

55
MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

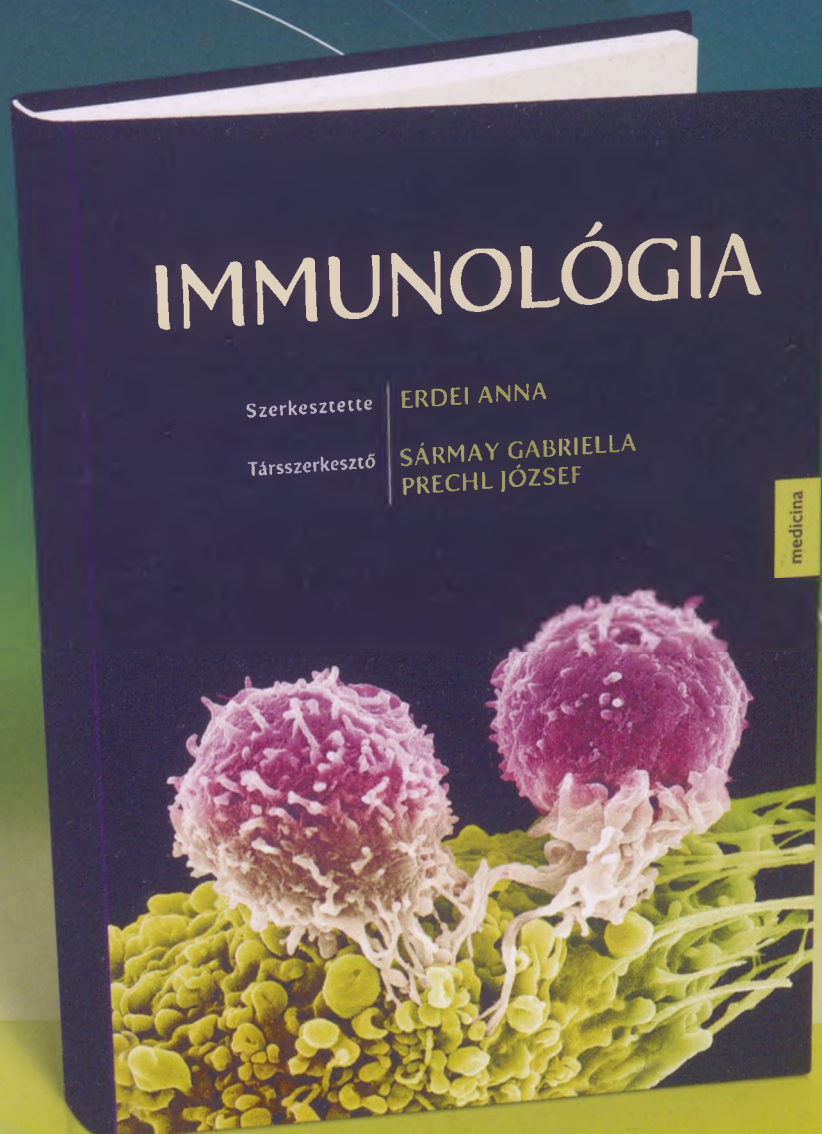
A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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



A MEDICINA KÖNYVKIADÓ

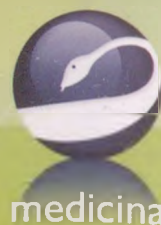
újdonstága



„Nem túlzás úgy jellemezni ezt a könyvet, hogy mind nemzetközi, mind hazai vonatkozásban »kimagasló és egyedülálló« alkotás. Az immunológia ismeretanyagán keresztül olyan szemléletet tanít, melyből kiérződik, hogy az immunitás törvényszerűségei, funkciói, molekuláris jelenségei az élőlények szinte minden működésében jelen vannak, sokszor meghatározó vagy alapvető módon.”

*Dr. Petrányi Győző
akadémikus*

Ára: 11900 Ft



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

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)536 001/1720
6720 Szeged, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

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

- A GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS INFEKTOLÓGIAI SZAKMAI KOLLÉGIUMOK ÁLTAL MEGBÍZOTT SZAKMAI BIZOTTSÁG 5 AJÁNlás A B- ÉS D-HEPATITIS VÍRUSELLENES KEZELÉSÉRE
- A GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS INFEKTOLÓGIAI SZAKMAI KOLLÉGIUMOK ÁLTAL MEGBÍZOTT SZAKMAI BIZOTTSÁG 12 AJÁNlás A C-VÍRUS-HEPATITIS DIAGNOSZTIKÁJÁRA ÉS VÍRUSELLENES KEZELÉSÉRE
- BAJOR JUDIT 27 A VASHIÁNYOS ANAEMIA DIAGNÓZISA ÉS KEZELÉSE KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN
- SZÉKELY HAJNAL ÉS M TSA 34 EOSINOPHIL OESOPHAGITIS
- ILLÉS ANITA ÉS M TSAI 45 A CARDIA PENUMATIKUS TÁGÍTÁSÁNAK HATÉKONYSÁGA ACHALASIÁBAN
- BENCZE ÁGNES ÉS M TSAