológus dolgozott hazájában, ahol az Orvosok Határok Nélkül nevű nemzetközi segélyszervezet olaszországi elnökévé is választották. Mint a WHO munkatársa, Hanoi-ban dolgozott, mint a fertőző betegségek felszámolásának szakértője. Az új betegségről tartott volna előadást Thaiföl-



3. ábra. Urbani doktor vietnami kollégájával.

Még csak egy hónapja fedezte fel a SARS betegséget, mikor ő maga is belehalt. 46 éves volt csupán

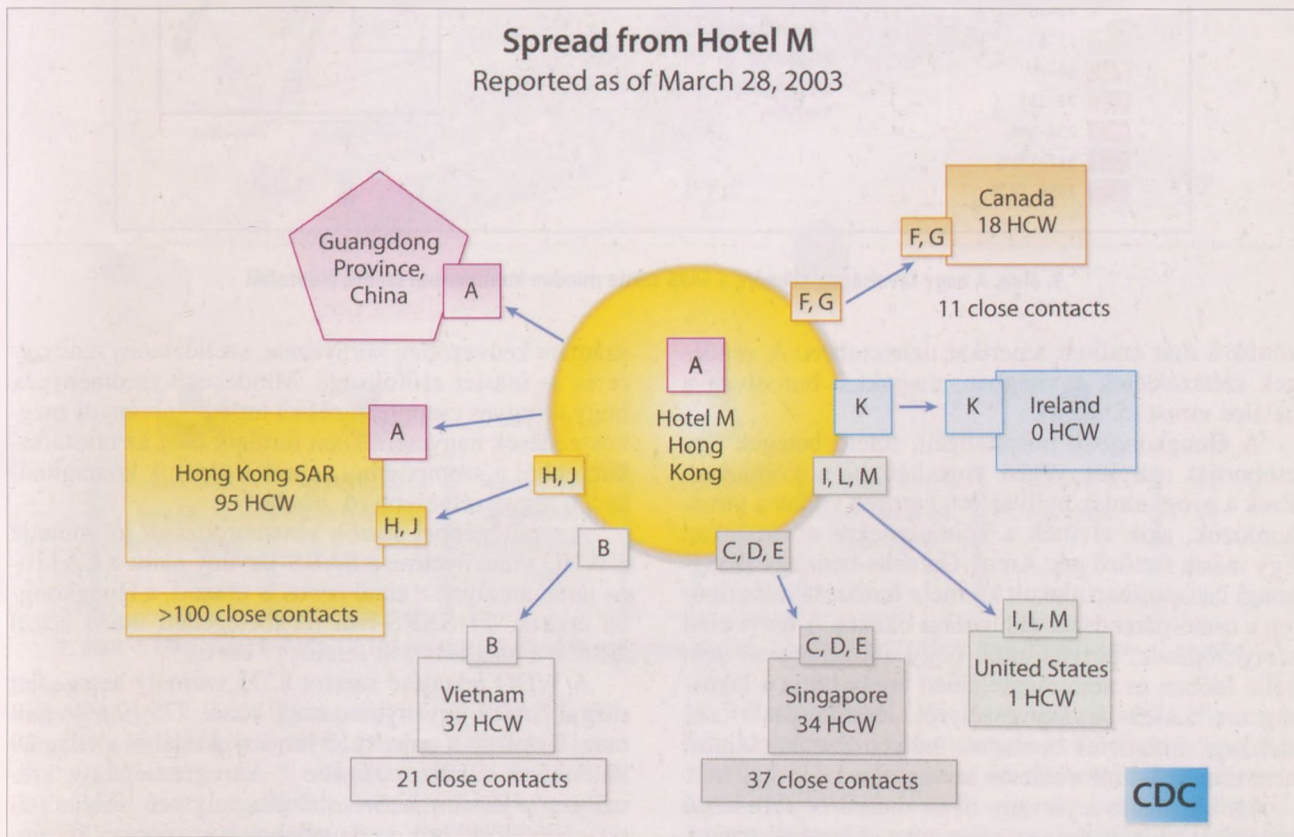
dön, amikor a repülőút alatt már lázasnak érezte magát, úgyhogy a repülőtérre mentőt kellett hozzá hívni. A mentőgépkocsi csak 90 perc múlva érkezett meg, mert a személyzetnek hirtelenében nem találtak megfelelő védőöltözéket. A bangkoki kórház elkülönítőjébe került, ahol légzési elégtelenség miatt respirátorra tettek. Utolsó pillanataiban, miután feladták neki az utolsó ke-

netet, tüdőszövetét még felajánlotta a SARS vírusának kitenyésztéséhez.

Időközben kiderült, hogy a SARS már négy hónappal a hanoi eset előtt megjelent Kína Hongkonggal szomszédos tartományában, 806 megbetegedést és 35 halálesetet okozván, de a kínai hatóságok ezt nem jelentették a WHO-nak, és később is megtagadták a WHO küldötteinek helyszíni vizsgálatát.¹⁴ A témával foglalkozó tudósok rekonstruálták a pandémia kirobbanásának menetrendjét, lényegében ez volt az első olyan járvánnyal összefüggő nemzetközi biometriai térkép (ha nem számítjuk John Snow doktor tífusztérképét 1854-ből), mely pontosan ábrázolta a SARS útját és a fertőzöttek számát (4. ábra).

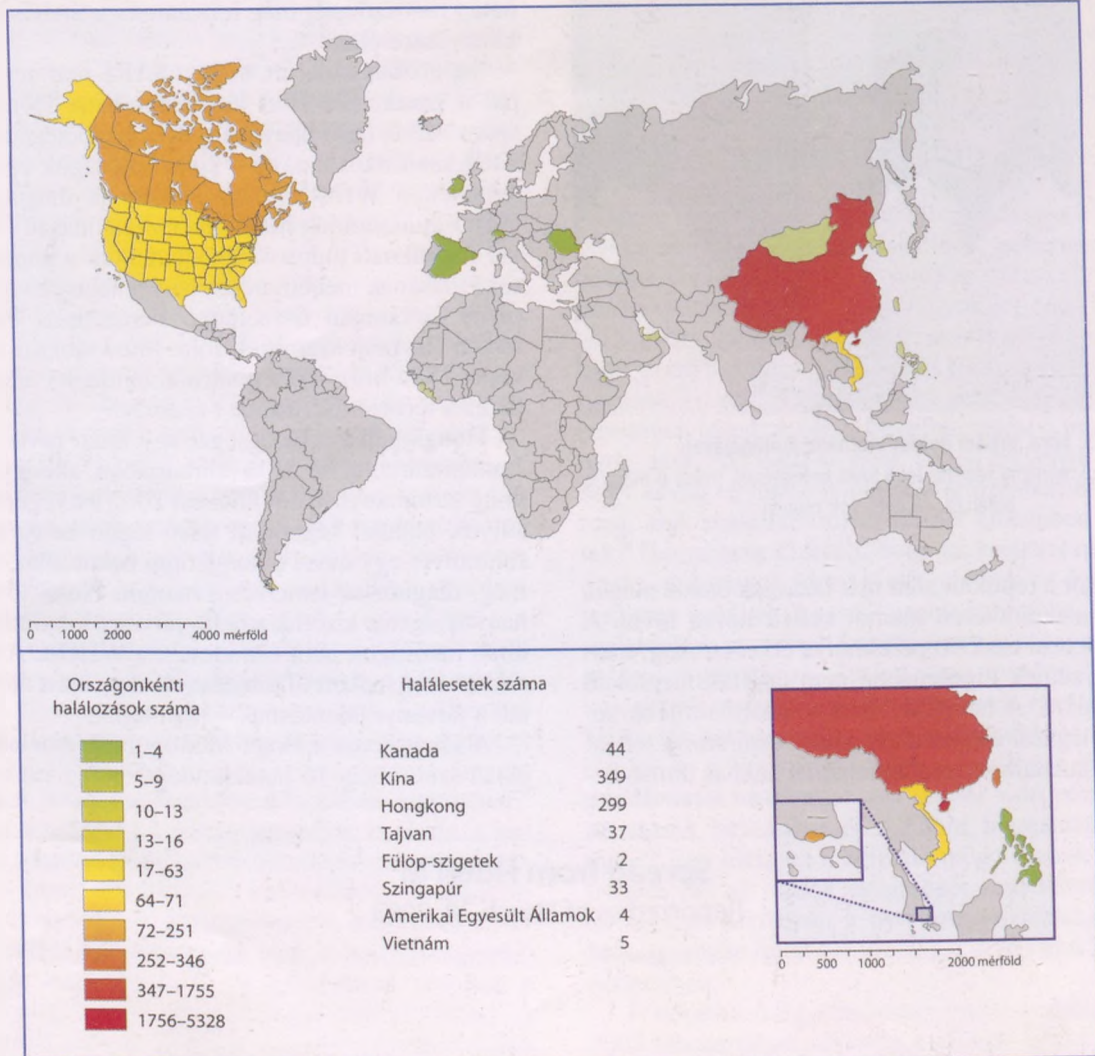
Hongkongba a betegséget egy kínai orvos, dr. Liu Jianlun hurcolta be 2003 februárjában, aki egy Guangdong tartománybeli földművest 2002 év végén kezelt a súlyos, halállal végződött felső légúti betegséggel. A földműves egy évvel a hongkongi behurcolás előtt halt meg, diagnózisa ismeretlen maradt. Noha történt néhány izolációs kísérlet a helyi járvány lokalizálására, a kínai hatóságok nem értesítették a WHO-t. A diktátúrákban megszokott titkolózásból, vagy mert nem tartották a járványt jelentősnek – nem tudni.

A kínai orvos a Hotel Metropole 9. emeleti szobájában szállt meg. 16 hotelvendéget betegített meg, kö-



4. ábra. A SARS-fertőzés kontagiozitása.

A vírusgazdák nagybetűkkel vannak jelölve, a HCW (health-care worker) a beteg által megfertőzött egészségügyi személyzet számát mutatja (dr. Julie Gerberding, a CDC igazgatójának ábrája)



5. ábra. A nagy távolságok ellenére a SARS szinte minden kontinensen szedte áldozatait

zöttük a már említett amerikai üzletembert. A vendégek szétszéledtek a világban, magukkal hurcolván a halálos vírust (5. ábra).

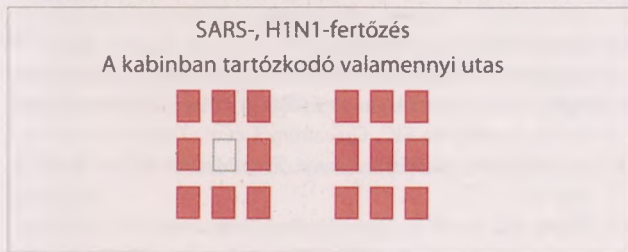
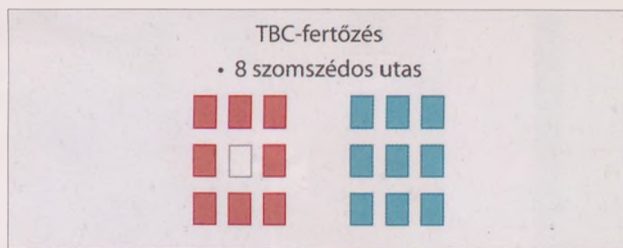
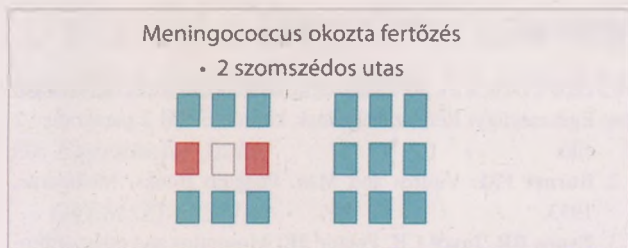
A Hongkongban hospitalizált, túlélő betegek egy csoportját március végén engedték ki a kórházból. Ezek a gyógyultnak nyilvánított betegek voltak a vírus-hordozók, akik elvitték a vírusokat a kontinensekre a vírusokat. Egy másik fertőző góc Amov Gardens-ben, egy Hongkongi lakóparkban alakult ki, mely fertőzést valószínűleg a csatornarendszer eldugulása okozta. A helyi civil szervezetek, tartván attól, hogy a kormányzat nem kellő időben és nem megfelelően tájékoztatja a lakosságot a SARS járványveszélyről, létrehozták a „so-sick.org” internetes honlapot, melyen azután, sajnos, nem csak valid információk keringtek.

Mi okozhatta a járvány ilyen mérvű és sebességű terjedését? Elsősorban a vírus magas kontagiozitása. Másodsorban az utazás sebességének (sugárhajtású repülőgép) hihetetlen mértékű felgyorsulása. Ehhez persze szükséges a repülőgépkabinok sajátos belső, utasok

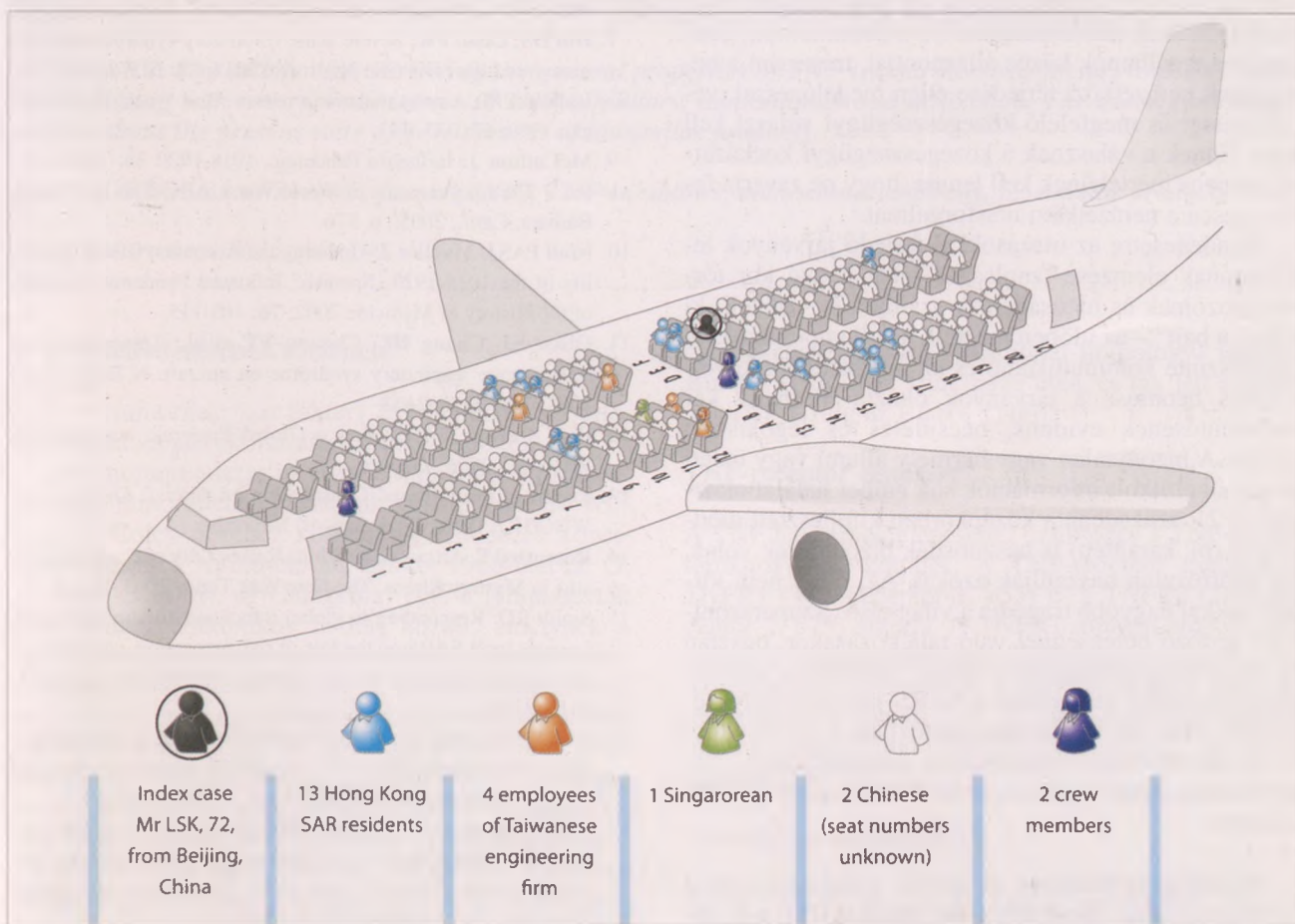
számára kedvezőtlen környezete, szellőztetési rendszerre és az utastér zsúfoltsága. Mindez azt eredményezi, hogy az egyes cseppfertőzéssel terjedő járványos megbetegedések nagymértékben fertőzik meg az utastársakat: ebből a szempontból sajnos a vírusok kontagiozitása a legveszélyesebb (6. ábra).¹¹

A repülőgéppel utazók vírus-hordozását jól mutatja a WHO utánkövetése a SARS-járvány alatt: a CA116-os járat, amelyen a kínai orvos is utazott, a Hongkongba érkező, 27 SARS-ban megbetegedett utazó közül 22-nek a haláláért volt felelős (7. ábra).¹⁷

A WHO jelentése szerint 8273 személy betegedett meg a SARS-járványban, ezek közül 775 (9,6%) halt meg. Hetek alatt terjedt el a járvány Ázsiából a világ 29 különböző távoli országába.¹⁶ Az egészségügyi személyzet a járvány kitörése elején, míg nem folyomadtak védőoltásokhoz, az összes betegek mintegy háromnegyed részét adta!¹² Dr. Urbani riasztása nyomán aktivizálódott a WHO apparátusa, hogy megszervezze az újkori történelem legnagyobb pandémiájával fenyegető



6. ábra. (A) A repülőgép kabinjában tartózkodó szomszédos utasok megbetegedése meningococcus fertőző betegségben szenvedő utas esetén. (B) A repülőgép kabinjában tartózkodó szomszédos utasok megbetegedése aktív tbc-t hordozó utas esetén. (C) A repülőgép kabinjában tartózkodó szomszédos utasok megbetegedése SARS-ban szenvedő utas esetén



7. ábra. A kínai orvos helye a CA 112 járaton, amellyel Hongkongba utazott. 22 utastársát fertőzte meg (Olsen és mtsai¹¹ nyomán)

veszély megelőzését. Ugyancsak az – gyors helyzetfelismerésének volt köszönhető, hogy a Vietnami Egészségügyi Minisztérium elrendelte a gyanús betegek elkülönítését és az utazók szűrését, így lassítva a rohamosan terjedő járvány sebességét. A SARS hatására a WHO, a CDC és az Európai Unió is felállította a maga korai járványfigyelő rendszerét (ECDC), és kidolgozták a megelőzés és az azonnali intézkedés tematiká-

ját.¹⁵ Ezen intézkedések alapjainak lerakása jelenleg is folyik az Európai Unió keretein belül (7. ábra), így hazánkban is.⁶ Ennek köszönhetően a madár- illetve a sertésinfluenza-járvány fenyegetésekor már felkészültebben állhattak a kormányzat felelősei a vírus terjedésének útjába (8. ábra). A világon eddig végigsöpört járványok, így a SARS is szerepet játszott a WHO legújabb, 2007. évi Nemzetközi Egészségügyi Rend-



8. ábra: A speciális mentőszemélyzet biológiai mentesítő öltözetben szállítja a beteget egy németországi gyakorlaton

szabályzatának kialakításában. Ez a dokumentum deklarálja a tagállamok közös álláspontját, miszerint a betegségek nemzetközi terjedése ellen megelőzéssel, védekezéssel és megfelelő közegészségügyi választ kell adni. Ennek a válasznak a közegészségügyi kockázattal arányos mértékűnek kell lennie, hogy ne zavarja feleslegesen a nemzetközi utasforgalmat.¹

Mindenesetre az utazásokkal terjedő járványok lefolyásának elemzése tanulságos lehet a mai kor törvényhozóinak és hatóságainak számára is: „növeli, ki elfödi a bajt” – az időben megtett, az állampolgárokkal való őszinte kommunikáció és az intézkedések következetes betartása a járványok okozta biológiai kár csökkentésének evidens, becsületes és legolcsóbb módja. A bizonytalan vagy bármely állami vagy üzleti érdekből eltitkolt információk sok ember halálát okozták. A 21. században a középkorban kifejlesztett módszerek (pl. karantén) is hasznosnak bizonyultak volna, ha határozottan használják azokat. Az, hogy nem történt sokkal nagyobb tragédia a világ első „szuperszónikus” fertőző betegséggel való találkozásaikor, pusztán az emberiség szerencsésén múlott. Ezekkel a tanulságokkal szolgált számunkra a SARS-járvány, mely kevesebb, mint fél év alatt megváltoztatta a járványügyi és utazás-orvostani szakemberek gondolkodását. Remélhetőleg a politikusok hozzáállását is meg fogja változtatni.

Köszönetnyilvánítás: A Szerző köszönetet mond dr. Faludi Gábor főosztályvezető úrnak (OTH) a 8. ábra rendelkezésre bocsátásáért. A kép az AMBIT (Advanced Management of Biological Threats) nemzetközi tanfolyamon, Berlinben készült.

Levelezési cím: Dr. Felkai Péter
SOS Hungary Orvosi Szolgálat
1039 Budapest, Szentendrei út 301.
Lakás: 1015 Csalogány u. 4/D
Tel.: 06-1-24-00-475; fax: 06-1-439-1440
e-mail: peter.felkai@soshungary.hu

Irodalom

1. 2009 évi XCI Tv. Az Egészségügyi Világszervezet Nemzetközi Egészségügyi Rendszabályainak kihirdetéséről 2 paragrafus, 2 cikk
2. **Burnet FM:** *Viruses and Man.* Penguin Books, Melbourne, 1953.
3. **Evans BR, Joyce CR, Porter JE:** Mosquitos and other arthropods found in baggage compartments of international aircraft. *Mosq News*, 1963; **23:** 9-12.
4. **Gensini GF, Yacoub MH, Conti AA:** The concept of quarantine in history: from plague to SARS. *J Infect* 2004; **49:** 257-61.
5. **Guillet P, Germain MC, Giacomini T et al.:** Origin and prevention of airport malaria in France. *Trop Med Int Health* 1998; **3:** 700-705.
6. **Gupta JK, Lin CH, Chen Q:** Risk assessment of airborne infectious diseases in aircraft cabins. *Indoor Air* 2012; **22:** 388-395.
7. **Hui DS, Chan PK:** Severe acute respiratory syndrome and coronavirus. *Infect Dis Clin North Am* 2010; **24:** 619-638.
8. **Isaacson M:** Airport malaria: a review. *Bull World Health Organ* 1989; **67:** 737-743.
9. **McCallum J:** Influenza Pandemic, 1918-1920. In: Tucker SC (ed.): *The Encyclopedia of World War I.* ABC-CLIO Inc., Santa Barbara, Calif., 2005., p. 576.
10. **Niall PASJ, Mueller J:** Updating the Accounts: Global Mortality of the 1918-1920 „Spanish” Influenza Pandemic. *Bulletin of the History of Medicine* 2002; **76:** 105-115.
11. **Olsen SJ, Chang HL, Cheung TY et al.:** Transmission of severe acute respiratory syndrome on aircraft. *N Engl J Med* 2003; **349:** 2416-2422.
12. **Omi S et al.:** SARS: How a Global Epidemic was Stopped, WHO ed., 2006., Geneva
13. Report of the Informal Consultation on Aircraft Disinfection. WHO/HQ, 1995., Geneva, 6-10 November
14. **Rosenthal E, Altman LK:** China Raises Tally of Cases and Deaths in Mystery Illness. *The New York Times* 2003, March 27.
15. **Smith RD:** Responding to global infectious disease outbreaks, Lessons from SARS on the role of risk perception, communication and management. *Social Science and Medicine* 2006; **63:** 3113-3123.
16. WHO: Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003". http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/, Retr: 2013.04.01
17. WHO: Update 62 _ More than 8000 cases reported globally, situation in Taiwan, data on in-flight transmission, report on Henan Province, China, 22 May 2003. http://www.who.int/csr/don/2003_05_22/en/ Retr: 2013. 05.06

A TNF ÉS A GYOMOR-BÉL RENDSZERI KÓRKÉPEK KEZELÉSÉBEN ALKALMAZOTT TNF-GÁTLÓK

Dr. Eggenhofer Judit

GYEMSZI-OGYI

ÖSSZEFOGLALÁS: A közlemény a TNF (tumornekrózis faktor) és a TNF-gátlók általános jellemzőinek ismertetését követően a TNF-gátlók két képviselőjét – adalimumab, infliximab – mutatja be. Tájékoztatást ad a biohasonló termékek fejlesztésének jelenlegi állásáról.

KULCSSZAVAK: tumornekrózis faktor (TNF), TNF-gátlók, monoklonális antitestek, hasonló biológiai készítmények

Eggenhofer J: TNF AND TNF-INHIBITORS IN THE TREATMENT OF GI DISEASES

SUMMARY: The article after reviewing the general properties of TNF (tumor necrosis factor) and TNF inhibitors dealing with two representatives of TNF inhibitors: adalimumab and infliximab. The autor gives information about the present state of development of biosimilar products.

KEYWORDS: tumor necrosis factor (TNF), TNF-inhibitors, monoclonal antibody, biosimolar products

Magy Belorv Arch 2013; 66: 149–154.

A TNF felfedezésének története¹⁸

A TNF (tumornekrózis faktor) 212 aminosavból álló, multifunkcionális proinflammatorikus citokin.

Az immunrendszer in vivo körülmények között jelentkező tumorellenes hatásának feltételezése dr. William B. Coley nevéhez kötődik. A felfedezés következő lépésének tekinthető az, amikor 1968-ban dr. G. A. Granger (Univ. of California) egy, a lymphocyták által termelt citotoxikus faktort közölt, amelynek a lymphotoxin (LT, limfotoxin) nevet adta. Granger vizsgálatait támasztotta alá dr. N. H. Ruddle (Yale Univ.), aki – Grangerrel egyidőben – vizsgálataiban hasonló hatásokról számolt be. Ezt követően dr. L. J. Old (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York) egy másik, makrofágok által termelt citotoxikus faktort talált, amely a tumor necrosis factor (TNF, tumornekrózis faktor) nevet kapta. Mind az LF, mind a TNF citotoxikus hatását az egér fibrosarcoma L-929 sejtekre kifejtett hatásuk igazolta. Jelentős lépésnek tekinthető, hogy 1981-ben ez az elképzelés szisztémás betegségekre – TNF-túltermelés okozta maláriára és endotoxinmérgezésre – vonatkozóan is elfogadást nyert. Későbbi vizsgálatok szerint a TNF a halálos endotoxinmérgezés mediátora, és kulcsszerepet játszik a halálos szepszisben. Ezt követően igazolták a monoklonális anti-TNF ellenanyag terápiás hatását, amely a történet egyik igen fontos lépésének tekinthető. A TNF saját receptorához való kötődése, illetve annak LT-val történő helyettesíthetősége a két anyag közötti funk-

cionális hasonlóságot (functional homology) igazolt, ami névmódosítást vont maga után, és így lett a TNF-ből TNF α , míg az LT-ből TNF β .

TNF-receptor rendszer

A TNF hatás megjelenéséhez szükséges a TNF-receptorokhoz való kötődés. A TNF-receptor családot a TNFR1 (TNF-receptor-1, p55) és a TNFR2 (TNF-receptor-2, p75) alkotja. A TNFR1 minden emberi szövetben expresszálódik és a TNF α legfontosabb szignálreceptora. Ugyanakkor a TNFR2 csak az immunrendszerben található – és bár ezen a receptortípuson mind a TNF α , mind a TNF β megkötődik –, biológiai szerepe csekély.¹⁶

Fiziológia – farmakológia

A TNF (korábban ez volt a TNF α , de a nevéből ma már az alfa megjelölés gyakran elmarad) elsősorban aktív makrofágokban, de más sejtekben is, így lymphoid, hízó-, szívizomsejtekben, zsírszövetben, fibroblastokban és neuronokban is termelődik. Elsődleges életani szerepe az immunsejtek szabályozásában jelentkezik, de ezen kívül apoptózist, szepszist (IL-1, IL-6 citokineken keresztül), cachexiát, pirogén tulajdonsága révén lázat és gyulladást is indukál. A rekombináns TNF immunstimulánsként, *tasonermin* néven kerül alkalmazásra. Mivel a TNF szerepet játszik a gyulladástól való válaszreakciókban, így szerepe lehet szá-

mos autoimmun betegség vagy feltételezetten autoimmun kórkép – rheumatoid arthritis, gyulladásozó bélbetegségek, psoriasis, asztma – kiváltásában is. Ez a hatás vezetett ahhoz, hogy ma már ezen kórképek kezelésében a TNF-gátlók, monoklonális antitestek sikerrel kerülnek alkalmazásra.¹⁸

Monoklonális antitestek⁶

Az antitestek, magyar nevükön az *ellenanyagok* az immunrendszer által termelt fehérjemolekulák. Jelentős részük az immunoglobulin (IgG) fehérjecsaldához tartozik. Specifikus feladatot látnak el azáltal, hogy egy adott antigénhez kapcsolódva annak inaktiválódásához vezető folyamatokat indítanak el. Legfontosabb feladatuk a szervezetbe kerülő testidegen anyagok felismerése és semlegesítése. Minden ellenanyag az idegen molekula rá jellemző, egyedi részét ismeri fel, és ahhoz kötődik.

A *monoklonális antitest* (MA) olyan ellenanyag, amely arra alkalmas, hogy felismerjen egy specifikus struktúrát az emberi szervezetben (ez az antigén), és ahhoz kötődjék. A monoklonális elnevezés abból ered, hogy antigénspecifikus B-sejtek egyetlen klónja termeli. Előnyük, hogy kiszámítható hatással és viszonylag kevés mellékhatással rendelkeznek. A poliklonális ellenanyagokkal szemben a monoklonális antitestek meghatározott specificitásúak, nagy mennyiségben és azonos minőségben állíthatók elő. A régebben alkalmazott eger monoklonális antitestek helyett a modern rekombináns technika alkalmazásával ma már humán MA állítható elő. A humán MA kevésbé vált ki ellenanyagképzést, és így nagyobb az esély az ismételt alkalmazás sikerére. Ma már jól jellemezhető molekulák. Ismerhetjük kötődési helyüket, konfigurációjukat, az effektorműködések lehetséges variációit. A szintetikus kis molekulákkal ellentétben a MA-k nagyobb méretű fehérjék. Ebből adódóan lassabb eloszlási kinetikával, a gyulladás helyére és a daganatokba történő kisebb penetrálóképességgel rendelkeznek.

Felfedezésük történetében ki kell emelni, hogy az első adat Paul Ehrlich nevéhez köthető, aki az 1900-as évek elején azt feltételezte, hogy a szelektív gyógyítást nagymértékben segítené, ha lenne egy olyan anyag (megfogalmazása szerint olyan ügynök), amelyik szelektív módon tudná megcélozni a szervezetben a betegséget kiváltó toxint. 1973-ban Jerrold Schwaber ember-eger hibrid monoklonális antitest előállítását közölte. Két évvel később, 1975-ben három kutató – G. Köhler, C. Milstein és N. K. Jerne – tette először közzé a monoklonális antitestek előállításának elvét. Munkájukért 1984-ben Nobel-díjat kaptak.¹²

Az angol elnevezésből – **monoclonal antibody** – ered az ilyen karakterű hatóanyagok elnevezésében a **mab** végződés.

TNF-gátlók

Bár a TNF-gátlók napjainkban már számos kórkép kezelésében játszanak jelentős szerepet, a továbbiakban csak két gyomor-bél rendszeri kórkép – a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa – kezelésében két, már hivatalosan is elfogadott TNF-gátlóval – adalimumab és infliximab – foglalkozunk.

Adalimumab, Humira® (AbbVie)¹⁰

Az adalimumab monoklonális antitest. A TNF-hez specifikusan kötődik. Ez a specifikus kötődés akadályozza meg a TNF-nek a TNFR1 (p55), illetve a TNFR2 (p75) felszíni receptorokkal kialakuló interakcióját. Ez a gátló hatás semlegesíti, illetve módosítja a TNF által kiváltott biológiai hatásokat, válaszokat.

Az adalimumab hatóanyagot tartalmazó készítmények két gyógyszerceg termékeként 2003-ban kerültek forgalomba. Az Abbott készítménye a Trudexa, az AbbVie készítménye a Humira. (Ez utóbbi is Abbott érdekelttség.) A Trudexa injekciót a cég kérésére az Európai Bizottság (European Commission, EC) 2007. 07. 09. dátummal a forgalomból kivonta (Commission Decision)⁹, így originális készítményként csak a Humira érhető el.

Farmakokinetikai tulajdonságok

A vizsgálatokban 40 mg adalimumab felszívódása és eloszlása egyszeri, subcutan alkalmazást követően lassú volt, a csúcskoncentráció a szérumban csak a beadást követő 5. napra alakult ki. Az adalimumab átlagos abszolút biohasznosulása ugyancsak 40 mg subcutan beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/kg-tól 10 mg/kg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumkoncentráció az adaggal részarányos volt.

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok azt mutatták, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab clearance-e. A testsúlykülönbség korrekciója után a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearance-ére. A szérumban mérhető, adalimumab elleni antitestekhez (AAA) nem kötődő szabad adalimumab koncentráció alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető volt az AAA szintje.

Farmakokinetikai adatok máj- és vesekárosodás esetén

A Humirát nem vizsgálaták máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknel.

Terápiás javallatok

A készítmények a mozgásszervi kórképek mellett gyomor-bél rendszeri indikációval – Crohn-betegség és colitis ulcerosa – is rendelkeznek. Az egyes készítmé-

nyek alkalmazási előírásában e két indikáció megfogalmazása eltérő.

Milyen megfogalmazásokat találhatunk?

Crohn-betegség

Truxeda

Alkalmazási előírás (ez szerepelt a készítmény Alkalmazási előírásában)¹⁷

4.1. Terápiás javallat

A Truxeda súlyos, aktív Crohn-betegség kezelésére javallott olyan betegeknek, akik nem reagálnak a kortikoiddal és/vagy immunszuppresszív szerrel végzett teljes és adekvát kúrára, vagy akik nem tolerálják ezeket a szereket, vagy akiknél e szerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt. Indukciós kezelésként a Truxedát kortikoszteroiddal együtt kell alkalmazni. A Truxeda adható monoterápiaként kortikoszteroid-intolerancia esetén, vagy ha a kortikoszteroid-kezelés folytatálagosan nem alkalmazható.

Az Alkalmazási előírás itt nem jelöl meg életkort, de a 4.2 Adagolás és alkalmazás című pontban az olvasható, hogy gyermekek esetében alkalmazhatóságára vonatkozóan nincs tapasztalat.

Humira

Alkalmazási előírás¹

4.1. Terápiás javallat

Gyermekkori Crohn-betegség

A Humira súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknek (6–17 éveseknél), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a primer étrendi kezelést, egy kortikoszteroidot és egy immunmodulánst, vagy akik nem tolerálták ezeket a szereket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak.

Összehasonlítva a Truxedában leírtakkal, már két változást is találunk: megjelent a gyermekkori alkalmazhatóság, de eltűnt a felnőttkori ajánlás.

A CHMP, az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) emberi felhasználásra kifejlesztett gyógyszerek értékelésével foglalkozó bizottsága 2012 novemberében, újraértékelve a készítmény indikációs területeit, a következőket fogadta el:

A Humira a következő betegcsoportok kezelésében alkalmazható:

Mérsékelt vagy súlyos, aktív Crohn-betegség esetén olyan felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően más kezelésekre, illetve akiknél egyéb kezelések kontraindikáltak.

6–17 év közötti, súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők esetében, amennyiben egyéb kezelésre nem reagálnak, illetve akiknél egyéb kezelések kontraindikáltak.

Mérsékelt vagy súlyos, aktív colitis ulcerosa esetén olyan felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően más kezelésekre, illetve akiknél egyéb kezelések kontraindikáltak.

Azaz a Crohn-betegség felnőtt- és gyermekkorban is elfogadott lett, és újdonságként megjelent a colitis ulcerosa.

A fentiek az EMA által közzétett ún. European Public Assessment Report (EPAR) összefoglalójában jelentek meg. Az indikációk részletes megfogalmazása a módosított alkalmazási előírásba a későbbiekben épül be, illetve egy újabb EPAR kerül majd közlésre. Az indikációk hivatalos megfogalmazása elérhető lesz az összes hivatalos Európai Unió nyelven azt követően, hogy a változtatás az Európai Bizottság (European Commission, EC) által elfogadásra került. Ez még nem történt meg, azaz a hivatalos Alkalmazási előírás – amely az EMA honlapján megtalálható – a gyomor-bél rendszeri indikációk közül még csak a gyermekkori Crohn-betegséget tartalmazza.

Alkalmazhatósága vese- és májkárosodásban

Nem állnak rendelkezésre megbízható adatok vese-, illetve májkárosodásban szenvedő betegek vonatkozóan, így az alkalmazandó dózisokra javaslat nem tehető.

Humira az „Év Gyógyszere” 2008-ban

Az „Év Gyógyszere” díjat a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság alapította 1997-ben. Azóta a Társaság évenként folyamatosan választja ki az arra esélyes készítmények közül az év legjelentősebbnek tartott új gyógyszerét, és ítéli oda az Év Gyógyszere díjat. A 2008-as évben ebben a rangos elismerésben – nem először a díj történetében – két gyógyszer is részesült. A myeloma multiplex kezelésében áttörést jelentő borteozomib hatóanyagú Velcade® (Janssen-Cilag) és a Humira lett az Év Gyógyszere. A Társaság a Humirára vonatkozó döntésének indoklásában rámutatott arra, hogy – idézem: „a termék a ma leghaladóbb terápiás eszköznek tekintett, biológiai eredetű hatóanyagot tartalmaz, amely teljesen emberi eredetű fehérje felhasználásával áttörést jelent a súlyos krónikus gyulladáshoz, jelenleg gyógyíthatatlan autoimmun betegségek, mint pl. rheumatoid arthritis és Crohn-betegség kezelésében”.³

Infliximab, Remicade® (Janssen Biologics B.V.)¹⁴

Az infliximab egy kiméra jellegű humán-murin IgG1 monoklonális antitest, amelyet egéredetű hibridóma sejtekben, rekombináns DNS-technológiával állítanak elő. Nagy affinitással kötődik a TNF-nek mind az oldható (szolubilizálható), mind a transzmembrán formájához, de nem kötődik a limfotoxin-alfához (TNFβ). Az infliximab hatásmechanizmusa teljes mélységében nem tisztázott. Az oldható TNF neutralizálása nem elegendő a hatás mechanizmusának magyarázatára, lásd etanerceptet, ami ugyan kötődik a TNF-receptorhoz, de mégsem hordoz ebből eredő terápiás hatást. Az infliximab farmakológiai hatását úgy éri el, hogy eliminálja azokat a gyulladáshoz szerepet játszó sejteket, amelyek membránjukon TNF-et expresszálnak oly módon, hogy indukálja a T-lymphocyták és monocyták apoptózisát, illetve blokkolja a leukocytamigrációt.¹⁰

Különböző *in vitro* bioassay vizsgálatokban tapasztaltak szerint az infliximab meggátolja a TNF funkcionális aktivitását. Transzgenetikus egerekben, ahol a humán TNF folyamatos expressziója következtében polyarthritist alakít ki, ott az infliximab vagy meggátolta a betegség megjelenését, vagy a kifejlődött betegségben az ízületi kopások regenerációját tette lehetővé. *In vivo* vizsgálatokban a humán TNF-fel gyorsan kialakuló stabil komplexeket képez, amely folyamat a TNF biológiai aktivitásának csökkenését eredményezi.

Farmakokinetikai tulajdonságok

Az egyszeri 1, 3, 5, 10 és 20 mg/ttkg intravénás infliximab infúziók a maximális szérumkoncentráció (C_{max}) és a görbe alatti terület (AUC) lineáris dóziszfüggő növekedését mutatták. Steady-state állapotban az eloszlási térfogat független az alkalmazott dózistól, ami arra utalt, hogy a hatóanyag elsősorban az érrendszerben oszlik el. Az infliximab kiürülésének módja teljesen nem ismert. Változatlan formában ürített infliximabot a vizeletben nem találtak. Nem volt jelentős életkor- és testsúlyfüggő különbség a rheumatoid arthritises betegek clearance-ében és megoszlási térfogatában. Az infliximab farmakokinetikáját idős betegekben nem vizsgálták.

Máj- vagy vesekárosodás

Máj- és veseelégtelenségben szenvedőkben az infliximabbal nem végeztek vizsgálatot.

Terápiás javallatok

A pontos és részletes tájékoztatás érdekében a következőkben a Remicade készítmények hivatalos alkalmazási előírásában megfogalmazottakat idézzük!¹⁴

Felnőttkori Crohn-betegség

A Remicade javallt közepes és súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszív kezelésre, vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia van a kezelésekkal szemben; a fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú hagyományos kezelésre (beleértve az antibiotikum-terápiát, drenázst és immunszuppresszív terápiát).

Gyermekkori Crohn-betegség

A Remicade javallt súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroid, az immunmoduláns

és az elsődleges étrendi kezelést, illetve akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkal szemben. A Remicadét csak hagyományos immunszuppresszív kezeléssel kombinálva vizsgálták.

Colitis ulcerosa

A Remicade javallt középsúlyos-súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint (6-MP) vagy az azatioprint (AZA), vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkal szemben.

Gyermekkori colitis ulcerosa

A Remicade a súlyos fokú, aktív colitis ulcerosa kezelésére javallt azoknál a 6 és 17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak a kortikoszteroidokat és 6-MP-t vagy AZA-t magában foglaló hagyományos kezelésre, vagy akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkal szemben.

A Humira és a Remicade hivatalos alkalmazási előírásában található terápiás javallatok összehasonlításakor jól látható, hogy a Remicade elfogadott terápiás területe szélesebb a Humira hivatalos terápiás területénél, és megfogalmazása is részletesebb.

Gyógyszerbiztonsági megfontolások

A TNF-gátlók alkalmazása jelentős előrelépést jelent számos immunmediált gyulladással járó kórkép kezelésében. Általánosságban megállapítható, hogy alkalmazásuk biztonságos, az előny/kockázat arány kedvező, azonban nem szabad megelégedni a gyógyszercsoport hatásmechanizmusából származó jellegzetes, bizonyos esetekben súlyos mellékhatásokról.

A jelentkező mellékhatások hatásmechanizmusuk alapján osztályspecifikusak (class reaction), vagy az adott molekula okozta molekulaszpecifikusak lehetnek. Az immunglobulinok anti-(Ig)-antitest immunválaszt válthatnak ki, ami a terápiás hatást csökkentheti vagy akár meg is szüntetheti.¹³

Humira

A Humira készítmények hivatalos alkalmazási előírásában a gyógyszerbiztonságra vonatkozóan a következőket találjuk:

„A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (pl. nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, pruritus, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom.

Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak a Humira alkalmazása során. A TNF-antagonisták, így a Humira

is befolyásolja az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekezőképességét. A Humira alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a sepsist, az oppurtunista fertőzéseket és a tbc-t), a HBV reaktiválásáról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát).

Súlyos hematológiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak, mint pl. pancytopenia, aplasztikus anaemia, központi és perifériás demyelinisatiós betegségek néhány esete, lupus erythematosus, lupusszal összefüggő betegségek és Stevens–Johnson-szindróma.”¹¹

Remicade

A Remicade készítmények hivatalos alkalmazási előírásában a gyógyszerbiztonságra vonatkozóan a következőket találjuk:

A klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb, gyógyszerrel összefüggő mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, amely az infliximabbal kezelt betegek 25,3%-ánál jelent meg, szemben a kontroll betegek 16,5%-ával. A legsúlyosabb, TNF-gátló-kezeléssel összefüggő, a Remicadéval kapcsolatban jelentett, gyógyszer okozta mellékhatások közé tartozott a HBV reaktivációja, pangásos szívelgtelenség, súlyos fertőzések (beleértve a sepsist, oppurtunista fertőzéseket és a tuberkulózist), szérumbetegség (késleltetett túlérzékenységi reakciók), hematológiai reakciók, szisztémás lupus erythematosus/lupusszerű tünetegyüttes, demyelinisatiós kórképek, hepatobiliaris történések, lymphomák, HSTCL, intestinalis vagy perianalis tályog (Crohn-betegségben) és súlyos infúziós reakciók.¹⁴

Certolizumab, Cimzia® (UCB)

A certolizumab pegol (a Cimzia hatóanyagának formája) E. coli-ban expresszált és polietilén-glikollal (PEG) konjugált TNF elleni rekombináns, humanizált antitest.⁸

A rheumatoid arthritis kezelésére elfogadott és forgalomban lévő certolizumab hatóanyagot tartalmazó Cimzia 200 mg old. infúzióhoz készítményre súlyos, aktív Crohn-betegség indikációban a CHMP 2007. novemberi ülésén a forgalomba hozatali engedélyt nem adta ki. Indoklása a következő volt: „a Cimzia *haszon/kockázat aránya kedvezőtlen* az olyan súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő betegek kezelésében, akiknél egy kortikoszteroiddal és/vagy egy immunszuppresszánszal végzett teljes és megfelelő terápiás ciklus eredménytelen volt, vagy akik az ilyen kezeléseket nem tolerálják vagy esetükben orvosi szempontból ellenjavalltak.”¹⁵

Hasonló biológiai készítmények

A forgalomban lévő, gyógyszeres terápiában alkalmazott készítmények többségének hatóanyaga kémiai

szintézissel előállított molekula. Ezek a készítmények szabadalmi helyzetük alapján lehetnek *originális* vagy *generikus gyógyszerek*.

Néhány évtizede jelentek meg az új terápiás lehetőséget jelentő *biotechnológiai eljárással előállított fehérjék*, mint *biológiai készítmények* hatóanyagai. Ezek a hatóanyagok komplex, gyakran rekombináns DNS technológiával előállított termékek. Ezek a készítmények is megjelenésükkor originális, szabadalommal védett gyógyszerek. Kérdés, hogy mi a feltétele olyan gyógyszerek forgalomba kerülésének, amelyeknek hatóanyaga az originális, szabadalmát már „elveszített” biológiai készítmények hatóanyagával bizonyos szempontból azonosnak tekinthető fehérje?

Jól ismert, hogy a generikumok bevezethetőségének két meghatározó feltétele a hatóanyagának az originális gyógyszerrel való azonossága és az originális termékkel való bioegyenértékűség.

A biológiai készítmények esetében az originálissal azonos hatóanyagot tartalmazó készítményekben a fehérje-hatóanyagok aminosavsorrendje azonos, de a követő készítményeknél az originális termék hatóanyagáétól való eltérő előállítási eljárás eltérő kisértő szennyezéseket eredményezhet (ez megengedett). Ezek jelentősen megváltoztathatják az adott fehérje jellemzőit, így például immunogenitási tulajdonságuk eltérő lehet, ami az eredeti fehérjével való azonosságot kizárja, azaz a két fehérjét nem lehet azonosnak tekinteni.

És mi a helyzet a bioegyenértékűség kérdésében? A bioegyenértékűség fogalmát a biológiai készítményeknél a *biohasonlóság* váltja fel, és a generikus termék elnevezés helyébe pedig a *hasonló biológiai készítmény* (biosimilar product) elnevezés lép.

A hasonló biológiai készítményeknél alapvető feladat a biohasonlóság igazolása. A biohasonlóság igazolására – a bioegyenértékűségi vizsgálattal összevetve – számtalan típusú nem klinikai, farmakokinetikai, klinikai vizsgálat elvégzése kötelező. Az előírt vizsgálatokat az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) humán gyógyszerek értékelésével foglalkozó szakértői bizottsága, a Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP, előző neve szerint CPMP) által kidolgozott irányelvek tartalmazzák.

Az előírt vizsgálatoknak elsősorban azt kell igazolniuk, hogy a hasonló biológiai termék minősége, hatása és biztonságossága *alapvetően hasonló* a referensként szereplő originális termékével. A jelenleg hivatalos irányelvek természetesen nincsenek kőbe vésve, és várhatóan talán már a közeli jövőben változni is fognak, enyhülnek vagy talán szigorodnak.

Az *Európai Unióban* az EMA felelőssége a biosimilar termékek elfogadása. Az EMA 2013. évi tájékoztatása szerint más hatóanyagok mellett két infliximab biohasonló termék értékelésével foglalkozik. A hatóanyagra vonatkozó jelzett indikáció csak az arthritist adja meg, a GI kórképekre nem tér ki.⁴

AET BioTech [a generikumok kifejlesztésével foglalkozó AET (Alfred E. Tiefenbacher) Group-on belül hasonló biológiai készítmények kifejlesztésére létrehozott egység] és a BioXpress Therapeutics megállapodást hozott létre monoklonális biohasonló antitestek előállítására, elsősorban az adalimumab biohasonló változatának közösen történő kifejlesztésére. Az együttműködés magába foglalja a kifejlesztést, a törzskönyvezési folyamatot és a gyártást. A kifejlesztés során természetesen követik a szigorú nem klinikai és klinikai irányelveket (2012. november).²

A Boehringer Ingelheim német gyógyszer-cég biohasonló készítmények fejlesztésére és a későbbiekben forgalmazására más tevékenységtől elkülönülő részleget hozott létre. Munkájuk eredményeképpen már első terméknek, a biohasonló adalimumabnak (BI 695501) komplett I. fázisú klinikai vizsgálatát indították el. Az egészséges önkéntesek bevonásával végzendő vizsgálatok célja a vegyület farmakokinetikájának, biztonságosságának és tolerálhatóságának összevetése az originátor Humiráéval.⁵

Az Abbott természetesen „nem nézi tétlenül” a cég ilyen irányú tevékenységét, és petíciót nyújtott be az FDA-hoz azzal kéréssel, hogy akadályozza meg ezeket a fejlesztéseket.¹

Biohasonló infliximab készítmények

Mint az már az előzőekben említésre került, az EMA két infliximabtartalmú biohasonló termék értékelését említi 2013-es évi tájékoztatójában. Bár az EMA közlésében nem említi gyógyszer-céget, de feltehetően a Dél-Koreában működő Celtrion az egyik érintett cég.

A Celtrion infliximabot tartalmazó termékének (CT-P13) – a referens készítménnyel megegyező farmakokinetikát, biztonságosságot és tolerabilitást igazoló I. fázisú klinikai vizsgálatok után – már a III. fázisú klinikai vizsgálata is sikerrel zárult.⁷ A koreai FDA elfogadta a készítményt rheumatoid arthritis, Bechterew-kór (angol nyelvű szakirodalomban ankylosing spondylitis), psoriasis (feltehetően annak lehetséges altípusai), colitis ulcerosa és Crohn-betegség indikációval. Így a Remsima névre keresztelt termék lehet az első valóban forgalomba kerülő biohasonló gyógyszer.¹⁹ [Zárójelben azért azt meg kell említeni, hogy tulajdonképpen a Dr. Reddy's Laboratories Indiában törzskönyvezett, a Mabthera (rituximab) biohasonló készítménye, a Reditux, a világ első biohasonló készítménye, de ez a termék releváns országokban még nem került elfogadásra.]⁷

Következtetések

Áttekintve a rendelkezésre álló gyógyszer-értékeléseket, egyértelművé válik, hogy a jelenleg rendelkezésre álló

készítmények zöme még kémiai szintézissel előállított hatóanyagot tartalmaz. Ha azonban a közelmúlt új készítményeit vesszük számba, akkor ott az arány már jól mutatja, hogy egyre inkább teret hódítanak a biológiai készítmények, amelyeknek ugyan jelentős része még originális készítmény, de hamarosan megjelennek az ún. hasonló biológiai, angol kifejezéssel a biosimilar gyógyszerek. Nem kétséges, hogy a sok vizsgálatot, jelentős anyagi befektetést igénylő fejlesztésük ellenére is ezek lesznek a jövő gyógyszerei.

Irodalom

1. Abbott asks FDA to block adalimumab biosimilar. www.gabionline.net
2. AET Biotech and BioXpress to co-develop Adalimumab biosimilar. AET Biotech&BioXpress Therapeutics press release
3. Az Abbott vállalat HUMIRA terméke lett az „Év Gyógyszere” 2008-ban. News. www.abbott.com
4. Biosimilars applications under review by EMA – 2013Q1. www.gabionline.net
5. Boehringer starts with adalimumab biosimilar. www.biosimilarnews.com
6. **Breedveld FC:** Monoklonális antitestek a gyógyításban. Lancet 2000; **355:** 735-740.
7. Celtrion's first biosimilar antibody. www.biosimilarnews.com
8. Cimzia 200 mg oldatos inj. (UCB Pharma S.A.) hivatalos alkalmazási előírás
9. Commission decision of 09-VII-2007 withdrawing, at the holder's request, the marketing authorisation granted by Decision C(2003)3199 for „Trudexa-Adalimumab”, a medicinal product for human use. Brussels, 09-VII-2007
10. **Hoffman I, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P:** Infliximab for pediatric Crohn's disease. Drugs of Today 2008; **44:** 615-628.
11. Humira készítmények (AbbVie Ltd.) hivatalos alkalmazási előírás
12. Monoklonális ellenanyagok. oktatás.ch.bme.hu
13. **Müzes Gy:** Tumornekrózis-faktor-alfa-gátlás: nemkívánatos klinikai következmények, a biztonságosság kérdése. LAM 2009; **19:** 4-5.
14. Remicad készítmények (Janssen Biologics B.V.) hivatalos alkalmazási előírás
15. Scientific conclusions and grounds for refusal presented by the EMEA List of refusals for human medicinal products. Community Register of medicinal products EC
16. TNF Signaling. www.SABiosciences.com
17. Truxeda készítmények (Abbott Laboratories Ltd.) hivatalos alkalmazási előírás
18. Tumor necrosis factor (TNF, cachexin, or cachectin). Wikipedia (nincs forrás feltüntetve)
19. World's first biosimilar antibody is approved in Korea. www.biosimilarnews.com

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
GYEMSZI-OGYI
1054 Budapest, Zrínyi utca 3.
e-mail: eggenhofer.judit@ogyi.hu

MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG DÉL-MAGYARORSZÁGI DECENTRUM 44. TUDOMÁNYOS ÜLÉS ÉS TOVÁBBKÉPZÉS

Kiskunhalas, 2013. április 25–27.

A 44 évvel ezelőtt *dr. Iványi János* által megálmodott és elindított Decentrum tudományos ülésének megrendezésére kapott felkéréskor végiggondoltam, hogy mi is történt az elmúlt 44 évben. Iványi tanár úr akkor pont 44 éves volt, én pedig éppen megszülettem. Most 44 évesen adatott meg a lehetőség, hogy a Decentrum vándorgyűlését Kiskunhalason megszervezzük. Érdekes egybeesések, valószínűleg nem véletlen, sorsszerűnek tűnik.

Amikor *dr. Iványi János* elindította a Magyar Belgyógyász Társaság Dél-magyarországi Decentrumát, a klasszikus belgyógyászatnak teremtett tudományos fórumot. A XXI. század elején a klasszikus belgyógyászat egyik legnagyobb kihívása, hogy az elmúlt évtizedekben egyre inkább a szakmák specializálódása, a szakterületek differenciálódása és a szubspezifitások kialakulása figyelhető meg. Ezt erősíti a képzési rendszer átalakulása is abba az irányba, hogy belgyógyász szakképesítés nélkül – nem biztos, hogy helyesen – már olyan szakképesítéseket lehet szerezni, amelyek korábban csak ráépített formában léteztek. A mindennapok orvoslása és a betegágy melletti munka azonban meggyőzően bizonyítja, hogy újra és egyre inkább szükség van a részleteket szintetizálni képes, gondolkodó belgyógyászokra.

Az idei Kiskunhalason rendezett konferencia tudományos programját úgy állítottuk össze, hogy a klasszikus belgyógyászati gondolkodás álljon annak középpontjában, olyan holisztikus szemlélettel, amelyet orvosstanárok Gyulától, Szegeden keresztül Kiskunhalasig magukénak vallottak, és amit a következő nemzedéknek próbálunk átadni. *Édesapám, dr. Szepesvári Elemér* – mint Iványi Tanár Úr – szintén gyulai, 1996-ban jelent meg *Holisztikus Medicina c.* könyve, melynek 1-1 fejezete mikor elkészült, „esti meseként” hallgattuk öcsémmel, és gyermeki kritikus megjegyzésekkel még alakíthattunk is rajta. Így már jól előkészített talajra hullott *dr. Csanády Miklós professzor úr* klasszikus belgyógyászat oktatása, aki a Klinikán munkatársaival meghatározó volt abban is, hogy a kardiológia különös szépségére felhívja a fiatal kollégák figyelmét. Szombathelyen, a szigorlóévemben eltöltött gyakorlat alatt *dr. Nagy Lajos* mellett a kardiológiához kötődés véglegessé vált. Ezt követően Kiskunhalason *dr. Balogh Elemér* osztályvezető főorvosom és tanító-mesterem a mindennapokban tárta elénk a klasszikus belgyógyászat és kardiológia szépségét, annak gyakorlati alkalmazását. A szerencse vagy sorsszerűség nem eldönthető, ha az embernek ilyen *Tanárai* vannak. Ez különösen nagy feladatot ró arra a korosztályra, akik még Tőlük tanulhattak. A példaképek követése, az elsajátított ismeretek és gondolkodás továbbadása ugyan-

olyan fontos, mint a betegek gyógyítása holisztikus szemlélettel.

Ennek a kihívásnak szándékozott megfelelni a 44. Magyar Belgyógyász Társaság Dél-magyarországi Tudományos Ülése és Továbbképzése Kiskunhalason, melyre minden meghatározó orvostanárom elfogadta a meghívást, és megtisztelt bennünket és a konferenciára regisztráló több mint 400 kollégát a jelenlétével Kiskunhalason.

A konferenciát nem rendhagyó módon, olyan kóros állapotok, klinikai tünetek és laboratóriumi eredmények köré szervezett panelek keretében valósítottuk meg, amelyben a határterületek kapcsán a társszakmák képviselőit is meghívtuk. A közös gondolkodás ugyanarról a klinikai tünetről vagy állapotról különböző aspektusokból érdekesnek és izgalmasnak, konstruktív-nak ígérkezett.

A vándorgyűlést alapos előkészítés után, igen nagy érdeklődés mellett a Bibó István Gimnáziumban tartottuk. A közel 400 résztvevő az újszerű megközelítésbe állított klasszikus belgyógyászat leglényegesebb, gyakorlati haszonnal is járó irányelveit hallhatta.

A konferencián új szint jelentett a panelek elején megtartott esetbemutatók és a poszterszekció, amelyre fiatal kollégák jelentkezését vártuk. Mindkét formában az első három legjobb prezentáció díjazásra is került. A konferenciát kollégáink nagyon aktív részvétele jellemezte, összesen 39 absztraktot küldtek be. Ebből 12 esetbemutatóként, szóban hangzott el, a többit poszternek dolgozták fel.

A megnyitón *dr. Iványi János tanár úr* visszaemlékezett a korábbi konferenciákra, a szemlélet alakításának fontosságára és a Decentrum tudományos ülését azzal nyitotta meg, hogy az újszerű felépítés és az előadók személye alapján sikeres kongresszus várható.

A „Mellkasi fájdalom” panel üléselnökeként *dr. Csanády Miklós professzor úr* és *dr. Thury Attila* vezette a konferencia nyitó előadásait. A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológia Központ Invazív Kardiológián dolgozó, fiatal kolléga, *dr. Szűcsboros Tamás* mutatta be az első panel bevezetőjeként a beküldött absztraktja alapján esetét, „Stabil coronaria betegek diagnosztikus és terápiás lehetőségei” címmel, amely a konferenciát végigdolgozó független bizottság végső értékelése szerint a 2. díjas esetbemutató lett. Kecskemétről *dr. Ruby Éva* főorvosnő a pulmonológiai szempontokon túl kiváló összefoglalást adott a mellkasi fájdalomról. *dr. Varga Albert* professzor úr a képződiagnosztikai lehetőségekről, *dr. Thury Attila* az invazív diagnosztika előnyeiről és hátrányairól, *dr. Hógye Márta* professzornő a stabil an-

ginás betegek terápiájáról, külön kiemelve a frekvencia-kontroll jelentőségét, tartott magas szintű és nagy gyakorlati értékkel bíró előadást. Békéscsabáról dr. Gyimesi András főorvos úr a mellkasi fájdalom/angina pectoris diabetológiai szempontú megközelítése és dr. Csefkó Klára főorvosnő gasztroenterológiai előadása vitt holisztikus szemléletet a panelbe.

A „Fulladás – légzési elégtelenség” panel üléselnöként dr. Balogh Elemér és dr. Ugocsai Katalin vezényletével kiváló referátumok hangoztak el. dr. Sepp Róbert tanár úr a szívelégtelenség, dr. Forster Tamás professzor úr a pulmonalis hypertonia aspektusait tárgyalta. Dr. Somfay Attila professzor úr és dr. Molnár Zsolt professzor úr referátumait követően heves vita bontakozott ki a légzési elégtelenség megítélésében az oxigénigény és oxigénadás szükségessége kapcsán az intenzív és belgyógyász, pulmonológus kollégák között.

Az előző, klinikai tüneteket feldolgozó referátumokat követte a hozzájuk szorosan kötődő, laboratóriumi vizsgálati panelként a diagnosztikát sokszor nem csak megkönnyítő „Troponin” szekció, amelynek üléselnökei, dr. Erdei János laborvezető főorvos és dr. Nagy András megyei kardiológus főorvos értékelése és megbeszélése kapott főszerepet a meghatározó szaktekintélyek referátumait követően. Itt hangozott el dr. Nagy Lajos kardiológus professzor igen értékes előadása, amelyben nemcsak gyakorló, hemodinamikai labort is vezető kardiológusként, hanem mint a szombathelyi Markusovszky Kórházat vezető főigazgatója szemével is értékelte és határozta meg a troponin helyét a cost-benefit elveket is szem előtt tartva.

Az első nap tudományos programját azzal zártuk, hogy a „magas vérnyomás kezelésének legújabb 2013-as aspektusait” hallhattuk dr. Ábrahám György professzor úrtól a tőle megszokott magas színvonalon. Ennek köszönhetően még az esti időpontban is a kiskunhalasi Bibó István Gimnázium sportszarnokából átalakított 1000 m²-es plenáris ülésteremben közel teltházias hallgatóság részvételével zárult a tudományos ülés.

A pénteki délelőtti programon a „perifériás” érbetegségek három fő megjelenési formája, az **alsó végtagi fájdalom**, az erektilis diszfunkció és a szédülés-kollapszus témakörök kerültek keresttűzbe a társszakmák megközelítésével is. Így az ország egyik vezető angiológusa, dr. Pécsvárady Zsolt tanár úr bevezető referátuma mellett kiváló előadásokban bőrgyógyász, reumatológus, neurológus, diabetológus, érsebész, kardiológus és urológus is tárgyalta a saját szemszögéből a témákat. Dr. Mecsek László a DEOEC Traumatológiai és Kézsebészeti Tanszék és Diabetes-Láb Szakambulanciák képviselőjében a holisztikus szemlélet napi gyakorlati alkalmazásának bemutatásával igazolta, hogy a sebésztraumatológus hogyan törekedhet a műtét és amputáció elkerülésére. Az **„Erektilis diszfunkció” panelben** dr. Füstös József esetismertetését hallhattuk, a Kecskeméti Megyei Kórház II. Belgyógyászat Osztály és Endokrin Szakrendelés által benyújtott absztrakt alapján. Az összesen 39 beküldött absztraktból már a Szegeci Tu-

dományegyetem előzetes bírálata alapján bekerült a legjobb 12 absztrakt közé, így a plenáris ülés 5. paneljében bevezető esetbemutatásként hangozott el. A prezentáció alapján a fiatal kolléga az esetbemutatások között 1. díjat nyert. Dr. Pap Gizella magas tudományos és gyakorlati értékű előadását dr. Holman Endre urológus tanár úr 18 karikás prezentációja követte, amely a hallgatóság figyelmét ismételtelen felcsigázta. Ezt követően dr. Naszody Péter endokrinológus és dr. Varga Richárd diabetológus főorvosok kiváló referátumai tették multidiszciplinárisá a panelt.

A **„Szédülés – kollapszus” panel** dr. Makai Attila kardiológus-elektrofiziológus és dr. Balog István neurológus főorvos elnökletével zajlott. A panelhez kapcsolódó poszterszekcióban dr. Hankovszki Péter a Szegeci Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Általános Intenzív Terápiás Részleg által benyújtott „Két ájulás története” c. posztere 1. díjat, dr. Hollósi Renáta „Szédüléssel járó post stroke agyi keringészavar, hematológiai és kardiológiai-szívsebészeti megoldással” c. posztere 3. díjat nyert, mely a Kiskunhalasi Semmelweis Kórház Kardiológia és Neurológia Osztályának, a SZTE-ÁOK II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ Invazív Kardiológiai Részlegének és Szívsebészeti Osztálynak, a deszki Csongrád Megyei Mellkasi Betegségek Szakkórháza Kardiológiai Rehabilitációs Osztályának és a SZTE-ÁOK II. Sz. Belgyógyászati Klinika Haematológiai Osztályának igazi multidiszciplináris, holisztikus munkája volt.

A délutáni ülés dr. Wittmann Tibor professzor úr és a rendező kórház vezető gasztroenterológus főorvosának, dr. Kálló Zsuzsának az elnökletével indult. **„Az akut hasi fájdalom” panelben** belgyógyász, gasztroenterológus, sebész, nőgyógyász fejtette ki nézeteit és diabetológusként dr. Várkonyi Tamás tanár úr tárgyalta a holisztikus szemlélet részleteit és a diabetológia, illetve hasi panaszok közötti összefüggéseket. Ehhez a panelhez érkezett a legtöbb, szám szerint 8 absztrakt előzetesen, és a konferencia egyik legtanulságosabb panelje volt. A panelhez kapcsolódó poszterszekcióban dr. Tóth Brigitta a „Protonpumpagátló kezelés és Clostridium difficile-fertőzés együttes előfordulása” című poszterével 2. díjat nyert a szentesi Csongrád Megyei Dr. Bugyi István Kórház Belgyógyászat Osztályának képviselőjében.

A következő panel a gasztroenterológiával sokszor szorosan összefüggő **vérszegénység** témaköreit ölelte fel, amelyben nagy gyakorlati értékű hematológiai megközelítést hallhattunk dr. Borbényi Zita professzornőtől, majd ezt követően a gasztroenterológus, a nefrológus, a hepatológus és a kardiológus szemszögéből kiváló összefoglaló referátumok következtek.

Az estebe nyúló két laboratóriumi panelt még mindig nagy érdeklődés övezte, hiszen a sok újdonságot tartalmazó és egyre nagyobb szerepet kapó antikoagulálás, illetve a D-dimer problematikája került megtárgyalásra. Az **„INR – kóros alvadás” panelben** dr. Szász Károly tanár úr és dr. Erdei Ferenc főorvos úr

üléslélnöki levezetésével a Magyarországon rutinszerűen használt acenokumarol kezelés mellett az Európában alkalmazott, ám hazánkban még nem kellően elterjedt, de az ajánlások alapján egyre inkább tért nyert warfarin terápia és az új orális antikoagulánsok helyét kereste a hematológus, a kardiológus és a neuroológus. A perioperatív lehetőségekről Gyuláról dr. Havas Attila intenzív terápiás és aneszteziológus osztályvezető főorvos értékes összefoglalóját hallhattuk. Az Európai Hepatológiai Konferenciáról, Amszterdamból két nappal korábban jött haza dr. Egri Antal megyei infektológus főorvosunk, hogy a hepatológus szemszögéből tárgyalja a kóros alvadást a holisztikus medicina részeként.

A „D-dimer” panelben dr. Majorosi Károly belgyógyász főorvos és dr. Kócsy József kardiológus főorvos összefoglalóját hallhattuk üléselnökként a troponinhoz hasonló sok hozzászólást és reflexiót generáló referátumokat követően. A panel bevezető esetismertetését dr. Simon Erika, a Pest Megyei Flór Ferenc Kórház Sürgősségi Betegellátó Osztály fiatal kolléganője mutatta be Kistarcsról, „A D-dimer-vizsgálat jelentősége a mélyvénás trombózis gyanújával beutalt betegek diagnosztikájában a sürgősségi betegellátó osztályon” címmel, amely esetbemutatóként 3. díjat nyert. Dr. Szépkúti Sándor a kistarcsai Sürgősségi Osztály főorvosa a D-dimer helyét határozta meg a diagnosztikában, majd a pénteki napot dr. Pécsvárady Zsolt tanár úr foglalta keretbe, miután a reggeli nyitó referátumát követően utolsó előadóként eloszlattott néhány hiedelmet a D-dimerrel kapcsolatban.

A záró napon az anyagcsere-betegségek, a diabetes mellitus és a kóros zsíryanycsere, mint a legtöbb cardiovascularis betegség alapja és társbetegsége kapott főszerepet a referátumokban Soprontól Budapesten keresztül Szegedig. **A „Magas vércukor – HbA_{1c}” panel** összefoglaló referátumában dr. Lengyel Csaba tanár úr adott keretet a panelnek, ezt követően kardiológus szemmel a metabolikus memória és hypoglykaemia cardiovascularis jelentőségét és következményeit hallhattuk, majd a nefrológiai aspektust dr. Keresztesi Sándor főorvos úr mutatta be. A panel gyakorlatiasságát adta, hogy edukátorként Füvesné Horváth Katalin Budapestről tartott kiváló előadást.

Az utolsó, 12. panel **„A kóros zsíryanycsere”** volt, amelyben kiváló referátumokat hallhattunk dr. Juhasz Márta kecskeméti diabetológus főorvostól, dr. Márk László gyulai és dr. Tschürtz Nándor soproni kardiológus-lipidológus főorvosok előadásában, majd a konferencia záróelőadását érsebészkiént dr. Vallus Gábor főorvos úr tartotta Budapestről a rosszul kezelt lipidológiai esetek érsebészki következményeiről. Dr. Kiss Attila kecskeméti lipidológus főorvos mellett dr. Holzinger Gábor diabetológus klinikai főorvos üléselnökként a teljes kongresszusnak azzal adott spontán

keretet, hogy elnöki összefoglalójában édesapám, dr. Szepesvári Elemér Holisztikus Medicina könyvéből kiemelte:

„Ahhoz, hogy az orvosi munkát életszerűen, a maga teljességében végezhessük, a tudományosan általánosítható elvek mellett az egyedi helyzetből fakadó művészi megoldásokat is érvényre kell juttatnunk” (dr. Szepesvári Elemér).

Pénteken délután a poszterszekció prezentációi kapcsán a szakdolgozói továbbképzésen is közel 100 fős létszámban voltak jelen. Ekkor két helyen folytak párhuzamosan az előadások. Külön köszönettel tartozunk *dr. Forster Tamás professzor úrnak, dr. Lakatos Ferenc és dr. Balogh Elemér főorvos úrnak*, hogy a konferencián mindvégig a független bírálóbizottság tagjaiként a szellemi leterhelés mellett a fizikai állóképességüket is próbára tettük három napon keresztül.

Dr. Forster Tamás professzor úr a Dél-magyarországi Decentrum szekció elnöke a konferencia zárásakor kiemelte, hogy mindhárom nap látogatottsága végig igen jó volt, jeléül annak, hogy a továbbképző jellegű és a mindennapi gyakorlatban is hasznosítható információt közvetítő konferenciának még mindig nagy vonzereje lehet, főleg ha a kreditpontoszerző előadások érdekes, újszerű megközelítésben vannak összefűzve.

Egy Egerből regisztrált, szakvizsga előtt álló kolléganő a konferencia három napját követően azzal köszönt el és keresett meg távozásakor személyesen, hogy rendszereztük a belgyógyászatot a fejében. Ez a legnagyobb dicséret, amit egy továbbképző kongresszus szervezői kaphatnak. Ezért köszönet jár minden üléselnökünknek és előadónknak, hiszen ők töltötték meg tartalommal és tudománnyal, akik a négy megyét összefogó decentrum kórházainak vezető meghatározó személyiségei és mint Kócsy főorvos a paneljében üléselnökként megköszönte „a területi kötelezettséggel bár nem rendelkező”, de meghívásunkat elfogadó kiváló előadónknak Szombathelytől, Sopronon keresztül, Budapesten át Debrecenig, hogy biztosították a főtémmákkal és hozzájuk csatlakozó referátumokkal a mostani rendezvény sikerét. Ehhez nagyban hozzájárult a rendező Kiskunhalasi Semmelweis Kórház Kardiológia Osztályának munkaközössége, Dittmayer Péter a kardiológia vezető ápolója és a konferencián hosztesz feladatokat is ellátó nővérek. Az Osztály minden dolgozójának a segítségét ezúton is köszönöm.

Számos gyógyszergyár és szakmai támogató is közreműködött a 44. vándorgyűlés sikerében. Napjainkban ez nem kis teljesítmény, hiszen csaknem minden hétre esik egy-egy tudományos ülés vagy konferencia, és mindenki tisztában van az ágazat gazdasági nehézségeivel, melyet a civil nem szakmai támogatók is felismertek, és szép számmal támogatták a konferenciát.

Dr. Szepesvári Szabolcs

MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG DÉL-MAGYARORSZÁGI DECENTRUM 44. TUDOMÁNYOS ÜLÉS ÉS TOVÁBBKÉPZÉS: ESETBEMUTATÁS- ÉS POSZTERABSZTRAKTOK

I. panel: Mellkasi fájdalom

1. STABIL CORONARIABETEGEK DIAGNOSZTIKUS ÉS TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI (esetbemutató)

Dr. Szűcsboros Tamás

*SZTE II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológia
Központ Invaszív Kardiológia, Szeged*

Módszer: A 74 éves nőbetegnél 2012. júliusban mellkasi fájdalom miatt kardiológiai kivizsgálást kezdtek. Nyugalmi EKG-eltérés nem volt látható. Az echokardiográfia során jó globális és regionális bal kamra funkció igazolódott szignifikáns billentyűbetegség nélkül. Rizikófaktorok közül kezelt hypertonia állt fenn, a kalkulált SCORE 4%-nak adódott (intermedier cardiovascularis rizikó). Az ergometria pozitív lett; V4-6-ig 0,5–2,0 mm-es horizontális ST-depresszió mellkasi panaszokkal. Optimális gyógyszeres terápia mellett a következő hónapokban anginastatusa javult, CCS 2-3-ból, CCS 1-2 lett. A betegnél konzervatív, optimális gyógyszeres kezelés mellett döntöttek. Hat hónappal később mellkasi fájdalom miatt SBO-on észlelték. Az ekkor készített EKG-n izoelektromos ST-szakaszok voltak láthatóak a mellkasi elvezetésekben negatív T-hullámokkal. A beteget mellkasi fájdalom, troponin T gyorsaszt pozitivitással referálták relative sürgős koronarográfia elvégzésére.

Eredmények: A koronarográfia során szignifikáns egyér-betegség igazolódott, kritikus, proximalis ramus descendens anterior (RDA) ág szűkülettel, meglassult coronariaáramlással. Az ér revaszkularizációja egy gyógyszerkibocsátó stent implantációjával, szövődésmenyesen megtörtént. A beteget két nap múlva a küldő kórházba bocsátották, majd onnan jó általános állapotban otthonába távozott.

Következtetés: A jelenleg érvényben lévő ajánlások intermedier CV rizikó, konzervatív kezelés mellett nem limitáló stabil angina pectoris esetén az invazív kivizsgálást nem szorgalmazzák. Ugyanakkor a koronarográfiaival, akár a proximalis RDA-n látott „stabil coronariaszűkület” revaszkularizációjának indikációja sem eldöntött kérdés a prognózis javítása tekintetében. Esetünk ismertetését e témakör (vagyis a stabil coronariabetegek diagnosztikus és terápiai lehetőségei) kapcsán felmerülő kérdések vitaindítójának szánjuk.

2. MELLKASI FÁJDALOM A PULMONOLÓGUS SZEMÉVEL (poszter)

Dr. Királyházi Dóra, Dr. Ruby Éva, Dr. Bozóky Géza

*Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza,
Tüdő-belgyógyászati Osztály, Kecskemét*

Bevezetés: 73 éves idős nőbeteg. Panaszai 2012. év elején kezdődtek, kifejezett, légvételtől független jobb oldali mellkasi fájdalommal.

Esetismertetés: Számos szakvizsgálatot, kórházi kezelést követően panaszai háttérben organikus okot nem találtak, pszichés és mozgásszervi eredetűnek vélelmeztek. Osztályunkra 2012 áprilisában került felvételre. Mellkas-CT-t, háti gerinc MR-t követően a jobb felső mediastinalis thoracalis gerincszakaszt érintő és a gerinccsatornába törő térfoglaló folyamat igazolódott, amely miatt idegsebészetre került, ahol laminectomia és szövettani mintavétel történt. Rosszul differenciált sarcomatoid carcinoma metastázisa igazolódott. Parapareticus állapotban ismét osztályunkra került, ahol 2012 júniusában – anélkül, hogy onkológusokkal konzultációra, esetleges aktív kezelésre lett volna lehetőségünk – elhalálozott.

3. CORONARIAKOMPRESSZIÓT OKOZÓ SUBVALVULARIS AORTAGYÖK- PSEUDOANEURYSMA BENTALL-MŰTÉTET KÖVETŐEN (poszter)

Dr. Iglói Gábor, Dr. Csepregi László, Dr. Varga Sándor,
Dr. Babik Barna, Dr. Simon Judit, Dr. Varga Albert,
Dr. Bogáts Gábor

*Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert
Klinikai Központ, Kardiológiai Központ - Szívsebészeti Osztály, Szeged*

Három napja fennálló mellkasi fájdalom, tachycardia, hidegrázás miatt került felvételre 21 éves férfi betegünk, akinél 8 hónappal korábban mitralis műbillentyű beültetést, 3 éve endocarditis miatt Vascutek BioVal-salva kompozit billentyűgrafttal aortagyök-rekonstrukciós műtétet végeztünk. TEE és kontrasztanyag CT-vizsgálat az aortagyök mellett kialakult pseudoaneurysmát mutatott, koronarográfia dinamikus kompressziót igazolt a bal közös törzson és a CX proximalis szakaszán. A betegnél redo aortagyökcsereét végeztünk

mechanikus műbillentyű implantációval és egyenes graft beültetéssel. A retroaorticus abscessus és a szep-tikus állapot megszüntetését követően a beteg meggyógyult.

4. A MELLKASI FÁJDALOM RITKA OKAI (poszter)

*Dr. Balla Edit¹, Dr. Moga Mónika¹, Dr. Csefkó Klára¹,
Dr. Kardos Klára², Dr. Mezei Csilla², Dr. Varga Márta¹*

¹ Réthy Pál Kórház, Békéscsaba,
Gasztroenterológia

² III. Belgyógyászat

Bevezetés: A mellkasi fájdalom leggyakrabban szív-, tüdő-, nyelőcső-, gyomor-, mozgásszervi eredetű. Két betegünk esetében mellkasi fájdalmat a kardiológiai betegség mellett egy-egy ritka elváltozás okozott.

Esetismertetés:

I. A kardiológiai gondozott, szív-műtéten átesett 65 éves férfi betegnek mellkasi fájdalom miatt kardiológiai, majd tüdőgyógyászati, reumatológiai, gasztroenterológiai vizsgálatai történtek, de panaszát magyarázó eltérés nem igazolódott. A kivizsgálás kibővítésekor a mellkas-CT a korábbi szív-műtét során a műtési heg zárására alkalmazott fémklipek egyikének elmozdulását mutatta.

II. A 82 éves nőbeteg hirtelen jelentkező, kifejezetten erős mellkasi fájdalom miatt került a Sürgősségi Ambulanciára. Laborvizsgálat, EKG, mellkasröntgen, echokardiográfia és mellkas-CT akut eltérést nem mutatott, aortadissectio, tüdőembólia nem igazolódott. Később a troponin T megemelkedett, fájdalomra hátterében NSTEMI-t véleményeztünk. Szemiurgens koronarográfia során szignifikáns egyér-betegséget észleltek, RDA PTCA történt. A koronarográfia után belgyógyászati osztályunkon mellkasi fájdalmának változatlan fennállására panaszkodott, vizsgálatainkkal ennek okát akutan nem tudtuk bizonyítani. Észlelésünk 5. napján alsó végtagi gyengesége és vizeletürítési nehezítettsége jelentkezett. Kiterjesztettük vizsgálatainkat, és az MR-vizsgálat az LIV-V. csigolyát, a canalist, a myelont, a pleurát és a tüdőt érintő elváltozást mutatott, melynek hátterében specifikus folyamat igazolódott.

Következtetés: Eseteinkben a mellkasi fájdalmat kardiológiai betegség mellett egy-egy ritka elváltozás okozta. Bár jól ismert tény, hogy a „gyakori betegségek – gyakran fordulnak elő”, de komplex szemlélettel lehet és kell a jó belgyógyásznak betegeit kezelnie.

II. panel: Légszomj, légzési elégtelenség

5. EXTRÉM ELHÍZÁS OKOZTA ALVEOLARIS HIPOVENTILÁCIÓ (poszter)

*Dr. Rózsavölgyi Zoltán, Dr. Pálföldi Regina,
Dr. Pusztai Éva, Dr. Csada Edit, Dr. Somfay Attila*

*Csongrád Megyei Mellkasi Betegségek Szakkórháza,
Deszk*

Bevezetés: 40 éves fiatal nőbetegünk kivizsgálását 2012 októberében kérték Szentendréről hypoxaemia és emelkedett pulmonális nyomás miatt. 1999 óta asztmásként tartották nyilván. 2012 szeptemberében magas lázzal, gennyes köpetürítéssel észlelték, mellkasrtg beszűrődést igazolt, pneumóniával kezelték. Gyógyulását követően oxigénigénye fennmaradt és 85 Hgmm körüli pulmonális artériás nyomást mértek, majd kérték további kivizsgálását. A beteg társbetegségeiből extrém elhízása mellett hypertonia, hyperlipidaemia, hyperurikaemia voltak kiemelendők.

Kitűzött célok: Differenciáldiagnosztika a fenti kiindulási adatok alapján a beteg hypoxaemiájának meghatározására és a további terápiás teendők elbírálására.

Módszerek: Légzésfunkciós vizsgálattal restriktív légzészavart igazoltunk. Osztályos kivizsgálása során kardiopulmonális terhelést végeztünk, ennek során jelentős deszaturációt észleltünk (84–76%), terhelhetősége alacsony volt, EKG-eltérést azonban nem láttunk. Holter-féle vényomás-monitorozással nem kellően kontrollált hypertoniát igazoltunk. Vérgázvizsgálata kompenzált globális légzési elégtelenség mellett szólt.

Eredmények: Észlelése alatt a beteg ajakfékes légzési technikát sajátított el, oxigénpótlás mellett kerékpáros kondicionálást végzett.

Értékelés: Vizsgálatainkkal sem asztmát, sem COPD-t igazolni nem tudtunk. A beteg panaszaiért az extrém elhízás okozta alveolaris hipoventilációt tettük mindenekelőtt felelőssé, és jelentős, fokozatos testsúlycsökkentést, továbbá tartós otthoni oxigénkezelést javasoltunk rendszeres ellenőrzés mellett.

6. MOST ÉPPEN MITŐL FULLAD BETEGÜNK? (esetbemutató)

Dr. Tamás Erika

*Csongrád Megyei Mellkasi Betegségek Szakkórháza,
Tüdő II. Osztály, Deszk*

A köhögést, rohamszerű nehézlégzést panaszoló betegünkben 1990-ben diagnosztizáltuk asthma bronchialejét, és kombinált hörgőtágító terápiát indítottunk. Egy év múlva eszméletlen állapotban találtak rá a ga-

rázsban, 24 óráig kómában volt. Neurológiai kivizsgálása az okot nem tárta fel, köhögési syncopét tételeztünk fel és igazoltunk az intenzív osztályos kollégák segítségével.

2004 decemberében Tüdőgondozó kétoldali pneumonia kórjelzéssel utalta osztályunkra a fulladó, köhögő, mellkasi fájdalmat panaszoló beteget. Megvizsgáltuk, nem csak a tüdejét, így urgens echokardiográfiát is végezve született meg a mitrális ínhúr ruptura diagnózisa, emiatt hemodinamikai vizsgálat és két nap múlva műbillentyű-implantáció történt.

Háromhetes zavartalan kardiológiai rehabilitációt követően sürgősséggel került ismét pulmonológiai osztályra progrediáló effort dyspnoe miatt. A háttérben álló okot most az EKG tisztázta, Cordarone adására a beteg konvertálódott.

2006-ban ismét hozzánk irányították az asthmás beteget, mivel fáradékonyága és terhelésre fellépő fulladása hörgőtágító kezelés mellett sem szűnt. Mellkasi röntgenvizsgálata negatív volt, DLCO csökkent. HRCT-n alveolitist láttunk, ami az amiodaron elhagyását követően szanalódott, a beteg panaszmentessé vált.

Évek teltek el, az asthmája kontrollált, összes egészségi problémáját velünk konzultálja, mi pedig szívesen látjuk és gondozzuk.

III. panel: Troponin

7. ST-ELEVÁCIÓ + TROPONIN T POZITIVITÁS = AMI?? (esetbemutató)

Dr. Hragyil Kata

Szegedi Tudományegyetem II. Sz. Belgyógyászati és Kardiológiai Központ Sürgősségi Betegellátó Osztály, Szeged

SZTE II. Sz. Belgyógyászati Klinika Sürgősségi Betegellátó Osztályára egy 59 éves nőt szállítottak mellkasi fájdalom miatt. Panaszai, EKG-kepe és a troponin T ágy melletti meghatározása is akut szívizom-necrosis diagnózisát támasztották alá. Urgens koronarográfia azonban ép epicardialis ereket írt le. A későbbiekben elvégzett echokardiográfia és a kórtörténet alapján egy nem várt, ritka körkép igazolódott.

IV. panel: Alsó végtagi fájdalom

8. A SEBÉSZ SZEREPE A DIABETESBEN SZENVEDŐ BETEGEK KEZELÉSÉBEN (poszter)

Dr. Körei Csaba¹, Dr. Mecseky László²

¹ DE OEC Traumatológiai és Kézsebészeti Tanszék, Debrecen

² Diabetes-Láb Szakambulancia, Balassagyarmat, Budapest, Debrecen, Miskolc

Bevezetés, kitűzött célok: a sebész szerepének szemléltetése a diabetesben szenvedő betegek ellátásában.

Módszerek: Egy 47 éves nőbeteg esetét mutatjuk be, aki több éve cukorbetegségben szenved. Szénhidrát-anyagcseréjének kisiklása, valamint a lábápolás hiánya miatt mindkét oldalon, saroktájon a mély szövetet érintő fekélyek alakultak ki.

Eredmények: Komplex kezelésünk részeként, mint az intelligens kötszerek, sebkezelés, antibiotikum, orvosi pedikúr és tehermentesítő eszközök használatával sikerült sebgyógyulást elérnünk, majd cink-hialuronát segítségével teherbíró rugalmas heget kialakítani. A gondozás ellenére, valószínűleg az ingadozó anyagcsere-állapot és több ízben lezajlott infekció következtében egyik lábán a szemünk előtt alakult ki a Charcot-osteoarthropathia. Ezt radiológiailag is igazoltuk, a segédeszköz-ellátás során készített talpi nyomásvizonyokat tisztázó plantogramon a jellegzetes deformáció terhelési viszonyait láttuk. Test közeli segédeszközét az új státuszhoz igazítottuk „feet print” technológiával készített lábággal, az ortopéd cipéssel történő személyes konzultáció nyomán. Így sikerült a beteg járóképességét megőrizni.

Értékelés: A korlátozott, segédeszköz állandó használatát (minden élethelyzethez megfelelő lábággal bíró lábbeli) feltételező járóképességet szoros együttműködéssel akár évtizedekre meg lehet őrizni. Az eset tanulsága, hogy a gondos lábápolással és időben történő segédeszköz- – védőcipő – ellátással, valamint a sarki berepedések megelőzésével évekig tartó, igen nagy anyagi teherrel járó, a végtag elvesztését kockázatos kezelési folyamatot lehetne megelőzni aránytalanul kisebb költségekkel, és a társszakmák jó együttműködésével. A team fontos tagja az ortopéd cipész és az orvosi pedikúrt végző szakember is. Kiemelendő, hogy ezen szövődmények azért tudnak ilyen súlyossá válni, mert a cukorbetegségben kiesik a fájdalomérzet, ezért csak későn fordulnak a megfelelő szakemberhez.

9. MERJÜNK-E HINNI A SZEMÜNKNEK? AMIKOR A KÉZI DOPPLER A FAVORIT AZ ÉRDIAGNOSZTIKÁBAN (poszter)

*Dr. Péter Emőke¹, Dr. Jámbor Gyula²,
Dr. Pécsvárady Zsolt²*

¹ Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa, Érsebészet

² II. Belgyógyászat-Angiológia

Az obliteratív érbetegség szűrésére, súlyosságának megítélésére régóta használt a kézi Doppler-készülék. Manapság a boka/kar indexet a cardiovascularis kockázat meghatározásának egyik módszereként tartjuk számon. Romló értéke független rizikófaktor. Az érrekonstrukciós műtét eldöntéséhez azonban minden esetben képi diagnosztika történik, ennek alapján meghatározhatjuk az intervenciós radiológiai, illetve érsebészeti beavatkozás módját. Egy esetünk kapcsán arra szeretnénk felhívni a figyelmet, hogy sokszor ez az „arany standardnak” tartott módszer is félrevezető lehet. Egy korrekt anamnézis, tipikusan imponáló, jelentős claudicatiós panaszok alapján felvett betegünknel, nehezebben tapintható periferiás erek mellett angiográfia történt, ami azonban nem mutatott kóros eltérést. Bár a boka/kar index nem volt körjelző, a kóros Doppler-görbe iliacalis szűkültre utalt. Kiegészítő CT-angiográfiát készítettünk, és csak ennek igen célzott elemzése bizonyította a rossz végtagi keringés okát, amelyet az elvégzett műtét is alátámasztott. Előadásunkkal az egyszerű és olcsó kézi Doppler-készülék használatának fontosságát hangsúlyozzuk, ami nem merülhet ki csak a boka/kar index meghatározásában, a Doppler-görbe elemzése is szükséges lehet a téves diagnózis elkerüléséhez.

10. HEVENY ALSÓ VÉGTAGI ISCHAEMIA TANULSÁGOS ESETE (esetbemutatás)

*Dr. Takács Tibor, Dr. Palásthy Zsolt,
Dr. Mihalovits Gábor, Dr. Sipka Róbert
Dr. Lázár György*

SZTE ÁOK Sebészeti Klinika, Érsebészet, Szeged

Bevezetés: A heveny alsó végtagi artériás keringési elégtelenség az esetek túlnyomó többségében embólia vagy trombózis következtében alakul ki, azonban ritkán egyéb okok is állhatnak a háttérben. Az embolectomia általános sebészeti kompetencia, az artériás trombózis ellátása viszont esetenként az érsebészt is igen próbára tévő feladat lehet. Differenciáldiagnosztikai szempontból a két kórkép elkülönítése nem mindig egyszerű, emiatt az embóliák kezelése is mindinkább az érsebészet irányába helyeződik át.

Esetismertetés: A 77 éves férfi beteget a kiskunhalasi kórház SBO-jára szállították be, néhány órával korábban hirtelen kialakult jobb alsó végtagi zsibbadás, illetve fájdalom miatt. Egyéb panaszai nem voltak. Kórelőzményéből aortabillentyű-elégtelenség miatt beültetett biológiai műbillentyű emelendő ki. Helyi sebészeti konzílium egyértelműen jobb alsó végtagi artériás elzáródást véleményezett, emiatt érsebészeti átvételét kérte. Érkezésekor általános állapota stabil volt, kifejezett jobb alsó végtagi fájdalomán kívül egyéb panaszt ekkor sem említett. Az a. femoralistól distalisabban pulzus nem volt tapintható, a végtag komplett ischaemia képét mutatta, az ellenoldal keringése megtartott volt. Sürgősséggel femoralis thrombectomiát végeztünk, ennek során kis mennyiségű thrombus eltávolítása után jó beáramlást kaptunk. Eközben az aneszteziológus laktátacidózist, illetve a gyomorszondán jelentős mennyiségű vér ürülését észlelte. Az intraoperatív gasztroszkópia anatómiai vérzésforrást nem talált, diffúz vérzést látott a postbulbaris és a distalisabb területekről, és felvetette ennek ischaemiás eredetét. Az arteriotomia zárását követően az AFS nem pulzált. Ismételt arteriotomia során észleltük, hogy a beáramlás nem a lumen felől jön, hanem az érfal rétegei közül. Tekintettel az endoszkópos képre, diagnosztikus angiográfiát végeztünk, melynek során elongált, ectasiás, angulált thoracoabdominalis aortát láttunk, az a. renalisok jól telődtek, de AMS és truncus coeliacus nem ábrázolódott. Fentiek alapján aortadissectiót vélelmeztünk, amelynek eredését a korábbi aortabillentyű-csere miatt az aorta ascendensen feltételeztük. Az intraoperatív szívsebészeti konzílium a splanchnicus ischaemia gyanúja miatt hasi exploratót kért, illetve mellkasi-hasi CT-angiográfia elvégzését tartotta szükségesnek a rekonstrukció elvégzése előtt. Eközben az elvégzett femoralis refenesztrációt követően a jobb alsó végtag keringése rendeződött. Laparascópos exploratót végeztünk, transmuralis bél, illetve zsigeri ischaemiára utaló eltérést nem észleltünk. A CTA igazolta az aortabillentyű magasságából induló, mindkét oldalon AFS-re terjedő dissectiót. A CT-laborból a szívsebészeti műtőbe történő szállítás közben bardycardia, majd PEA lépett fel, a beteget elvesztettük.

Következtetés: Az aortadissectio ritka kórkép; incidenciája 5–30 eset 1 000 000 lakosra vonatkoztatva évente. A lokalizáció függvényében sokszínű klinikumot produkálhat, beleértve az akut végtagi ischaemiát is. Ritkán azonban rendkívül tünetszegény formában is jelentkezhet, betegünknel a típusos mellkasi, hasi tünetek hiányoztak, a képet izolált jobb alsó végtagi artériás elzáródás uralta. Esetenként a kórelőzmény és a tünettől minden részletére fókuszálva is nehézségeket okozhat a helyes diagnózis felállítása. Az akut végtagi ischaemia ellátása általános sebészeti osztályon csak az egyértelműen embóliának tartható esetekben javasolható.

**11.
LÁBSZÁRFEKÉLY, DIFFERENCIÁL-
DIAGNOSZTIKAI NEHÉZSÉGEK (poszter)**

Dr. Szabó Renáta, Dr. Csósz Judit, Dr. Oroján Iván

*Bács-Kiskun Megyei Kórház, Bőrgyógyászat,
Kecskemét*

2012 júniusában 83 éves nőbeteg jelentkezett szakrendelésünkön másfél hónapja fennálló, mély, nekrotikus, vérzékeny lábszárfekélyei miatt. Ezt megelőzően több alkalommal sebészet látta el varixvérzés miatt. Az alkalmazott kezelés ellenére fekélye gyorsan progrediált, 2012 júliusában a lábszár lateralis részén subcutan terime jelent meg. A folyamat tisztázására szövettani mintavétel történt, amely diffúz nagy B-sejtes lymphoma lábszáron előforduló („leg-type”) típusát igazolta.

A diffúz nagy B-sejtes lymphoma a cutan lymphomák ritkán előforduló típusa, a kifekélyesedés alig jellemző rá.

Bemutatását azért tartottuk fontosnak, mert a napi gyakorlatban gyakrabban kell gondolnunk és kizárnunk a szisztémás betegségek cutan manifesztációját, semmint trophicus fekélyre gondoljunk!

**12.
CLAUDICATIÓS PANASZOK ALTERNATÍV
DIAGNÓZISSAL (poszter)**

Dr. Bényi Zoltán

Bajai Szent Rókus Kórház, II. Belgyógyászat, Baja

A 65 éves férfi beteget érszűkület gyanúja miatt utalták be az angiológiai ambulanciára. Az ismert, tablettával kezelt cukorbeteg 100–150 méter megtétele után jelentkező lábpanaszok miatt sebész látta, érszűkületet észlelt, de a megkezdett kezelésre nem reagált a beteg. A vizsgálat során kisfokú érszűkület mellett súlyos neuropathiát észleltünk, ami sokkal inkább magyarázhatja panaszait. Ezt alátámasztja az is, hogy a megkezdett tiamin/pregabalin kezelés mellett a beteg panaszai lényegesen csökkentek. A harmadik és hatodik havi kontrollon panaszai gyakorlatilag megszűntek, korlátlan járástávolságról számolt be.

V. panel: Erektilis diszfunkció

**13.
EREKTILIS DISZFUNKCIÓ, ESETISMERTETÉS
(esetbemutatás)**

*Dr. Füstös József¹, Dr. Naszódy Péter²,
Dr. Gurzó Mihály¹*

*¹ Hollós József Megyei Kórház, Kecskemét,
II. Belgyógyászati Osztály
² Endokrinológiai Szakrendelés*

A merevedési zavar hátterében számos probléma állhat. Miután a penis működési zavaráról van szó, a betegek elsősorban urológushoz fordulnak panaszaikkal. Az esetek jelentős részében azonban nem a penist érintő szervi elváltozás található a hátterben.

50 éves férfi beteg libidója évek óta alacsony, időnként merevedési zavar is jelentkezett. A beteg panaszait párkapcsolati válságára vezette vissza, ezért orvoshoz nem fordult. Párhuzamosan diabetes mellitus és hypertonia miatt is kezelés alatt állt.

Státuszából mindkét oldali mérsékelt gynaecomastia volt kiemelhető. A részletes kórelőzmény-felvétel során bőrszárazság, körömgyengeség és enyhe fokú lehangoltság is igazolódott. Miután panaszai új párkapcsolatában is jelen voltak, a beteg urológushoz fordult. Durva szervi eltérés nem igazolódott, a rutin laborok azonban extrém hyperprolactinaemiát, jelentős hypandrogenismust igazoltak, és felvetették hypothyreosis lehetőségét. A beteg kivizsgálása és kezelése endokrinológus segítségével folytatódott. Sella-MR 19 × 16 mm-es hypophysis-macroadenomát igazolt. Bromocriptinkezelés, levothyroxinpótlás mellett panaszai fokozatosan javultak, a prolaktinszint normalizálódott, a kontroll sella-MR a macroadenoma méretének csökkenését igazolta. Kiegészítésként a jelen lévő hyperinsulinaemia gyógyszeres korrekciója is megtörtént.

A beteg merevedési zavarának, libidócsökkenésének hátterében elsősorban a hyperprolactinaemia állhatott, de tovább rontotta az állapotát a jelen lévő hypothyreosis és hyperinsulinaemia. Jelenleg libidója rendben, merevedési zavara nincs.

14. SZIGONY ALAKÚ IDEGEN TEST OKOZTA KISMEDENCEI SÉRÜLÉS ELLÁTÁSÁNAK TECHNIKAI NEHÉZSÉGEI (poszter)

*Dr. Bordás Noémi¹, Dr. Vancsura János¹,
Dr. Nagy József², Dr. Soós Károly³,
Dr. Berényi Tivadar⁴, Dr. Holman Endre¹,
Dr. Maróti Csaba¹*

¹ Kiskunhalasi Semmelweis Kórház, Kiskunhalas,

Invazív Mátrix Urológia

² Traumatológia

³ Sebészet

⁴ Aneszteziológia és Intenzív Terápia

Bevezetés: A szerzők egy szigony alakú idegen test okozta kismedencei sérülés ellátásának technikai nehézségeit ismertetik.

Esetismertetés: A 29 éves elmeszociális otthonban gondozott férfi alkoholos befolyásoltság alatt kovácsoltvas kerítéssel próbált átmászni, amely közben a kerítés szigony alakú hegye a symphysis felett félferde irányban a kismedencébe fűrődött. A sérültet a tűzoltók tudták leemelni a kerítésről, úgy, hogy a kerítés egy jelentős darabját flexszel kivágták, és a sérültet az idegen testtel együtt szállították be a Semmelweis Halasi Kórházba. A preoperatív felmérés, radiológiai és laborvizsgálatok után a beteget az intézetben megoperálták. Sebész, érsebész, traumatológus és urológus közreműködésével a szigony alakú idegen testet sikeresen eltávolították a férfi testéből. Az idegen test miatt külön technikai nehézséget jelentett a műtėti terület megközelítése, aminek megoldásához a sebészeti team fém erővágót vett igénybe.

Eredmények: Az összehangolt, szakszerű mentés és a multidiszciplináris orvosi ellátás eredményeként a beteg maradványtünetek nélkül és megtartott erektilis funkcióval gyógyult.

15. EREKTILIS DISZFUNKCIÓ JAVULÁSA POSZTINFARKTUSOS BETEGBEN A KARDIOVASZKULÁRIS REHABILITÁCIÓ SORÁN (poszter)

Dr. Erdei Norbert, Dr. Tóth Brigitta, Dr. Nyúzó Bálint

*Csongrád Megyei Dr. Bugyi István Kórház,
Belgyógyászat, Szentes*

Háttér: Az erektilis diszfunkció (ED) kardiovaszkuláris (KV) megbetegedés jelzője is lehet, a rizikófaktorok számával nő, gyakran megelőzi az akut KV eseményt, a kezelés (életmód, gyógyszer, egyéb) javulást eredményezhet.

Módszer, esetleírás: 55 éves férfi, STEMI (inferior), PCI – stent (1 ér betegség, időkapu 60 perc), ma-

gas rizikóstátusz: hypertonia, dyslipidaemia, 2-es típusú diabetes mellitus, túlsúly, alkoholfogyasztás, dohányzás, szorongás, depresszió, évek óta progrediáló súlyos fokú ED, IIEF-teszt 6 pont. Urológiai betegsége nem volt. Az infarktust követően 3 hét intézeti, 12 hét ambuláns KV rehabilitációban részesült, melyet fenntartó kezelés, gondozás követett. Követési idő: 6 hónap.

Eredmények: A követési idő elején és végén elvégzett ellenőrző vizsgálatok eredményei a következők voltak: vérnyomás 152/91 ± 22 – 127/84 ± 19/11 Hgmm, összkoleszterin 7,5 – 3,8 mmol/l, LDL 4,8 – 1,9 mmol/l, HbA_{1c} 7,7 – 6,1%, BMI 30 – 25 kg/m², alkohol 46 g/nap – Ø, dohányzás 20 szál/nap – Ø, terhelhetőség 5 – 8,5 MET, szorongás közepes fokú – Ø, depresszió enyhe fokú – Ø, ED: IIEF 6 (súlyos) – 18 (enyhe fokú).

Következtetések: 1. Az ischaemiás szívbetegség kialakulásához vezető nagy kockázatú, életmódtúlsúlyú etiológiának fontos szerepe lehet az ED kialakulásában, fenntartásában és progressziójában. 2. Gyógyszeres kezelés nélkül, a helyes életmód kialakításával, rendszeres testmozgással, az anyagcsere-zavar-célértékek kialakításával és megtartásával van esély az ED csökkentésére, esetleg megszüntetésére. 3. Hosszú távú utánkövetéses tanulmányokra lenne szükséges ahhoz, hogy ED-ben a különböző rizikófaktorok jelentősége érthetőbbé váljon.

VI. panel Szédülés, kollapszus

16. PACEMAKERTERÁPIA PSEUDOSYNCOPEBAN (esetbemutatás)

*Dr. Szilágyi Judit, Dr. Makai Attila, Dr. Bencsik Gábor,
Dr. Pap Róbert, Dr. Klausz Gergely,
Dr. Forster Tamás, Dr. Sággy László*

*Szegedi Tudományegyetem II. Sz. Belgyógyászati
Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged*

A syncope gyorsan kialakuló, rövid ideig tartó, spontán módon, maradéktalanul rendeződő eszméletvesztés, amelyet átmeneti globális cerebrális perfúziós zavar okoz. Előadásunkban egy olyan fiatal férfi beteg kórtörténetét mutatjuk be, akinek három különböző etiológiájú syncopéja volt.

37 éves férfi betegünk 24 éves korában kapott pacemakert eszméletvesztéssel járó rosszulletet követő kivizsgálás során igazolt 8 másodperces, intermittáló III. fokú AV-blokk által okozott pauza miatt. Az echokardiográfia jelentős strukturális szívbetegséget nem mutatott, kórelőzményében szapora szívdobogásérzéssel kísért eszméletvesztés-szerű rosszullet szerepelt. Ezt követően több észlelése történt pacemakerzseb-fájdalom miatt, és az ekkor elvégzett teleprepozíció során a beteg többször ájulás közeli állapotba került, amelyet

bradycardia nem kísért. Utánkövetése során a kollapszusszerű rosszullétek többször újra felléptek, de a Holter-EKG sinustachycardián kívül egyéb eltérést nem igazolt. Ezen események kapcsán melegségérzésről, palpitióról panaszkodott, többször hosszabb ideig történő állást követően elájult, amely alapján a jól működő pacemaker mellett vazodepresszoros neurokardiogén syncope gyanúja merült fel. Billenőasztalvizsgálatot végeztünk, ennek során mellkasi szenzációk jelentkezését követően tónus- és eszméletvesztés lépett fel, miközben fiziológiás vérnyomás- és pulzusértékek voltak detektálhatók, felvetve a pszichogén pseudosyncope kóroki szerepét. Későbbiekben pacemakerzseb-fertőzés miatt extrakció történt. A reimplantáció indikációjának megerősítése céljából újabb Holter-monitorozásra került sor, amelyen nappali bradycardia, AV-blokk nem volt igazolható. Figyelembe véve a kevert, csak részben kardiogén etiológiát, valamint a beteg nagyfokú pszichés pacemakerdependenciáját, végül VVI MRI-kompatibilis pacemaker beültetésére került sor.

Esetismertetésünk alátámasztja azt a tényt, hogy a vasovagalis és pszichogén syncopék esetében a pacemakerterápia hatékonysága vitatható. A fiatal, várhatóan hosszú élettartammal bíró betegben az indikációk elbírálása fokozott óvatosságot igényel a szükségtelen és elkerülhető komplikációk megelőzése érdekében.

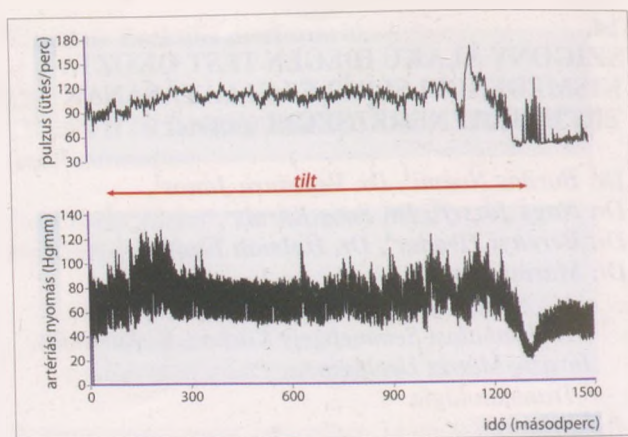
17. KÉT ÁJULÁS TÖRTÉNETE (poszter)

*Dr. Hankovszky Péter, Farkas Tamás,
Dr. Rudas László*

*Szegedi Tudományegyetem Általános
Orvostudományi Kar Aneszteziológiai és Intenzív
Terápiás Intézet, Általános Intenzív Terápiás
Részleg, Szeged*

A 12 éves leány visszatérő rosszullétek miatt állt gyermekgyógyászati kivizsgálás alatt. A szédüléssel, émelygéssel, illetve hányingerrel kísért epizódok megfeleltek a közönséges ájulás bevezető tüneteinek. Kardiológiai és neurológiai vizsgálatai negatív eredménnyel jártak. Bár az epizódok nem voltak túl gyakoriak, trauma sem kísérte őket, az aggó szülők megnyugtatóra vasovagalis ájulási provokációs tesztre is sor került.

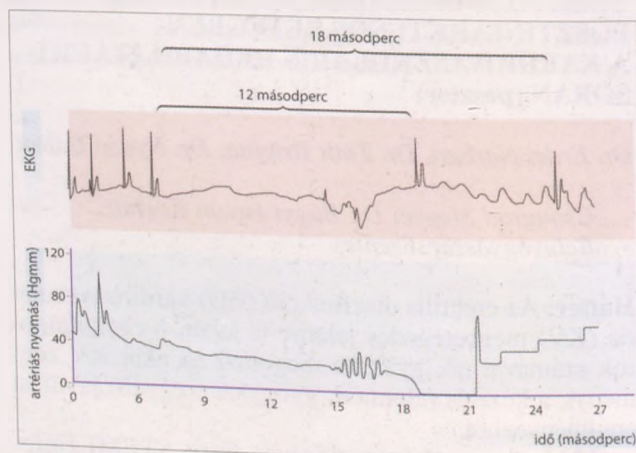
Laboratóriumi protokollunknak megfelelően szimulált orthostaticus terhelést végeztünk, vákuumkamrában (alsó testfél negatív nyomás = LBNP, -35 Hgmm). A vizsgálat első húsz percében kitűnő toleranciát detektáltunk, a pulzus 90/perc-ről 120/percre növekedett, a vérnyomás stabil maradt. A huszadik perc után azonban egy átmeneti tachycardiát (150/min) követően kevert típusú ájulás jelentkezett. A szisztolés nyomás 30 Hgmm-re esett, 40/perc frekvenciájú junkcionális ritmus kíséretében (1. ábra).



1. ábra. Szimulált orthostaticus terhelés

A kiváltott tünetek megfeleltek a spontán panaszoknak, azonban a gyermek anyukájában kétségek maradtak. Úgy gondolta, hogy a vákuumkamra szoros deréköve váltotta ki a rosszulléteket, amely egyébként nem lépett volna fel. Ragaszkodott a billenőasztalvizsgálathoz, amelyet a gyermekgyógyászok kérésére elvégeztünk. A függőleges billentést követően a keringés átmenetileg stabil maradt, azonban még 10 perc sem telt el, amikor hirtelen sinusleállás jelentkezett. A 18 másodperces pauzát mindössze egy junkcionális pótütés törte meg, 12 másodpercnél (2. ábra). A gyermek elvesztette az eszméletét, de vízszintes helyzetbe hozva pillanatok alatt magához tért. Elhúzódó hányinger, émelygés követte az eseményt. Az anyuka elfogadta, hogy a spontán rosszullétek ezzel, a valójában ártalmatlan vasovagalis mechanizmussal magyarázhatók, és elfogadta az életmódra vonatkozó tanácsainkat is. A vizsgálat óta (8 hónap) a gyermek panaszmentes.

Összegzés: A közönséges ájulás komponensei, a vazodepresszió, illetve a kardioinhibíció, ugyanazon egyén ismétlődő ájulásaiban sem játszanak mindig azonos szerepet. Nem mondható ki egyszerűen, hogy egy egyén „biztosan” az egyik vagy a másik csoportba tartozik. A



2. ábra. Billenőasztalvizsgálat

dokumentált prolongált pauza mindenesetre elgondolkodtató. Amennyiben ehhez a lelethez aggasztó kórtörténet társul – például bevezető tünetek nélkül jelentkező, balesetekkel, traumával kísért rosszulletek –, különösen nagy kockázatú tevékenységet végző egyénben (például pilóta), további mérleget szükséges (végső esetben pacemakerbeültetés is szóba jön). A „negatív tilt teszt” sajnos nem ad garanciát arra nézve, hogy a spontán rosszulleteknél nincs hasonló pulzuspaúza. Gyanús esetekben a beültethető loop recorder adhat választ.

18. SZÉDÜLÉssel JÁRÓ POSTSTROKE AGYI KERINGÉSZAVAR, HEMATOLÓGIAI ÉS KARDIOLÓGIAI–SZÍVSEBÉSZETI MEGOLDÁSSAL (poszter)

*Dr. Hollósi Renáta¹, Dr. Palásti Magdolna²,
Dr. Huszta Györgyi², Dr. Steinmetz Judit²,
Dr. Sasi Viktor³, Dr. Hegedűs Zoltán⁴,
Dr. Varga Ádám⁵, Dr. Modok Szabolcs⁶,
Dr. Szepesvári Szabolcs¹, Dr. Balog István²*

¹ Kiskunhalasi Semmelweis Kórház, Kardiológia, Kiskunhalas

² Kiskunhalasi Semmelweis Kórház, Neurológia, Kiskunhalas

³ SZTE-ÁOK II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ Invaszív Kardiológiai Részleg, Szeged

⁴ SZTE-ÁOK Kardiológiai Központ Szívsebészeti Osztály, Szeged

⁵ Csongrád Megyei Mellkasi Betegségek Szakkórháza, Kardiológiai rehabilitációs osztály, Deszk

⁶ SZTE-ÁOK II. Sz. Belgyógyászati Klinika Haematológiai Osztály, Szeged

Bevezetés: A szív- és érrendszeri betegségek szoros összefüggését mutatjuk be esetünkben, amellyel fel szeretnénk hívni a figyelmet a kardiológiai és neurológiai esetek gyakran előforduló szoros átfedésére és a hemoreológiai tényezők szerepére is.

Módszer: 76 éves férfi betegünk 2006-ban jelentkezett először kórházunkban vérnyomáskiugrás következtében kialakuló jobb oldali hemiparesissal járó agyi keringésszavar miatt. Az elvégzett koponya-CT-n friss vaszkuláris történésre utaló jel nem látszott. A carotisok Doppler-UH-vizsgálata szignifikáns szűkületet nem igazolt. Vérékében már ekkor is 5,5 T/l-es vörösvérsejtszám, 151 g/l-es hemoglobin és 509 G/l-es thrombocytaszám szerepelt. A neurológia osztályon keringésjavító infúziókat kapott, thrombocytaaggregáció-gátlót állítottak be, vérnyomását rendezték, maradványtünetek nélkül gyógyult.

A kezelést követően a beteg szédülésszerű panaszai fennmaradtak, ezért keringésjavító infúziós kúrán vett részt fél évente, három éven keresztül.

A 2011 áprilisában végzett koponya-CT-n a periventricularis fehérállományban krónikus infarktusoknak megfelelő hipodenz góccok voltak láthatók.

Első kardiológiai szakvizsgálatára 2012-ben került sor, amikor is a szeptemberben esedékes infúziós kúrája során elmondta, hogy hosszabb sétáláskor szorítószűrő mellkasi fájdalma van. Laborjait áttekintve extrém poliglobuliás, együttesen emelkedett a fehérvérsejt-, vörösvérsejt- és jelentősen emelkedett a thrombocytaszáma is. Kardiológiai konzíliuma során sorozatos vérlebcsoportot és infúziós hígítást javasoltunk, valamint felvettük a kapcsolatot a szegedi II. Belgyógyászati Klinika Hematológiai Osztályával, és a beteg számára egy héten belüli szakvizsgálati időpontot beszélünk meg.

Erre a vizsgálatra nem került sor, mert a vizsgálat tervezett időpontja előtt két nappal a beteg bal oldali mellkasi nyomó fájdalom miatt a Sürgősségi Osztályon jelentkezett, ahol nem ST-elevációs szívizominfarktust diagnosztizáltak. Másnap a beteg a SZTE-ÁOK Invaszív Kardiológiai részlegére került sürgős koronarográfia céljából.

Eredmények: A vizsgálat során szignifikáns háromér-betegség igazolódott, a beteg műtéti programba került. A Szívsebészeti Osztályon 4 distalis anastomossissal coronaria-bypassműtétet végeztek, majd a beteg közel egy hónapot töltött a Deszki Kórház Kardiológiai Rehabilitációs Osztályán.

Az első hematológiai szakvizsgálatra 2012 decemberében került sor, a betegnél citoredukció céljából Litalir terápia indult, amely sikeres volt: vérképe rendeződésnek indult, jelenleg is egyensúlyban van.

Értékelés: A koronarográfia, szívműtét és hematológiai gondozásba vétel óta a beteg korábbi panaszai már csak elvétve jelentkeznek, általános állapota kielégítő.

Következtetés: A szédüléssel jelentkező ischaemiás stroke-ot elszenvedett betegben elsősorban az atherosclerosis más szervi manifesztációjára is szükséges gondolni. Ezen kívül a vérkeringés három fő meghatározó tényezőjének – az érfal tulajdonságai, a véralvadás és a vörösvérsejtek – együttes vizsgálata és szükség esetén kezelése multidiszciplináris megközelítési móddal vezethet a beteg panaszainak megszüntetéséhez, ill. életkilátásainak és életminőségének javításához, mint jelen esetünkben a neurológus, a kardiológus, a szívsebész és a hematológus együttműködésével.

19. MENINGITIS CARCINOMATOSA EGY OTONEUROLÓGIAI ESET TÜKRÉBEN (poszter)

*Dr. Jarabin János¹, Dr. Dósa Sándor²,
Dr. Brinyiczki Kitti², Dr. Kiss József Géza¹,
Dr. Rovó László¹*

¹ SZTE Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti
Klinika, Szeged

² SZTE Pathologiai Intézet, Szeged

A meningitis carcinomatosa bizonyos típusú malignus betegségek súlyos, késői szövődményeként észlelhető. Gyakran rendkívül gyors lefolyású, a neuraxis egészét érinti, változatos agyideglaesiákat okozva. Palliatív módon is csak kivételes esetekben kezelhető, a beteg várható túlélése kezelés mellett is csupán 2-6 hónap. Előadásunkban egy 56 éves férfi beteg esetét ismertetjük, akinél 9 évvel a – primer pecsétgyűrűsejtes gyomorcarcinoma miatt végzett – Billroth II-es műtétet követően alakult ki rendkívül gyors lefolyású meningitis carcinomatosa, amely miatt a beteg számos társ klinikai vizsgálat, kezelés ellenére meghalt. A pontos diagnózist csak a részletes kórbonctani és kórszövettani eredmények alapján sikerült felállítani.

Betegünk fülészeti és otoneurológiai szempontból is különleges esetén mutatjuk be a meningitis carcinomatosa klinikopatológiáját, különös tekintettel a diagnosztikus nehézségekre.

VII. panel: Akut hasi fájdalom

20. PSEUDOMEMBRANOSUS ENTEROCOLITIS SZÖVŐDMÉNYE MIATT VÉGZETT BAL OLDALI NEPHRECTOMIA ÉS SUBTOTALIS COLECTOMIA. ESETISMERTETÉS (poszter)

*Dr. Kovács Lajos¹, Dr. Trepák Kornélia¹,
Dr. Pap-Szekeres József¹, Dr. Patyi Márta²,
Dr. Szabó Zoltán³, Dr. Fülep Zoltán⁴,
Dr. Svébis Mihály¹*

¹ Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét,
Általános Sebészeti Osztály

² Kórházhygiénés Osztály

³ Urológiai Osztály

⁴ Intenzív és Aneszteziológia Osztály

A szerzők bemutatják 57 éves nőbetegük esetét, akinél bal oldali vesekövesség miatt ESWL-kezelés és percutan köeltávolítás történt. Ezt követően „széptikus vese” gyanúja miatt a vese feltárása történt, és széles spektrumú antibiotikus kezelést alkalmaztak. A posztoperatív szakban a hasi státusz progressziója lépett fel, az ekkor elvégzett széklettenyésztéses vizsgálat és en-

doszkópos vizsgálatok toxintermelő *Clostridium difficile* által okozott pseudomembranosus enterocolitist, toxikus megacolonot igazoltak. Az egyre súlyosbodó széptikus állapot és romló hasi kép miatt hasüregi feltárás történt. A műtét során szubtotalis colectomia történt ileostomaképzéssel, valamint a pyelonephritis apostematosa képét mutató vese eltávolítását végeztük el. A továbbiakban zavartalan posztoperatív szakot követően, gyógyultan bocsátották a beteget otthonába. Szerzők az eset kapcsán bemutatják a Bács-Kiskun Megyei Kórházban 2008–2012 közötti időszakban *Clostridium difficile* miatt regisztrált esetek számának változását. Eredményeik alapján megállapítják, hogy a széles spektrumú antibiotikumok egyre gyakrabban történő alkalmazásával rohamosan emelkedik a toxintermelő *Clostridium difficile*-pozitív esetek száma, amelyek gyakran súlyos, olykor letális szövődményt okozhatnak. A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy az ilyen infekciók kezelésében csak az interdiszciplináris megközelítés és a teammunka vezethet sikerre.

21. KISMEDENCEI TÁLYOG FELISMERÉSNEK DIAGNOSZTIKUS NEHÉZSÉGEI (poszter)

Dr. Kondász Antal Gábor¹, Dr. Kálló Zsuzsanna²

¹ Kiskunhalasi Semmelweis Kórház, Kiskunhalas,
Felnőtt Fertőző Osztály

² NonInvasív mátrix Gasztroenterológiai Részleg

Bevezetés: A kismedence az egyik legbonyolultabb anatómiai régió az emberi szervezetben, számos egymástól teljesen független felépítésű szervrendszer helyezkedik el benne. Nők esetében legnagyobb részét az urogenitalis traktus foglalja el, de nem szabad megfeledkeznünk a gastrointestinalis rendszerről, a fontos ér- és idegrendszeri képletekről, illetve az itt elhelyezkedő musculoskeletalis képletekről. A régió rendkívül bonyolult felépítése nagyon sok differenciáldiagnosztikus lehetőséget ad egy itt elhelyezkedő tályog eredetét illetően.

Kitűzött célok: Az eset részletes bemutatásán keresztül megjeleníteni az eset kimeneteléhez vezető diagnosztikus buktatókat.

Módszer: 53 éves nőbeteg került osztályunkra szep-tikotoxikus állapotban, akut hasi klinikai tüneteivel. Előzményében felvételét megelőzően 3 héttel, más intézményben történt kismedencei tályog ellátás szerepel. A tályog eredetét az elvégzett képkalkító vizsgálatokkal (hasi UH és CT) nem sikerült igazolni, majd hasi MR történt. Antibiotikus terápia indult. Kórházunk Sürgősségi Betegellátó Osztályán kollapszusszerű rosszullétek, hasi görcsök, vizes hasmenés miatt jelentkezett. Felvételekor hasa kissé feszesebb, nehezen betapintható volt, diffúzan fájdalmat jelzett. A képkalkító vizsgálatok a kismedencében hasüri folyadékot írtak le. A hasi CT-vizsgálat az eddig ismert elváltozások mellett sig-

matumor lehetőségét vetette fel. Sebészi és nőgyógyászati konzílium történt, melyek a kismencedei folyamat miatt akut teendőt nem láttak szükségesnek.

A felvetődött sigmatumor és állapotának rendezése céljából gasztroenterológiai osztályos felvétele történt. Gyors progresszió mellett újabb sebészi konzílium történt, intenzív ellátást javasolt. Intenzív osztályos kezelése alatt ismertté vált a hasi MR eredménye, amely a mesenteriumban bal oldalon kontrasztanyagot halmozó terimét írt le. A kolonoszkópia csak 40 cm-es magasságig volt kivitelezhető béllument szűkítő sigmafolyamat miatt. Az áttekintett nyálkahártya vastagon sárgás-fehéres foltos lepedékkel fedett, gyulladáson megvastagodott volt. A natív hasi röntgenfelvétel ileust írt le, sebészi beavatkozás vált szükségessé. Kifejezetten rossz vitális paraméterekkel került műtetre, amelynek során a valószínűleg perforált sigmatumornak megfelelő területet reszekálták, anus preaternalist képezték. Az intenzív ellátás ellenére a beteg rövid időn belül meghalt.

Eredmények: Az eset halálhoz vezető kimenetele a kórházunkban alkalmazott diagnosztikus és terápiás próbálkozások ellenére sem volt kivédhető. A halál után elvégzett szövettani és kórbonctani vizsgálatok alapján ok-okozati láncolat volt felállítható a kismencedei abscessus képződés, az elindított antibiotikum miatt kialakult pseudomembranosus colitis, toxikus megacolon és halálhoz vezető szепtikus állapot, MOF között. A kialakult állapot alapjaként a környezetébe perforált sigmatumor volt meghatározható.

Értékelés: A tályog eredete tisztázásának fontossága. Az antibiotikus terápia esetén esetlegesen bekövetkező clostridiumfertőzés megelőzésének fontossága.

22.

A SÚLYOS DIABETESSES GASTROPARESIS KÖVETKEZTÉBEN KIALAKULÓ INSTABIL ANYAGCSERE FELISMERÉSE ÉS KEZELÉSE (poszter)

*Dr. Fehértemplomi Katalin¹, Dr. Várkonyi Tamás¹,
Dr. Orosz Andrea¹, Dr. Lengyel Csaba¹,
Dr. Kempler Péter², Dr. Wittmann Tibor¹*

¹ I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Szegedi Tudományegyetem, Szeged

² I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

A gyomorürülés meghatározó szerepet játszik a cukorbetegek vércukorszintjének szabályozásában. Az esetek egy részében a lassult gyomormotilitás elégtelen glukózfelszívódáshoz vezet a duodenumban, ami az anyagcsere szélsőséges ingadozását okozza. Munkánk során a kóros gyomorműködés diagnosztikus és terápiás stratégiáját mutatjuk be egy esetünk ismertetése kapcsán. A 45 éves férfi beteg először neurológiai sür-

gősségi ellátásban részesült visszatérően fellépő, eszméletvesztéssel kísért súlyos konvulzív roszszullétei miatt. Pancreatogen diabeteese 10 éve alakult ki, miután a hasnyálmirigyfejből létrejött pseudocysta eltávolításra került. Mivel a neurológiai vizsgálatok nem igazoltak organikus központi idegrendszeri betegséget és a vércukorértékek ingadozóak voltak, klinikánkra került átvételre. A napi vércukorprofilok reggeli utáni, konzekvensen kialakuló, ismétlődő hypoglykaemiahajlalmot igazoltak, ami annak ellenére is fennállt, hogy a reggeli előtti prandialis inzulin dózisének csökkentésére sor került. Bár egyáltalán nem voltak emésztőszervi panaszai, szcintigráfias gyomorürülés-vizsgálatot végeztünk. A gyomorürülés félideje ($T_{1/2}$) kifejezetten hosszúnak bizonyult reggeli után ($T_{1/2}$: 487,6 perc, normális tartomány: $\leq 67,6$ perc). A cardiovascularis reflex tesztek súlyos autonóm károsodást igazoltak (score: 8, normális tartomány: ≤ 2), elsődlegesen a paraszimpatikus rendszer érintettségét mutatva. A subcutan glukózértékeket bőr alá helyezett elektróddal folyamatosan vizsgáltuk 6 napon át CGMS (continuous blood glucose measuring system) rendszer alkalmazásával. Mind a 6 napon a reggeli utáni vércukor sokkal alacsonyabb volt az éhominál, és két napon a hypoglykaemia szintjére csökkent. Parenteralis majd orális metoclopramid és alfa-liponsav került adagolásra pancreasenzim-szubsztitúció mellett. Az inzulinkezelést és a diétát szintén optimalizáltuk. 6 hónappal később a beteg hypoglykaemia- és tünetmentes volt. A $T_{1/2}$ csökkent (245,8 perc volt) és a CGMS nem igazolt reggeli utáni hypoglykaemiát. Az autonóm neuropathia változatlan maradt (score: 10).

Összefoglalás: A gyomorürülés vizsgálata a differenciáldiagnosztika fontos eleme lehet egy hosszú ideje diabeteses beteg újonnan kialakuló konvulzív roszszulléteinek vizsgálata során. A cardiovascularis reflex tesztek és a CGMS végzése növeli a diagnosztika sikerét. Az anyagcserehelyezethez igazított inzulinkezelés, a neuropathia oki kezelése, prokinetikum és pancreasenzim-pótlás elősegítik az anyagcsere stabilizálását és az életminőség javulását pancreatogen diabetes miatti gastroparesis esetén.

23.

ASCITES – BIZTOS, HOGY HASI MEGBETEGEDÉS TÜNETE? (poszter)

*Dr. Bényi Zoltán¹, Dr. Farkas Henriette³,
Dr. Varga Lilian³, Dr. Sipos Rózsa²,
Dr. Vermes Eszter², Dr. Nagy György¹,
Dr. Nyirati Gábor¹*

¹ Bajai Szent Rókus Kórház, II. Belgyógyászat

² Radiológia

³ Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika

A 37 éves nőbeteget hányingerrel és hányással kísért hasi fájdalom miatt vettük fel osztályunkra. Az ezt

megelőző 10 év során számtalan alkalommal került különböző profilú kórházi és klinikai osztályokra hasonló, rohamokban jelentkező tünetek miatt. Az ilyen alkalmak esetén elvégzett hasi ultrahangvizsgálat mindig jelentős mennyiségű ascitest mutatott, amely tüneti terápiával mellett néhány nap alatt megszűnt. A rutin vizsgálatok nem jeleztek kóros eltéréseket. Mivel a beteg édesanyja is az előbb említett tüneteket mutatta, felmerült örökletes betegség lehetősége. Ezért a beteget immunológiai szakambulanciára irányítottuk. A kivizsgálás a komplementrendszer C1-inhibitor hiányát igazolta. Mindezek alapján a beteg esetében egy ritka kórképet, a hereditár angioneurotikus oedema I. típusát (HANO I.) diagnosztizáltuk, ami egyértelműen magyarázza a beteg tünetegyüttesét.

24.

AKUT HASI FÁJDALOM A GASZTRO-ENTEROLÓGUS SZEMÉVEL. ESETISMERTETÉSEK (esetbemutató)

*Dr. Farkas Klaudia, Dr. Molnár Tamás,
Dr. Róka Richárd, Dr. Szepes Zoltán,
Dr. Wittmann Tibor, Dr. Nagy Ferenc*

*Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati
Klinika, Szeged*

Bevezetés: Az akut hasi kórképeket különösebb előzmény nélküli, 24–72 órán belül jelentkező hasi fájdalom jellemzi. Felsorolt eseteink az akut hasi kórképek különböző megjelenési formáit mutatják be.

Esetismertetés 1.: A 66 éves nőbeteg egy napja tartó, hirtelen kialakuló szűró hasi fájdalom miatt került sürgősségi ambulanciánkra. Fizikális vizsgálata során kifejezett epigastriális fájdalmat jelzett. Natív hasi röntgen szabad hasi levegőt, hasi UH megvastagodott duodenumfalat és gyomorretenciót írt le. Panaszait gyomorfekély-perforáció okozta, amelynek akut sebészi ellátása sikeresen megtörtént.

Esetismertetés 2.: A 20 éves sipolyozó Crohn-beteg hasi fájdalom miatt jelentkezett gasztroenterológiai ambulanciánkon. A fizikális vizsgálat során a has jobb oldalán ökölnyi rezisztencia volt tapintható. Akut hasi CT jobb oldali paracolicus tályogot igazolt. A tályog UH-vezérelt aspirációját követően parenteralis antibiotikus terápiában, szteroid lökéskezelésben részesült és immunszuppresszív terápia indult.

Esetismertetés 3.: A 76 éves, ismert colondiverticulosisban szenvedő és orális antikoaguláns kezelésben részesülő férfi beteg felvételére haematochesia miatt került sort. Urgens kolonoszkópia masszív gyulladást igazolt a vastagbélben. Akut hasi CT-angiográfia történt, amely az arteria mesenterica superior főtörzs elzáródását írta le. Urgens thrombectomiát követően végzett kontroll endoszkópia a nyálkahártya komplett gyógyulását igazolta.

Következtetés: Az akut hasi kórképek diagnózisa a

gyakran félrevezető tünetek miatt időnként nehézségekbe ütközhet. A kórkép megbízható ellátásához a laboratóriumi és a képalkotó diagnosztikai eljárások mellett a kezelőorvos kellő jártassága is szükséges.

25.

PROTONPUMPAGÁTLÓ KEZELÉS ÉS CLOSTRIDIUM DIFFICILE-FERTŐZÉS EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA (poszter)

*Dr. Tóth Brigitta, Dr. Illyés Mária, Dr. Erdei Norbert,
Dr. Opauszki Mihály, Dr. Bod Barnabás,
Dr. Nyúzó Bálint*

*Csongrád Megyei Dr. Bugyi István Kórház,
Belgyógyászat, Szentes*

Bevezetés: A jelenleg elfogadott szakmai ajánlások szerint (FDA, Magyar Szakmai Protokoll), a PPI, H2RA savcsökkentők adása fokozott óvatosságot igényel a Clostridium difficile-infekcióra (CDI) nagy kockázatú betegekben. Az idevonatkozó irodalom retrospektív metaanalízisei ellentmondásosak.

Kitűzött célok: A kórházunkban előforduló PPI-kezelésben is részesülő CDI esetek adatainak elemzése. Az irodalmi adatok figyelembevételével olyan következtetések levonása, melyek a napi betegellátásban is hasznosíthatók.

Módszerek: Retrospektív módon 2010. 11. 19.–2012. 12. 31. közötti időszakban a kórházunkban előforduló összes CDI eset bevonásra került. Kritériumok: 1. pozitív CD-toxin vagy -tenyésztés, 2. pseudomembranosus colitis, 3. szövettani kép. A kockázati tényezőket rögzítettük és súlyossági csoportokat alakítottunk ki.

Eredmények: Betegszám: 180, átlagos életkor: 75,6 év, nő: 60,6%, CDI eredete: kórházi 78,3%, recidiva 10,6%, antibiotikum- (ATB-) adás: 82,8%, fluorokinolon (fluo) 55,6%, ≥ 2 ATB: 21,5%, ≥ 3 kockázati tényező: 86,6%, ≥ 3 társbetegség: 85%, PPI-szedők 60,6%. Kórlefolyás: enyhe 28,9%, közepes 26,1%, súlyos: 45%, ebből exitus 84%. Az összhalálozás: 37,8%. PPI csoport kórlefolyása: súlyos 70,6%, halálozás: 33,9%, a nem PPI-s csoporté: súlyos: 64,3%, halálozás: 55,4%.

Értékelés: Az egyik leggyakoribb nosocomialis infekció intézetünkben is a CDI, a vizsgálati idő alatt a belosztály betegeinek 1,4%-a volt. Kockázat: a magas életkor, a komorbiditás, az ATB-kezelés, a PPI adása, amelynek szerepe nem egyértelmű. Betegeink 2/3-a savcsökkentőt szedett, itt a súlyos esetek aránya 70,6%, de a nem szedők csoportjában is 64,3% volt. Az összhalálozás 37,8%, a PPI csoportban 33,9%, a PPI-t nem szedőknél 55,4%.

Következtetés: Vizsgálati eredményeink azt az irodalmi adatot támogatják, mely szerint nincs szoros összefüggés a CDI és a PPI-kezelés között.

26.

BEDSIDE ULTRAHANG A BELGYÓGYÁSZOK ÉS SÜRGŐSSÉGI ORVOSOK KEZÉBEN A BK MEGYEI KÓRHÁZ SÜRGŐSSÉGI OSZTÁLYÁN (poszter)

Dr. Rupp Frigyes, Dr. Zag Levente, Dr. Erdélyi Zsuzsanna

Bács-Kiskun Megyei Kórház, Sürgősségi Betegellátó Osztály, Kecskemét

Bevezetés: Kezdetben a hasi ultrahangot sürgősségi osztályon főleg traumát elszenvedett betegek körében használták. A hasi ultrahang használatának sürgősségi osztályos indikációja az utóbbi időben jelentősen bővült.

Kitűzött célok: A KMK SBO-n 2 hónap ultrahang-leleteinek retrospektív áttekintése, részletes feldolgoása, esetbemutató.

Módszerek: Siemens Acuson X 300 készülékkel végeztünk hasi ultrahangokat. Az archivált leletek és képek retrospektív áttekintése, adatok feldolgoása.

Eredmények: Az elmúlt 1 évben 21 738 osztályunkon ellátott beteg esetében 2061 beteget ultrahangoztunk. Az elmúlt 2 hónapban osztályunkon 380 hasi UH készült. A vizsgált hónapban a májban 14 szolid képlet és 6 cysta került leírásra. 39 epekövességet, 16 calculus, 9 acalculus cholecystitist és 2 epehólyagban lévő szolid terimét ismertünk fel az UH segítségével. 4 pancreasban elhelyezkedő szolid terimét láttunk az UH során. A vizsgált hónapokban a vesékben 51 cysta, 16 kő, 54 üregrendszeri tágulat került leírásra. 1 esetben léruptura, 19 ovariumban elhelyezkedő cystosus képlet és 2 szolid képlet került felismerésre. A húgyhólyagban 9 ureterszájadéki kő és 7 szolid képlet ábrázolódt. Appendicitis típusos képe 8 esetben került leírásra, oedemas falú bélrészlet 11 esetben, tágult bélkacsok 9 esetben ábrázolódtak. 56 esetben ábrázolódt szabad hasüregi folyadék, 8 esetben hernia és 6 esetben ismeretlen eredetű szolid kismencedei képlet.

Értékelés: A sürgősségi osztályon azonnal elérhető hasi UH-t évről évre nagyobb számban alkalmazzuk a növekvő betegforgalom miatt. Amikor az UH a betegvizsgálattal egyidőben történik, bizonyos esetekben specifikus kérdésekre rögtön választ kapunk, így a beteget szükség esetén rövid időn belül a definitív ellátóhelyre tudjuk juttatni.

27.

AKUT CORONARIASZINDRÓMA AKUT CHOLECYSTITISBEN VAGY AKUT CHOLECYSTITIS AKUT CORONARIASZINDRÓMÁBAN (poszter)

Dr. Nagy László, Dr. Busai András, Dr. Lakatos Ferenc

Városi Kórház Orosháza Kardiológia, Orosháza

Bevezetés: Az akut cholecystitis szokványosan láz, leukocytosis és felső hasi fájdalom tünetegyüttesének képében jelentkező, legtöbbször epekövességgel társuló kórkép. Számos egyéb, felhasi fájdalmat okozó akut tünetegyüttestől, nem utolsósorban az esetenként epigastriális fájdalommal járó akut coronaria szindrómától történő elkülönítése okozhat nehézségeket.

Módszer: A differenciáldiagnózis a legtöbb klinikai helyzetben egyszerű. Tekintetbe véve azonban az előbbi két kórkép előfordulási gyakoriságát, valamint, hogy az akut cholecystitis olykor nem specifikus EKG-eltéréseket és a specifikus kardiális biomarkerek emelkedését okozva akut szívizom-ischaemiát is utánozhat, a pontos gyors diagnózis nehézségeket okozhat.

A két kórkép elkülönítésén túl, mivel együttes fennállásuk sem ritka, releváns ajánlások hiányában, a klinikai döntéshozatalban a terápiás lehetőségek további átgondolása szükséges. A „gyulladás” miatt a PCI késhet, a műtetet pedig az ismeretlen mértékű coronaria-betegség miatt nem vállalják, tehát mindkét beavatkozás optimális időpontja késedelmet szenvedhet.

Megbeszélés: Esetismertetéseink során az akut cholecystitis és az akut coronariaszindróma differenciáldiagnosztikai nehézségeit és együttes fennállásuk esetén terápiás lehetőségeinket tekintjük át.

VIII. panel: Vérszegénység

28.

AMIKOR A PATOLÓGUSNAK IS NEHÉZSÉGBE ÜTKÖZIK A PROGRESSZÍV VÉRSZEGÉNYSÉG OKÁNAK TISZTÁZÁSA (poszter)

Dr. Kovács Tamás¹, Dr. Bilekov Éva¹, Dr. Sebestyén Julianna², Dr. Modok Szabolcs³, Dr. Hamar Sándor⁴, Dr. Pálka István⁴, Dr. Majorosi Károly¹, Dr. Kiss Marianna², Dr. Borbényi Zita³, Dr. Krenács László⁵

¹ Kiskunhalasi Ssemelweis Kórház Általános Belgyógyászat

² Kiskunhalasi Ssemelweis Kórház Radiológia

³ SZTE II. Belgyógyászati Klinika Haematológia

⁴ Kiskunhalasi Ssemelweis Kórház Patológia

⁵ Daganatpatológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Szeged

Bevezetés: Esetünkben egy gyorsan romló, a súlyos

vérszegénységet megelőzően jelentkező tünetszegény, de jelentős laboratóriumi eltérésekkel járó malignus betegség diagnosztikai és kezelési nehézségeire hívjuk fel a figyelmet, amelynek megoldása meghaladja a területileg illetékes Belgyógyászati Osztály lehetőségeit.

Módszer: 43 éves fiatal férfi beteg kórházunk Sürgősségi Betegellátó Osztályán jelentkezett kb. 6 hetes panaszokkal, egyre fáradtabbnak érezte magát, fájdalmat érzett csípőízületeiben, lábait gyengébbnek érezte. Étvágya jó volt, ennek ellenére kb. 8 kg-ot fogyott. Három héttel korábban vizeletét vörösnek látta, ekkor készült laborvizsgálatkor haematuriás volt. Vizeletében alvadéktörmelék és vérdarabok észleltek. Fájdalmat a csípőtájon és a sacralis régióban érzett, hőemelkedései voltak. Mindkét oldali lágyékhajlatban nyirokcsomókat észlelt.

Anamnézisében 2010 júliusában Achilles-műtét, 2011 áprilisában elszendvedett luxatio acromioclavicularis I. d. (Tossy III) miatt tűződrót szerepel, majd húzóhurkos refixációt végeztek traumatológján a fiatal labdarúgónál. Egyéb lényeges betegségről nem tudott. Gyógyszert rendszeresen nem szedett. Dohányzott.

2012. 10. 31-én házi orvosánál laboratóriumi vizsgálata történt, vérképében diszkrét eltérések mellett, jelentős alkalikus foszfatáz és LDH-emelkedés, ill. a szenzitív CRP emelkedése mellett vizeletében haematuria és proteinuria volt. Egy hét múlva urológiai vizsgálatra került sor, ahol a dohányzás elhagyása mellett fogászati göctalanítást, valamint antibiotikum szedését javasolták.

Mivel rövid idő alatti nagymértékű fogyásról számolt be, felvetődött a tumoros – a laboratóriumi leletek alapján – csontfolyamat és paraneoplasziás fájdalom lehetősége. Így került a beteg osztályunkra primer tumor kutatás céljából.

Eredmények: Kvalitatív vérképében egyéb blast jellegű sejt: 2%, széteső sejtek láthatók a keneten, 6 normoblast/100 fvs, polychromasia és thrombocytopenia volt észlelhető. Hasi UH-vizsgálattal a kismedencében a hólyag mérsékelten telt, a fal körkörösén elég jelentősen kiszélesedett, a prostata nem nagyobb, ill. máj- és lépnyagobbodást írtak le. Hasi CT megerősítette a hepatosplenomegaliát, és multiplex csontelváltozást írt le. A multiplex gócos csontelváltozás, hepatosplenomegalia és lymphadenomegalia kapcsán hematológiai megbetegedést valószínűsítettünk. Tünetként továbbra is az alsó végtagi fájdalom dominált, ami fokozatosan erősödött. A fizikális vizsgálattal is észlelhető megnagyobbodott lágyéki nyirokcsomó kivétele történt, amelynek szövettani vizsgálata nem igazolt tumoros folyamatot. A T- és B-sejtes kompartment jól elkülönült, kóros CD30-pozitív sejt nem volt jelen. Idegen sejt infiltráció nem látszott. Tumormarker-vizsgálati eredménye tüdőtumor meglétére engedett következtetni, a kontrasztos mellkasi CT-vizsgálata a primer tüdőfolyamatot kizárta, és megnagyobbodott nyirokcsomókat sem véleményeztek, diffúz csigolyatest-eltérést találtak. Fül-orr-gégészeti konzíliumot indikál-

tunk, mert nagyfokú fehéres felrakódás volt látható a szájadlás környékén, amit mycoticus gyulladásnak véleményeztek a szájbán, de tumorra vonatkozó szövetszaporulatot nem találtak. Szövettani vizsgálata megerősítette a mycosis lehetőségét: akut gyulladást sejtekben, illetve szövettörmelékben nagyszámú, amennyire megítélhető candida morfológiájú gombafonal volt látható. Urológiai vizsgálata kapcsán uretrocisztoszkópia is történt, mellyel ép húgycső mellett ép hólyagnyálkahártyát és kissé trabeculált hólyagfalat láttak. Mindkét oldalon ép ureterszájadékok, rendes működéssel. A hátsó falon lencsényi területen arteficiális hyperaemia volt látható. A húgyhólyagban tumoros folyamatra utaló elváltozást nem tudtunk igazolni.

Az eddig megtörtént vizsgálatok eredményeiből arra következtettünk, hogy hematológiai ok lehet mégis a primer folyamat hátterében. További kivizsgálása Szegeden a II. Belgyógyászati Klinika Hematológiai Osztályán folytatódott. Az elvégzett csontbiopszia anaplasziás nagysejtes carcinomának véleményezte a tumoros folyamatot, csonttáttéttel. Leukaemiát kizárták. Anaemizálódás és thrombocytopenia miatt további kezelésre szorult, valamint további tumorkutatást végeztünk. Gasztroenterológiai kivizsgálása során primer tumort szintén nem találtunk. A sigma területén leírt nyálkahártya-eltérések teleangiectasiának megfeleltek.

Felvételét követő 15. napon nagyfokú vérszegénységet észleltünk, amit sorozatos transzfúziókkal kezdetben még uraltunk. Thrombocytaszáma kezdetben lényegesen nem változott. Vérzést nem észleltünk. Laboreredményeiben nagyfokú vvt-szétesés volt látható. Progresszív vérszegénység miatt további vörösvértest-transzfúziókat kapott, valamint a vérlemezkeszám csökkenése miatt thrombocytaszuspenziók adása történt több alkalommal. Ekkor már testszerte petechiák voltak láthatók. További thrombocyta- és vörösvértest-transzfúzió már hatástalannak bizonyult. A beteg állapota gyorsan romlott és meghalt.

Megbeszélés: A boncolási jelentésben primer tumorra utaló eltérést egyik parenchymás szervben sem találtak. A máj- és lépmegegyesítés kifejezett volt. A gastrointestinalis rendszerben nagyobb mennyiségű véres szekréta volt, valamint az alsóbb szakaszokban emésztett vért találtak. Kórszövettani mintavételek történtek.

Ezen adatok és a klinikai kép alapján a beteg halálát a vérszegénység okozta, amely a vérképző szervi, ill. ismeretlen tumoros folyamat mellett a thrombocytopenia vérvessztés következményeként nem volt befolyásolható. A primer tumor forrását makroszkóposan nem tudtuk azonosítani, a mikroszkópos leletek és elvégzett vizsgálatok eredményei csak következtetni engednek, hogy nagysejtes tüdőcarcinoma állhat a háttérben. Alig 2 hónap leforgása alatt, rapid leépülés mellett vesztettük el a beteget.

29.

A THROMBOTICUS THROMBOCYTOPENIÁS PURPURA TÜNETEI ÉS A GYORS DIAGNÓZIS JELENTŐSÉGE (esetbemutató)

*Dr. Földeák Dóra¹, Dr. Modok Szabolcs¹,
Dr. Marton Imelda¹, Dr. Szőke Anita¹,
Dr. Kiss Hajnalka², Dr. Lovas András²,
Dr. Borbényi Zita¹*

¹ SZTE II. Sz. Belgyógyászati Klinika
és Kardiológia Központ, Hematológia Osztály
² SZTE Aneszteziológia és Intenzív Terápiás
Intézet, Szeged

A thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) sokszínű, változatos tünetcsoporttal járó betegség, ami a diagnosztikus nehézségek miatt megkésett kezeléshez vezethet. A 35 éves nőbeteg neurológiai tünetek, tudatzavar miatt került sürgősségi osztályra. A microangiopathiás haemolysis (thrombocytopenia, anaemia, magas LDH, fragmentocyták, Coombs-negatív) és neurológiai tünetek együttes jelentkezése alapján TTP lehetősége merült fel. A súlyosbodó idegrendszeri tünetek miatt intenzív osztályra került, ahol elkezdődött a plazmacsere. Napi rendszerességgel végzett plazmacsere (1 × plazmatérfogot) mellett az első héten a beteg laborparaméterei és tudati állapota javult, hematológiai osztályra került. Láz, infekció kapcsán a beteg idegrendszeri tünetei romlottak, ismételten 1 hétig tartó intenzív osztályos ellátás volt szükséges. Közben a napi egyszeri plazmacsere folytatódott, összesen 27 alkalommal volt rá szükség. A beteg másfél éve tünetmentes, laborparaméterei a normális tartományban vannak. A TTP patomechanizmusában meghatározó szerepet játszó ADAMTS 13 enzim aktivitása mérhető, az eredmények befolyásolhatják a kezelést. Betegünkben a csökkent ADAMTS 13 aktivitás (44%) mellett inhibitor antitest jelenléte volt kimutatható, így relapsus esetén immunszuppresszív kezelés is megfontolandó. A TTP ritka betegség, és nem minden esetben észlelhető a teljes klinikai tünetcsoport. A korai felismerés és az időben elkezdett plazmapótlás, illetve plazmacsere a beteg életét mentheti meg, és növeli a maradványtünetek nélküli teljes gyógyulás esélyét.

30.

JOBB PITVARI TERIME ÉS VISSZATÉRŐ NŐGYÓGYÁSZATI VÉRZÉS KARDIOLÓGIAI OSZTÁLYON (poszter)

*Dr. Kovács Nándor, Dr. Koncz István, Dr. Kuti Ferenc,
Dr. Tóth Károly, Dr. Vámosi Zoltán, Dr. Ruzsa Zoltán*

*Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza,
Invazív Kardiológia Részleg, Kecskemét*

A 77 éves nőbeteg nyugalmi mellkasi fájdalom, kis ter-

helésre jelentkező dyspnoe és palpitáció miatt került felvételre. Kórelőzményében magas vérnyomás, 2-es típusú diabetes, valamint stabil angina pectoris miatt a ramus descendens anterior szűkületének gyógyszerki-bocsátó stent beültetése szerepelt, amely miatt még kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelésben kellett volna részesülnie, azonban a beteg a clopidogrelt enyhe, de visszatérő hüvelyi vérzés miatt 2 hónappal korábban elhagyta.

Fizikális vizsgálatnál kielégítő általános állapotban volt, hallgatózással bazális pangás, tachyarrhythmias, zörej nélküli szívhangok voltak észlelhetők kétoldali szimmetrikus lábszároedema mellett. A hasi státusz negatív volt. Nyugalmi EKG-n pitvarfibrilláció és az ismert BTSZB ábrázolódott. Laboredményeiből normál tartományú kardiális nekroenzim szintek és jelentős normochrom anaemia (Hb 82 g/l) volt kiemelhető.

Transthoracalis echokardiográfia során új keletű falmozgászavar, szisztolés balkamra-diszfunkció, jelentős vitium nem ábrázolódott, azonban a jobb pitvarban egy nagyméretű, a vena cava inferiorból kiinduló tubularis terime ábrázolódott. Hasi CT-vizsgálat igazolta a valószínűsített – jelen esetben – bal oldali, távoli metastasist adó vesetumort. Az intermittáló hüvelyi vérzés háttérében a nőgyógyászati vizsgálat vérzésforrást nem azonosított, azonban bennfekvése során a betegnél masszív haematuria lépett fel, így sürgős renalis angiográfiát végeztünk, amely a tumoros bal vesétől induló, az uterus vénás plexusai felé drenáló tág collateralis vénát igazolt, mely a visszatérő nőgyógyászati vérzést nagy valószínűséggel okozta. A bal vese tumorállományának kemoembolizációja után végül a beteg szívsebészeti osztályon sikeres nephrectomián és metastasectomián esett át.

IX. panel: INR, kóros alvadás

31.

A „HAGYOMÁNYOS” ORÁLIS ANTIKOAGULÁNS KEZELÉS JELLEMZŐI AZ ÚJ TÍPUSÚ SZEREK BEVEZETÉSÉNEK IDEJÉN (poszter)

*Dr. Nagy Mária, Dr. Dani Győző, Dr. Márk László,
Dr. Katona András*

*Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Kardiológia
Osztály, Gyula*

Bevezetés: A trombembóliás események megelőzésében – bár újabb hatástípusú antitrombotikus szerek jelentek meg – hazánkban továbbra is az orális K-vitamin-antagonisták játsszák a főszerepet. A kívánt terápiás cél elérése velük azonban igen szoros orvos-beteg együttműködést igényel.

Célok: Munkánk során felmértük az orális antikoaguláns kezelés gyakorlatát betegeink között, adatainkat összehasonlítottuk a 2003-ban elvégzett felmérésünk eredményeivel.

Betegek és módszerek: Kórházunk Belgyógyászati és Kardiológiai Szakrendelésén gondozott tartós orális antikoaguláns kezelésben részesülő 238 betegének adatait elemeztük (109 férfi, 129 nő). 58,4%-uk pitvarfibrilláció, 27,7%-uk mélyvénás trombózis/tüdőembólia, 7,1% műbillentyű, 6,7% egyéb ok miatt részesült OAK-ben. A betegek 95%-a fél évnél régebben szedte az alvadásgátló gyógyszert. Egyidőben acetilszalicilsavat 44 beteg, clopidogrelt 6 beteg szedett. Az OAK pontosságát az utolsó három INR-érték alapján állapítottuk meg: három alkalommal célértéken volt a betegek 27,7%-a, két alkalommal 34,4%, egy alkalommal 31,0%, míg egy alkalommal sem 6,7%-a. Hospitalizációt igénylő vérzéses szövödmény 19 esetben (8%) fordult elő, transzfúzió adására 10 esetben volt szükség. A betegek 99,1%-a használta az általunk kialakított, „antikoaguláns kiskönyvet”, melyen 94,7%-ban szerepelt a kezelés tervezett időtartama, illetve 88,9%-ban a beteg vércsoportja is.

Következtetés: Korábbi felmérésünk adataihoz képest javult az orális antikoaguláns kezelés pontossága, de a betegek jelentős részében még így sem sikerült megfelelően vezetni az alvadásgátló kezelést. Segítség a hazánkban is egyre inkább terjedő új antikoaguláns szerek használata jelenthet.

32.

INR A HEPATOLÓGUS SZEMÉVEL (esetbemutató)

Dr. Fucskó Mariann, Dr. Egri Antal

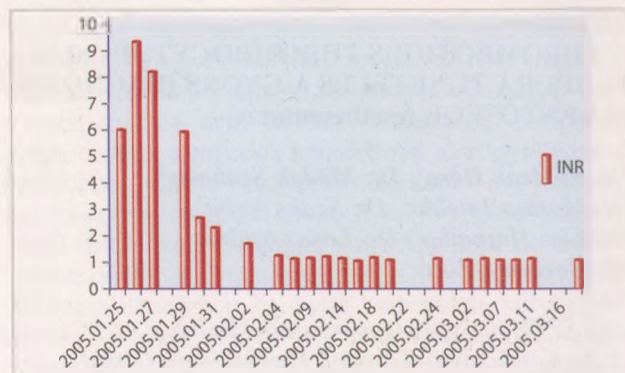
Kiskunhalasi Semmelweis Kórház, Felnőtt fertőző Osztály, Kiskunhalas

H. I.-né 2005. januárban jelentkezett coloriform panaszok mellett ellátásra. A gyorsdiagnosztika során hepatitis gyanúja merült fel. A szerológiai vizsgálat ac. HBV-infekciót igazolt. Heteroanamnézis során krónikus HBV-s szexuális partner igazolódott.

A kezdeti extrém laboreltérések regressziója mellett állapota fokozatosan romlott, fenyegető fulminans lefolyás, komatózus állapot miatt átmenti intenzív osztályos kezelése történt.

A kezelés során a javuló INR-értékei a máj szintetizáló képességének javulását mutatták, melyek egyéb laborértékeinek „kéthullámú” lezajlása ellenére is a folyamat fokozatos javulását vetítették előre.

A beteg állapotának folyamatos javulása mellett meggyógyult. Rendszeres kontrollok során normális értékei vannak, panaszmentesség mellett (3. ábra).



3. ábra. A kezelés során javuló INR-értékek

X. panel: D-dimer

33.

A D-DIMER-VIZSGÁLAT JELENTŐSÉGE A MÉLYVÉNÁS TROMBÓZIS GYANÚJÁVAL BEUTALT BETEGEK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN A SÜRGŐSSÉGI BETEGELLÁTÓ OSZTÁLYON (esetbemutató)

Dr. Simon Erika, Dr. Szépkúti Sándor

Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Sürgősségi Betegellátó Osztály, Kistarcsa

Bevezetés: A mélyvénás trombózis gyanúval beutalt betegek mindennapos differenciáldiagnosztikai feladatot jelentenek a sürgősségi betegellátó osztályoknak. A probléma jelentőségét az adja, hogy a klinikai döntésnek néhány órán belül kell megszületnie. Az orvos a kórfolyamatból csak egy „pillanatfelvételt” lát. Ezt a képet próbálja értelmezni a felderíthető kórelőzményi adatok, rizikófaktorok, az észlelt fizikális eltérések és aktuálisan elérhető diagnosztikai lehetőségek tükrében. Kitéüntetett helyen szerepel a helyzet megoldásában a nap 24 órájában elérhető D-dimer- és az alsó végtagi duplex ultrahangos vizsgálat. Dönteni kell a hospitalizáció szükségességéről is, hiszen a mélyvénás trombózis legveszélyesebb szövödményének tartott – akár az életet is veszélyeztető – pulmonalis embolizáció célzott kórházi kezeléssel megelőzhető, illetve nagyobb hatékonysággal gyógyítható.

Betegek és módszerek: Retrospektíven tekintettük át a Pest Megyei Flór Ferenc Kórház Sürgősségi Betegellátó Osztályára mélyvénás trombózis vezető diagnózissal beutalt, 2012. január hónapjában beérkezett betegek adatait. Emellett azoknál a betegeknél, akiknél voltak a kórházban további megjelenések, adatokat gyűjtöttünk a meghozott klinikai döntés igazolására.

Eredmények: 2012. januárban a sürgősségi betegellátó osztályon lezajlott 1828 vizitból 57 esetben volt a beutaló diagnózis mélyvénás trombózis. A klinikai tünetek és kórelőzményi adatok alapján 8 esetben D-

dimer vagy képkötő vizsgálatok nélkül is ki lehetett zárni a mélyvénás trombózis lehetőségét. További 5 esetben csak alsó végtagi duplex UH történt. Egy eset kivételével (amikor egy klinikailag nyilvánvaló vena saphena magna trombózis mély vénába való propagációját igazoltuk a vizsgálattal) nem igazolódott mélyvénás trombózis. Ezek az esetek a felállított alternatív diagnózisnak megfelelően ambuláns mederbe terelődtek (8 eset), vagy felvételre kerültek (5 eset). A többi (44) esetben D-dimer-vizsgálat is történt. 10 esetben negatív eredményt adott a vizsgálat. Ezen esetek felében duplex UH-vizsgálat is történt, de egy esetben sem igazolódott mélyvénás trombózis. 34 esetben észleltünk pozitív D-dimer-értéket. E csoportban minden esetben készült alsó végtagi duplex UH-vizsgálat. 15 esetben mélyvénás, 4 esetben felületes vena trombózis igazolódott, 15 esetben pedig negatív eredményű volt. A pozitív duplex UH eredménnyel bíró betegek esetében is ötben igazolódott pulmonalis embolizáció, akik közül 2-t az SBO-n, 3-at az osztályos bennfekvés alatt diagnosztizáltak. A negatív duplex UH-t eredményező csoportban (az emelkedett D-dimer-érték mellett) klinikai gyanú alapján 3 esetben mellkas-CT is készült, amellyel pulmonalis embolizáció igazolódott. További 8 esetben kórházi felvétel és megfigyelés mellett döntöttünk, mely esetekben trombemboliás esemény a későbbiekben sem igazolódott. 4 esetben a negatív duplex UH lelet alapján (a pozitív D-dimer-érték ellenére) ambuláns mederbe tereltük a betegek kivizsgálását. A kórházi informatikai rendszerben áttekintettük a betegekről rendelkezésre álló későbbi adatokat, amelyek alapján azt tapasztaltuk, hogy az SBO-n mélyvénás trombózis tekintetében negatívnak véleményezett eseteket a későbbiekben sem kellett revidálni.

Következtetések: Összefoglalóan megállapítható, hogy a D-dimer-vizsgálat a képkötő (duplex UH és mellkas-CT-) vizsgálatokkal, valamint a megfelelő rizikóbecsléssel társítva fontos segítség a diagnózis felállításában, de csak a többi eredmény tükrében, komplex módon értékelhető!

34. AKUT PNEUMONIA MELLETT KIALAKULÓ PULMONALIS EMBOLIA ESETE (poszter)

*Dr. Csösz Blanka, Dr. Bozóky Géza,
Dr. Mohos Andrea, Dr. Bozóky István*

Bács-Kiskun Megyei Kórház, Tüdőbelgyógyászati Osztály, Kecskemét

Középkorú férfi beteg, negatív belgyógyászati anamnézissel. Egy-másfél hete elhúzódó, per os antibiotikus terápiára nem szűnő köhögés, lázas állapot miatt került tüdőbelgyógyászati osztályunkra.

Klinikum és mellkasfelvétel alapján kétoldali, légzési elégtelenséget okozó, szépiikus klinikai tünetekkel járó pneumonia igazolódott. Széles spektrumú kombi-

nált empirikus antibiotikus terápiát indítottunk expectorans, nasalis oxigénterápia mellett. Nem kellő radiológiai és klinikai regresszió miatt többszöri antibiotikum-váltás történt, amely mellett a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek és a magas LDH csökkenésnek indult.

Észlelésünk utolsó napján éjszaka mosdóban hirtelen jobb lábszárfajdalom és -duzzanat alakult ki, majd rövid időn belül kökeménnyé vált, és csaknem egyidejűleg heves dyspnoe jelentkezett. Klinikailag kifejezett artériás hypoxiát észleltünk, az EKG-n Q3, P-pulmonale, inkomplett JTSZB képét láttuk. Artériás vér-gázvizsgálat során alacsony sPO₂ mellett hypocapnia igazolódott és hyperventilációt észleltünk, D-DI 2 feletti.

A klinikai kép alapján akut pulmonalis embólia alapos gyanúja merült fel, így bolus Na-heparin és subcutan LMWH terápiát indítottunk. Mind az urgens mellkas-CT-vizsgálat, mind a pulmonalis angiográfia masszív pulmonalis embóliát bizonyított.

35. D-DIMER- ÉS KARDIÁLIS TROPONIN I- TESZT EGYÜTTES ÉRTÉKELÉSE A SÜRGŐSSÉGI BETEGELLÁTÁSBAN (poszter)

*Dr. Laurinyecz Mária¹, Dr. Busai András²,
Dr. Lakatos Ferenc²*

¹ Városi Kórház Orosháza, Sürgősségi Betegellátó Osztály

² Városi Kórház Orosháza, Kardiológiai Osztály, Orosháza

Bevezetés: Sürgősségi betegellátás során napi szinten szembesülünk a D-dimer- és kardiális troponin teszt elvégzésének dilemmájával, a nem várt eredmények okozta problémával, azok helyes értékelésével, betegcsoportok tesztekhez rendelésével.

Kitűzött célok: Retrospektív elemzésünk során megvizsgáltuk az általunk követett gyakorlatot, valamint próbáltuk rendszerezni a kapott eredményeket.

Módszerek: Az Orosházi Kórház Sürgősségi Betegellátó Osztályán 2012. 01. 01-től 2012. 12. 31-ig terjedő időszakban 20 832 beteg ellátása történt. Retrospektív módon vizsgáltuk a tromboembólia iránydiagnózissal érkezők esetében végzett laboreredményeket, összevetve az eszközös vizsgálatok eredményével és a klinikai képpel.

Eredmények: Összesen 1116 (5%) alkalommal kértünk D-dimer-vizsgálatot, 604 (54%) alkalommal párhuzamosan, a tünetekre való tekintettel cTnI-tesztet is végeztünk. Kettős pozitivitás 68 (11%) esetben fordult elő.

Önmagában a D-dimer, de még inkább a kettős pozitivitás differenciáldiagnosztikai problémákat vet fel, mert nem feltétlenül jelölnek tüdőembóliát vagy akut coronariaszindrómát, értékelésüknél a többi vizsgálati eredményt, a klinikai képet is figyelembe kell ven-

nünk. Előfordulhatnak szívelgtelenség, szepszis, ptx, pneumonia, uraemia, ileus, endocarditis esetében is. Mindkét paraméter jól korrelál a kórképek súlyosságával, prognózisával – beleértve a mortalitást is.

Értékelés: A kardiális troponin I (cTnI) a szív-izom-károsodás szenzitív és specifikus markere, szerepet játszik az akut coronariaszindróma rizikóbecslésében is. A D-dimer szenzitív, de nem specifikus laboratóriumi teszt. A két teszt együttes pozitivitása az adott betegség (akut coronaria szindróma, ill. pulmonalis embólia) súlyossági fokát jelzi és prognosztikai jelentősége van.

XI. panel: Magas vércukor, HbA_{1c}

36. 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEG KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGGEL: KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK (poszter)

Dr. Gazdag Andrea, dr. Dudás Mihály

*Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház,
I. Belgyógyászat, Gyula*

Bevezetés: A cukorbetegség okozta vesebetegségek változatosak. A diabeteses nephropathia diagnózisa három összetevőn alapul: a diabetes mellitus, a microalbuminuria/proteinuria és a GFR-vesztés kimutatásán. Jelenleg a legelfogadottabb és olcsó prognosztikus tényező a microalbuminuria és a becsült GFR. Ezek ismeretében kell meghozni a terápiás döntéseket. Az individuálisan ajánlott glikémiás és egyéb kezelési eljárások birtokában az időben elkezdett terápia hatására jelentős eredmények érhetők el a cukorbetegség okozta veseszövődmények megelőzésében és kezelésében.

Esetismertetés: Egy 58 éves férfi beteget küldött háziorvosa diabetológiai szakrendelésünkre romló vese-funkciós értékei miatt. A betegnek 8 éve ismert T2DM betegsége, 12 éve hypertoniás, 7 éve ismert dyslipidaemiája és 4 évvel korábban szívizom-infarktusa volt. Véryomása 152/92 Hgmm, a pulzusszáma 64/min, a BMI 29 kg/m² volt. Laboratóriumi adatok: postprandialis vércukor: 11,2 mmol/l, HbA_{1c}: 8,8% (66 mmol/mol), kreatinin: 134 μmol/l, UN: 8,2 mmol/l, eGFR: 47 ml/min, A/C: 50 mg/g, LDL-koleszterin: 4,5 mmol/l, összkoleszterin: 6,53 mmol/l, HDL-koleszterin: 0,98 mmol/l, TG: 2,4 mmol/l. Gyógyszereit rendszeresen szedi: 20 mg lisinopril, 25 mg hydrochlorothiazid (HTZD), 50 mg metoprolol XR, 100 mg ASA, 2 × 1000 mg metformin, 80 mg fluvastatin. Vese-funkciós paraméterei az elmúlt fél évben romlottak. A felajánlott OAD-kezelés-módosítást (SU + GLP-1 analóg/DPP-IV inhibitor) nem fogadta el anyagi okok miatt, ezért teljes inzulinkezelés mellett döntöttünk (ICT). A HTZD adagot megfeleztük, a fluvastatin helyett 40 mg rozuvasztint javasoltunk és az antihypertenzív terápiáját kiegészítettük 10 mg amlodipin adásával. Három hónappal

később lényeges javulást észleltünk a laboratóriumi értékeket és a véryomást illetően.

Következtetés: Esetünket azért tartottuk bemutásra érdemesnek, mert a diabeteses nephropathia utaló laboratóriumi eltérések megjelenése terápiát módosító döntés elé állított bennünket. Az individuális kezelési elveknek megfelelően, a beteggel egyeztetve, a 7,5%-os HbA_{1c} glikémiás célérték mellett a véryomás és a lipidparaméterek célértékre való csökkentését is célul tűztük ki.

37. A KEVESEBB IS ELEGENDŐ LEHET (esetbemutás)

Dr. Szabó Mária¹, Dr. Keresztesi Sándor²

*¹ Hollós József Megyei Kórház, II. Belgyógyászati
Osztály*

² FMC Dialízis Központ, Kecskemét

Az orális antidiabetikumok alkalmazhatóságát a glomerulusfiltrációs ráta (GFR) csökkenése korlátozza, egyes hatóanyagok esetén kontraindikálja. A GFR-hez nem illesztett gyógyszerdózisok esetén észlelt magas HbA_{1c} nem feltétlenül a terápia ineffektivitását mutatja.

A szerzők egy olyan III. stádiumú veseelégtelenségben szenvedő páciens esetét mutatják be, akiben a magas HbA_{1c} (9,1%) mellett alkalmazott kettős kombinációt tartalmazó orális antidiabetikum terápia nem a kezelés elégtelenségét jelezte. Megfelelő életmód, diéta, hypoglykaemiára történt figyelemfelhívást követően előbb monoterápia, majd a korábban alkalmazott dózis negyedének alkalmazásával megfelelő szénhidrátháztartás (HbA_{1c}: 4,8-5,7%) volt elérhető.

A szerzők az eset bemutatásával a beszűkülő vese-funkció mellett az egyes hatóanyagok kumulációjának lehetőségére, a megfelelő dóziscsökkentésre, a kezelés komplexitására hívják fel a figyelmet.

XII. panel: Kóros zsiranyagcsere

38. AMIKOR A GASZTROENTEROLÓGUS ÉS A KARDIOLÓGUS IS A LIPIDOLÓGUST KÉRDEZI (esetbemutás)

Dr. Varga Ádám, Dr. Kiss Attila, Dr. Nagy András

*Hollós József Megyei Kórház
I. Belgyógyászat-Kardiológia, Kecskemét*

A szerzők esetismertetésükben egy 42 éves férfi történetét mutatják be, akinek már fiatal korában több szervrendszert is érintő szövődmények kapcsán derült fény kórosan magas trigliceridszintjére. Kezelés mellett is többször igényelt beavatkozást vagy hospitalizációt visszatérő heveny hasnyálmirigy-gyulladás, illetve

ischaemiás szívbetegség kapcsán. Az eset felhívja a figyelmet a magas trigliceridszintet kísérő komoly és már korán jelentkező szövődményekre, a családi anamnézis és a rizikófaktorok felkutatásának fontosságára, továbbá a terápiás nehézségekre.

**39.
GONDOZÁSI KÉRDEZZ-FELELEK
EGY ÖSSZETETT PROBLÉMA EGYSZERŰ
MEGOLDÁSA, AVAGY TÖRTÉNHEK(NE)
MINDIG ÍGY (poszter)**

Dr. Tschürtz Nándor

*Érgondnok rendelőház, belgyógyászat-kardiológia-
diabetológia-lipidológia, Sopron*

Bevezetés: Nyilvánvaló, hogy a leggyakoribb kórképek problémáival találkozunk a leggyakrabban. Ezek szakmai irányelvei a legkimunkáltabbak. Megoldásuk szakmailag látszólag a legegyszerűbb. Vajon ezáltal mindig korrekt szakmai megoldást választunk?

Az elhízás, cukorbetegség, magas vérnyomás, vérzsír-betegségek terápiás protokollja az életmód-terápia címszavával indul. Megvalósítjuk ezt a gyakorlatban?

Módszer: Esetbemutató.

Beteg: L. J., születési év: 1964., férfi; iskolai végzettség: szakmunkás.

Eset: Releváns kórelőzmény: 2001-től (37 éves) hypertonia, 2006-tól (42 éves) 2-es típusú diabetes mellitus. 2011. november: tartósan rendezetlen vérnyomás, szénhidrát- és lipidstátusz, 32,7-es BMI, atípusos mellkasi fájdalom.

Eredmény: 2013. január: tartósan rendezett vérnyomás, szénhidrát- és lipidstátusz, 26,66-os BMI. Biztosított a kiindulási testsúly 10%-os csökkenése. Tartós panaszmentesség.

Módszer: Szakmailag korrekt életmód-terápia felépítése. Dietetikussal 10 alkalommal személyre szabott étrendi egyeztetés, összesen 5 orvosi konzultációval párhuzamosan.

Kérdések: Miért nem történt korábban kísérlet sem a testsúlynövekedés megakadályozására, a kialakult elhízás kezelésére? Miért volt tartósan (5 éven át), dokumentáltan rendezetlen szénhidrátstátusza, egy, a betegség felismerésekor alig 42 éves betegnek? Miért élt (10 éven át) dokumentáltan magas vérnyomással, egy, a betegsége felismerésekor alig 37 éves beteg?

Miért sikerült mindezek után egy év alatt az összes korrigálható klasszikus érrendszeri rizikótényező szakmai javaslatok szerinti rendezése?

HATÁR MENTI EGYÜTTMŰKÖDÉS A GASZTROENTEROLÓGIA TERÜLETÉN A KORSZERŰ BETEGELLÁTÁS ÉS AZ ORVOSKÉPZÉS SZÍNVONALÁNAK EMELÉSE ÉRDEKÉBEN

Róka Richárd¹, Roxana Sirlí², Czako László¹, Szepes Zoltán¹, Molnár Tamás¹, Alina Popescu², Ioan Sporea², Wittmann Tibor¹

¹ Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

² Clinica de Gastroenterologie si Hepatologie, Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babes”, Timisoara

2013 februárjában fejeződött be a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján és a temesvári „Victor Babes” Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Gasztroenterológiai Klinikáján annak a projektnek a megvalósítása, amelynek célja, hogy lehetővé tegye a két intézmény közötti valós idejű konzíliumot a gasztroenterológiában használatos speciális vizsgálóeljárások területén, ezzel korszerű egészségügyi ellátást biztosítva a két egyetemi központban és javítva az orvosképzés színvonalát. A projekt finanszírozását a szegedi I. Sz. Belgyógyászati Klinika és a temesvári egyetem Gasztroenterológiai Klinikája pályázta meg a Magyarország-Románia Határon Átnyúló Együttműködési Program keretében. A 2012 márciusában elindult HURO/1001/140/2.3.1. „Telekommunikációs rendszer kiépítése a szegedi és temesvári egyetem gasztroenterológiai centrumai között oktatási és szakmai továbbképzési céllal” elnevezésű pályázatban foglaltakra 188 380 Euró állt rendelkezésre.

A projekt keretében mindkét partnerintézményben videokonferencia rendszer került kiépítésre, amely lehetővé teszi a valós idejű konzultációt a két ország határ menti régióinak vezető gasztroenterológiai intézményei között. A program elsődleges célja a szegedi és temesvári orvosok konzíliumának biztosítása a videokonferencia rendszeren keresztül a gasztroenterológiában használt korszerű vizsgálóeljárások, így az endoszkópia, az endoszkópos ultrahang, a kontrasztanyag hasi ultrahangvizsgálat és a májelasztográfia területén. A kiépített TV-lánc segítségével a két egyetemi klinika orvosai együttesen áttekinthetik a betegek dokumentációját, közösen követhetik végig és értékelhetik a betegekben végzett endoszkópos és ultrahangvizsgálatokat, az esetek értékelésével felállíthatják a diagnózist, és közösen tervezhetik meg a betegek kezelését. A rendszer nemcsak az archivált esetek diszkusziójára alkalmas, hanem a vizsgálatok élő, valós idejű közvetítésére is a partnerintézménybe, így a két intézmény specialistái a beavatkozás ideje alatt közvetlenül is konzultálhatnak az adott esetről. A valós idejű közvetítés nagyban segíti a módszerek megismerését, és a gyakorlati képzést is.

Míg a szegedi klinika vezető szerepet tölt be az operatív endoszkópos eljárások és endoszkópos ultrahangvizsgálatok végzésében és elterjesztésében Magyarországon, addig a román partnerintézményben jelenleg nincs működő endoszkópos ultrahangberendezés, így a román kollégák nem rendelkeznek jártassággal az endoszkópos ultrahang végzésében. Fordított helyzet áll fenn a speciális hasi ultrahangvizsgálatok területén. Míg Magyarországon minimális a májelasztográfiát végző intézmények száma, így a módszer a szegedi klinikán sem hozzáférhető, addig a román partner Európában vezető gasztroenterológiai centrum a májelasztográfia és kontrasztanyag hasi UH-vizsgálatok területén. A rendszer a határok és az intézmények fenti szakmai háttérének áthidalásával mindkét intézmény nemzetközi híró oktatói tudásának és tapasztalatának igénybevételével hatalmas segítséget nyújthat a gyomor, a vastagbél, a hasnyálmirigy és máj kórkepei korszerű diagnosztikájában és kezelésében.

A program másodlagos célja, hogy elősegítse a folyamatos graduális és posztgraduális orvosképzést mindkét egyetemi központban. A rendszer lehetővé teszi az endoszkópos és ultrahangos laboratóriumokból a vizsgálatok élő közvetítését előadóterem irányába is, így a korlátozott befogadóképességű vizsgálóhelyiségek helyett az orvostanhallgatók és szakorvosjelöltek széles körben kísérhetik figyelemmel valós időben a vizsgálatokat, és kommunikálhatnak a beavatkozást végző specialistaival. A telekonferenciák anyaga és más komplikált és tanulságos endoszkópos és ultrahangos esetek rögzíthetők is a rendszerben, majd a felvett anyag a későbbiekben beépülhet mindkét intézmény oktatási anyagába. A projekt elkészülte jelentős előrelépést jelent az egyetemi klinikák gyakorlati képzésében. A rendszer kiépítése a későbbiekben nemcsak a fenti két intézmény közötti videokonferenciák lehetőségét foglalja magába, hanem más, hazai és külföldi vezető intézményekkel történő élő kapcsolatfelvételt és valós idejű konzultációt is biztosít, megfelelő kiépítettség mellett pedig lehetővé teszi a folyamatos konzultációt a városi, ill. megyei kórházak és az egyetemi centrumok specialistái között.

Az Európai Regionális Fejlesztési Alap által finanszírozott, 2012 márciusában indult és ez év február végén befejeződő projekt során kiépítésre került mindkét partnerintézményben a videokonferencia rendszer és létrejött a két klinika között a direkt videokapcsolat. A szegedi klinikán 3 endoszkópos laboratórium (melyben a hagyományos felső és alsó tápcsatornai endoszkópos vizsgálatok, ERCP-vizsgálatok, operatív endoszkópos vizsgálatok és alsó és felső tápcsatornai endoszkópos ultrahangvizsgálatok széles spektruma történik), míg a temesvári klinikán 2 ultrahang-laboratórium kapcsolódott a rendszerbe. A rendszer mindkét intézményben alkalmas az adás továbbítására előadótermek és oktatási kabinetek irányába is. A projekt időszakában megkezdődnek a rendszeres angol nyelvű telekonferenciák is. A szegedi klinika vezető specialistái összefoglaló előadásokat tartottak az endoszkópos ultrahangvizsgálatok, míg a temesvári szakértők a speciális máj-ultrahangvizsgálatok területén. Mindkét intéz-

ményből számos archivált vizsgálat bemutatása és diszkussziója mellett megtörtént az első valós idejű vizsgálatok közvetítése is. A videokonferencia rendszer segítségével a szegedi klinika gasztroenterológusai valós időben vehettek részt a temesvári centrum specialistái által tartott az EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) által akkreditált ultrahangtanfolyamon. A magyar intézmény hasonló módon készül a temesvári projektpartner bevonására a Szegeden megrendezésre kerülő endoszkópos ultrahangképzésbe.

A két vezető gasztroenterológiai centrum Európai Unió pályázata sikeresen lezárult, a videokonferencia rendszerrel szerzett kezdeti tapasztalatok ígéretesek, az új rendszer révén javulhat a két ország szomszédos régióiban a betegek gasztroenterológiai ellátásának színvonala és a két egyetemen képzett orvostanhallgatók és szakorvosjelöltek tudásanyaga is jelentősen szélesedhet.

BESZÁMOLÓ A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG (MGT) 55. NAGYGYŰLÉSÉRŐL

Tihany 2013. június 1–4.

A regisztrált résztvevők száma közel ezer, pontosan 992 volt. A társaság immár 55. nagygyűlése most már hagyományosan Tihanyban került megrendezésre 2013. június 1–4. között. A Club Tihany Balaton-parti szállodája, a vendégházak, a hatalmas fák, a szépen gondozott park, a gasztroenterológusok számára mind Balatonligát idézték, de mára, a sok éve itt tartott sikeres kongresszus után Tihany lett az új márkanév.

A nagygyűlés témái felölelték a gasztroenterológia egész területét. A vezetőség által egy évvel korábban megszavazott főtémák, a posztgraduális kurzusok és „state of the art” referátumok mellett csatlakozó, és szabadon választott témájú munkák kerültek a programba. Ez utóbbiakat, az elfogadott 195 absztrakt alapján, a programbizottság sorolta be témakörök szerint. Mindösszesen 258 előadás, illetve poszter került bemutatásra. Az angol nyelvű, előadás-kivonatokból válogatott 84 összefoglaló a Zeitschrift für Gastroenterologie 2013. májusi számában is, mint idézhető absztrakt megjelent.

A nagygyűléshez szervesen csatlakozóan, de külön-külön akkreditálva, két posztgraduális kurzusra is sor került. Az egyik, amit Palatka Károly és Molnár Tamás szerveztek és moderáltak, a colorectalis carcinoma témakörét fogta át a szűrővizsgálatoktól kezdve a diagnosztika és kezelés aktuális kérdésein át a gondozás és követés kérdéseiig. A másik, ugyancsak nagy sikerrel zajlott kurzus, amit Gervain Judit és Székely György szerveztek és moderáltak, az „Ultrahangvezérelt intervenciós beavatkozások a gasztroenterológiában” címmel zajlott.

A nyitó napon kezdődött az endoszkópos asszisztensek ülése, akik a tudományos előadások mellett tisztújító közgyűlést is tartottak. Ugyanezen a napon került sor a háziorvosi szekció közreműködésével szervezett interdiszciplináris fórumra, amit Bálint Levente és Gyökeres Tibor moderáltak. A véralvadáságtól interdiszciplináris kérdéseit vitatták meg.

Június 2-án, vasárnap délelőtt, gazdag programmal zajlott az ünnepi közgyűlés. Ekkor került sor többek között a társaság kitüntetései átadására, az új tiszteletbeli tagok bemutatására és előadásaikra is. A Hetényi Géza-émlékelőadás kitüntetést Lakatos László kapta, aki „A gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségek epidemiológiája és kórlefolyása” címmel tartotta meg előadását. A Magyar Imre-díjat és előadást Szmola Richárd nyerte, illetve tartotta „Genetikai rizikófaktorok krónikus pancreatitisben” címmel.

Ez az év különlegesnek számított, mert öt világhírű gasztroenterológus, kettő az USA-ból, egy az Egyesült Királyságból, egy Izraelből és egy Ausztriából lett a társaság tiszteletbeli tagja. A díszoklevél és a Hetényi Géza-émlékérem átadása előtt mindegyikük „state of the art” előadást tartott saját kutatási területéről.

Anna Gukovskaya (Los Angeles, USA) a pancreatitis molekuláris mechanizmusairól, „Molecular mechanisms of pancreatitis: Organelles going awry” című előadását Marc Hull (Leeds, Egyesült Királyság) az európai gasztroenterológiai integrációról „European gastroenterology and national integration through AS-NEMGE and now UEG” tartott előadása követte. Arun

Sanyal (Richmond, USA), az amerikai májkutatók társaságának (AASLD) volt elnöke, a hepaticus encephalopathiáról tartott előadást. *Ervin Santo* (Tel Aviv, Izrael) személyében Izraelből az MGT második tiszteletbeli tagját köszönhetjük. *SpyGlass* címmel az endoszkópia fejlődését tükröző új eszközről és az eredményekről, a perspektiváról beszélt. *Rainer Schöfl* (Linz, Ausztria), a nemzetközileg elismert briliáns endoszkópos és kiváló oktató előadó, a gastrointestinalis korai malignitásokról tartott igen élvezetes, didaktikus, gazdagon illusztrált előadást.

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság „Pro Optimo Merito in Gastroenterologia” emlékérem kitüntetését ebben az évben Hunyady Béla és Pák Gábor kapták.

A 2012-ben megjelent, legjobb idegen nyelvű dolgozat pályázat Erwin Kutz Alapítvány díját Lakatos Péter László és mtsai., a „Has there been a change in the natural history of Crohn’s disease? Surgical rates and medical management in polulation-based inception cohort from Western Hungary between 1977–2009” (Am J Gastroenterol 2012; 107: 579–88) dolgozattal nyerte. A legjobb magyar nyelvű dolgozat díjat Farkas Klaudia és mtsai. „A colectomia kockázati tényezői súlyos akut colitis ulcerosában” (Magy Belorv Arch 2012; 65: 95–100.) dolgozattal nyerte, ami a Magyar Belorvosi Archivumban jelent meg.

Lapis Károly akadémikus adta át a Simor Pál Alapítvány díját és a Simor Pál ifjúsági díjat a pancreasrák és más gasztroenterológiai onkológiai kutatás területén elért eredményekért.

Különleges esemény volt Varró Vincének, a társaság doyenjének „Az én XX. századom zárójelentése” című új könyvének bemutatója, amit maga a szerző tartott. A könyv jelentős része és a szerző életműve is szorosán kapcsolódik a Magyar Gasztroenterológiai Társasághoz. A könyv kiadását az MGT támogatta.

A délelőtti plenáris ülések keretében hangzottak el a főtémák és a „state of the art” előadások. Az első főtéma blokkot Altorjay István állította össze és moderálta: „Az anyagcsere betegségeinek hatása a tápcsatorna működésére (lipidmetabolizmus, cukorbetegség, vasanyagcsere, rézanyagcsere)”. Ezt követte Hegyi Péter „state of the art” referátuma az akut pancreatitistről. Másnap a „Legfontosabb fordulópontok az IBD gondo-

zása során” volt a főtéma, amit Molnár Tamás, Banai János és Kristóf Tünde moderáltak. A „state of the art” referátumot Lakatos Péter László tartotta „Előrejelezhető-e a gyulladásoos bélbetegségek lefolyása?” címmel.

Plenáris ülés keretében került megrendezésre a finanszírozási szimpózium „Az elmúlt egy év küzdelmei, pályázati lehetőségek, fejlesztési tervek” címmel, amelyet Gurzó Zoltán, Wittmann Tibor és Novák János moderáltak.

A délutáni, párhuzamos szekcióüléseken a beküldött absztraktok alapján hepatológia, sebészet, endoszkópia, kapszulaendoszkópia, bélbetegségek, kutatói fórum, motilitás, pancreas, ultrahang, gyermekgasztroenterológia, onkológia témájú előadásokra került sor. Az előadásokat általában élénk vita követte.

Évek óta, a nagygyűlés egyik igen sikeres programja az utolsó nap délutánján tartott, élő videoközvetítéses poszttervita. A kihívások és dilemmák címszó alatt érdekes és tanulságos klinikopatológiai esetbemutatók és azok közös vitája igazi színfoltja a rangos szakmai találkozónak.

A nagygyűlés idején számos fél- vagy egyórás szatellit szimpóziumra került sor, amelyek programja szervesen egészítette ki a nagygyűlés tudományos programját. Volt olyan szimpózium, amelyik kitekintést nyújtott a gasztroenterológia területéről, de kapcsolódott az orvoslás, az orvos-beteg kapcsolat, az ételszemlélet kérdéseihez. Volt olyan is, amelyiken az elmúlt év eredményeit foglalták össze az egyes részterületek elismert szakemberei.

A kongresszus keretében működött a Learning Center, amelynek témája az endoszkópos ultrahang tréning volt.

A kiállító és hirdető cégek jelenléte, támogatása nagyban hozzájárult, hogy a kongresszus nemcsak szakmai, hanem gazdasági szempontból is sikerrel zárult.

Összefoglalva, az egyik legrégebb hazai orvosi társaság több mint fél évszázaddal ezelőtt tartott első kongresszusa óta az ideig, az 55. nagygyűlés méltó folytatása volt a hosszú és sikeres sorozatnak.

Dr. Szalay Ferenc

AZ AMERIKAI GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG 2013. ÉVI KONGRESSZUSA

Az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság (American Association of Gastroenterology) ez évi Digestive Disease Week (DDW) kongresszusa 2013. május 18. és 21-e között Orlandóban, Floridában került megrendezésre az Orange County kongresszusi központban.

A kongresszust 4 szakmai társaság, az Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), az American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), az American Gastroenterological Association (AGA) és a Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT) szponzorálta.

A találkozó az UEGW-vel együtt a világ legrangosabb gasztroenterológiai tudományos üléseként számon tartott esemény, melyre évről évre növekvő számú (25–30 000) amerikai és USA-n kívüli orvos és kutató látogat el.

A kongresszus első napján az AGA és az ASGE társaságok tartottak előre meghirdetett témákban plenáris üléseket. Hét, nemzetközileg is elismert szaktekintély tartott tudományos előadást az esophagusbetegségek kezelése, az enterális idegrendszer kialakulása, gyomor- és bél rendszer idegi fejlődése, a *Helicobacter pylori* epidemiológiai szerepe, a veleszületett immunitás és a gyulladós bélbetegségek összetett kapcsolata, a mucosalis immunvédekezés, a gyulladós bélbetegségek és azok gyakori és ritka klinikai komplikációi, valamint a gyomor- és bélrendszeri tumor- és sejtbiológia témaköreiben. Az előadások state of the art jellegű, az adott témakörök vonatkozásában minden szempontra kiterő, nagyon színvonalas összefoglalók voltak, amelyek mind a kutatói, mind a klinikai hallgatóság körében nagy elismerést váltottak ki.

Az AGA és ASGE társaságok rendezésében az előzőekben említett tudományos üléseken kívül kisebb létszámú, szakmaspecifikus jellegű ülések is megrendezésre kerültek. Ezekben – többek között – kiemelt témaként szerepeltek a gyulladós bélbetegségek és a D-vitamin kapcsolatának legújabb, klinikai és molekuláris biológiai vizsgálatokkal igazolt összefüggései, melyek alapján megerősítést nyert, hogy a D-vitamin szintjének normalizációja csökkenti a sebészi beavatkozás kockázatát. Ez természetesen várható eredmény volt, hiszen a D-vitaminról közismert annak igen jelentős, jótékony immunmoduláns hatása is.

A továbbiakban nagy érdeklődés kísérte azt a technikai jellegű beszámolóorozatot is, melyben a FUSE (full-spectrum endoscopy) technikát hasonlították össze a konvencionális kolonoszkópiával. A gyakorlati klinikai és technikai jellemzőket, a módszer előnyeit és hátrányait több központban történő összehasonlító vizsgálatok alapján fogalmazták meg, természetesen a FUSE technika javára. A módszer egyedüli hátrányaként elsősorban annak költségvonzata hozható fel.

Az AGA által szervezett délutáni szekciókban, ún. klinikai szimpóziumok részeként szó esett az összetett hasmenéses kórképek klinikai és laboratóriumi eltéréseinek értékeléséről, külön tekintettel azokra, melyek mikroszkópos colitis fennállásnak lehetőségére irányíthatják rá a klinikusok gondolkodását. Külön figyelmet szenteltek az autoimmun enteropathia egyéb, döntően idült hasmenéssel járó kórképtől való elkülönítésére is, melyben kiemelkedő szerepe lehet a későbbiekben a sejtmagban található hormonreceptorok által mediált jelátviteli utaknak is.

További, igen jelentős társadalmi és egészségügyi problémaként szerepelt az enterális mikrobióták és az epesavak testsúlyt és anyagcsere-folyamatokat szabályozó hatásainak részletes, klinikai és molekuláris biológiai vizsgálatok eredményeire alapuló ismertetése. Az előadások alapján igen szoros összefüggés látszik az epesavak és az enterális mikrobiom összetételének, és a szervezet anyagcsere-állapotának jellemzői között. A későbbiekben ezek alapján számos új típusú étrend/kezelés vezethető be annak érdekében, hogy az elhízás és a hozzá következményesen társuló népbetegségek előfordulása csökkenjen.

Forradalmi előrelépésként említhetjük még a hosszú nem kódoló RNS-ek emésztőrendszeri daganatokban betöltött szerepéről szóló előadást is. Az RNS-ek jelátviteli folyamatokban betöltött szerepének vizsgálata az utóbbi években terjedt el világszerte. Amennyiben a kezdeti jótékony biológiai hatást mutató eredményeket nagyszámú, független mintahalmazon is sikerül igazolni, úgy teljesen új típusú, célzott daganat-terápia megteremtésére nyílnak lehetőségek.

Újból aktuális témaként szerepelt az emésztőrendszeri daganatok kemoprevenciójának vizsgálata is. Ezekben kiemelt szerephez jutnak a nem szteroid gyulladáscsökkentők és az antidiabetikus hatóanyagok is. A nem szteroid gyulladáscsökkentők hatásánál a ciklooxygenáz enzim gátlásán túl valószínűsíthető ezen gyógyszerek DNS-metilációra kifejtett hatása, amelyet – többek között – a DNMT1 DNS-metiltransferáz által fejtenek ki. Az antidiabetikumok daganatellenes hatása több tényező által valósulhat meg, amelyek közül kiemelendő az inzulin és inzulinreceptor jelátvitel módosításának lehetősége is, amelynek szerepe van a testsúlyszabályozás és az inzulinrezisztencia kialakulásában is.

A szombat délelőtti program részeként megismerkedhettünk a gyulladós vastagbélbetegségek terápiájában aktuálisan zajló klinikai vizsgálatok eredményeivel. Számos, döntően targetált biológiai útvonal befolyásolására tettek kísérleteket, több-kevesebb sikerrel. Megismerkedhettünk egy új Toll-like receptor 9 stimuláción alapuló lokális terápiás lehetőséggel is, melynek kiemel-

kedő szerepe lehet colitis ulcerosás betegek egy csoportjában a szteroidrezisztencia helyreállításában. A DIMS 0150 nevű hatóanyag lokális aplikációban 30 mg-nyi dózisban kerül alkalmazásra. A 4. hét után a betegek 35%-a mutatott hisztológiai szinten észlelhető terápiás választ, szemben a placebo csoportban tapasztalt 0%-os terápiás válasszal. A módszer nagy hátránya a kolonoszkópiás alkalmazás, amelyre az előkészítés igen megterhelő lehet a betegek számára.

Új terápiás lehetőségként mutatták be a Laquinimodot aktív Crohn-betegségben szenvedők esetében. A laquinimod az antigénprezentáló sejtek T-sejt-aktiváló hatását csökkenti, főként az M2 monocyták funkciójának gátlásával. Az új szert a betegek jól tolerálták viszonylag alacsony dózis alkalmazása mellett (0,5–1 mg).

Szintén hatékony terápiás eszközként mutatták be a vedolizumab nevű integrinek gátló terápiás hatóanyagot. Ennek alkalmazása elsősorban azon betegeknél jön szóba, akik sem az anti-TNF-alfára, sem kortikoszteroidokra, sem immunmodulánsokra nem reagáltak, vagy azokat nem tolerálták. Természetesen ennek az újszerű célzott biológiai kezelésnek a mellékhatás-profilját még nagyszámú beteg bevonásával készülő vizsgálatokban is tesztelni kell.

Szó esett a gyulladós vastagbélbetegségek posztoperatív visszatérésének előfordulásáról, és annak kezelési lehetőségeiről is. Ilyen esetekben a már jól ismert, és viszonylag hosszabb ideje alkalmazott adalimumab hatásosabbnak bizonyult az azathioprin-mesalamin kombinációnál.

A következő szekció előadásait a GERD és a nyelőcsődaganatok epidemiológiai és klinikai jellemzői köré építették fel. Kiemelték a krónikus alkoholfogyasztás és a dohányzás eddig is jól ismert káros hatásait. Egy esettanulmányból kiderült, hogy az USA lakosságának 20–40%-a szenved a GERD tüneteitől. A probléma súlyosságát nemcsak az érintett betegek száma, de a terápia költségvonzata is hangsúlyozza.

Bár már évtizedek óta ismert, és számos összefüggésben vizsgált téma a *Helicobacter pylori* és a gyomorbetegségek kapcsolata, idén ismételtén új aspektusokról esett szó a konferencián. A zajló kutatások alapján a *H. pylori*-infekciónak a gyomorrák patogenezisében betöltött szerepével kapcsolatban számos új elem szerepét kihangsúlyozták. Több kutatócsoport is beszámolt a poliaminok, a Toll-like receptorok (TLR2, TLR9) szerepéről a *H. pylori* által indukált carcinogenesisben. A poliaminokról, mint jelentős rizikófaktorról számoltak be, melyek elősegítik a *H. pylori* ko-

lonizációját. A poliaminok szintézisének az ornitin-dekarboxiláz enzim játszik szerepet, amelyet difluorometil-ornitinnel sikerült gátolni, és ez a biológiai hatás jelentősen csökkentette a *H. pylori* kolonizációs képességét. A továbbiakban szó esett arról is, hogy a *H. pylori* nukleinsav-szekvenciája részt vehet a TLR9 aktivációjában, és ezáltal carcinogenesisist indukálhat.

A következőkben a hereditaer colorectalis daganatokról esett szó, ahol az MSH2 gén 1–7. kódoló szakaszának inverzióját és az MLH1 gén promóter régiójának hipermetilációját találták Lynch-szindrómában. Bár ez a téma elsősorban a kutatásban jártas hallgatóságot érdekelte, számos klinikailag is hasznos információ elhangzott az előadásokban.

A délután folyamán hallhattunk még a Barrett-nyelőcső patogeneziséhez kapcsolható rizikófaktorokról, amelyben külön meg kell említeni a visceralis zsírlerkódást. Ez utóbbi jelentős szerepet játszik a nyelőcső gyulladásának kialakításában, a gyulladt hám metaplasziás átalakulásában, illetve a következményes malignus transzformációban. A következő előadásban még pontosabb képet kaptunk a visceralis elhízásról, mint a Barrett-metaplasia jelentős rizikófaktoráról. A keringő adipokinek (leptin, adiponektin) és gyulladós citokinek (elsősorban IL-1 β , -6, -8, TNF- α) perifériás vérből való meghatározásával sikerült igazolni a Barrett-nyelőcső gyakoribb előfordulását centrális elhízást mutató betegek esetében. Természetesen az eredményeket kritikával kell fogadni, hiszen az elhízás önmagában hajlamosíthat szisztémás gyulladós válasz kialakulására, melyekben a fent említett proinflammatoricus citokinek meghatározó szerepet tölthetnek be.

Klinikailag is jelentős kutatási eredményként könyvelhető el a hepatocytá nukleáris faktor 4 (Hnf4 α)-gén kifejeződésének fokozódása, ami hozzájárul az intestinalis karakterisztikájú gének kifejeződéséhez a nyelőcső laphámsejtjeiben. Ennek a későbbiekben jelentős szerepe lehet a Barrett-metaplasia targetált terápiás megközelítésében.

Összefoglalva elmondható, hogy a 2013-as DDW kongresszus nagyon jól szervezett volt. A számos területet felölelő színvonalas előadások és poszterbemutatók lehetővé tették, hogy mind a klinikumban, mind a kutatásban jártas résztvevők között kialakuljon a szakmai eszmecsere, ami nagyban elősegíti a kutatási eredmények gyakorlati alkalmazásának (az ún. translational medicine) megteremtését.

Dr. Fűri István

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

A könyv a mindennapi betegellátásban gyakran felmerülő differenciáldiagnosztikai problémákkal foglalkozik, különös tekintettel a háziorvosi tevékenység szempontjaira és a „periculum in mora” esetekre.

Az első három fejezet az anamnézis és a fizikális vizsgálat alapján előtérbe kerülő panaszokból és tünetekből kiindulva tárgyalja a racionális diagnosztikai lépéseket.

Az általános belgyógyászati és sebészeti illetésű részek után további 9 diszciplína szerint felmerülő témák következnek.

A felsőbb éves orvostanhallgatók oktatásának támogatásán kívül egyaránt hatékonyan szolgálja a posztgraduális képzést és a diplomájukat régebben megszerzett orvosok továbbképzését is.

Ára: 7850 Ft

Terjedelem: 796 oldal

Méret: 165 x 235 mm



medicina

Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

tel.: 36(1)312-2650

Keresse könyveinket a honlapunkon • www.medicina-kiado.hu
valamint márkaboltjainkban

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618 • 1091 **Budapest**, Üllői út 89/C. tel.: 36(1)216 0596
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931 • 4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720 • 6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418



Az innováció útján



EGIS Biologicals



Egis Gyógyszergyár Nyrt. Onkológiai és CNS Business Unit
1134 Budapest, Lehel utca 15., tel.: 803-22-22, fax: 803-24-59, e-mail: marketing@egis.hu, honlap: www.egis.hu

Lezárás dátuma: 2013.04.17. Kód: REMHER9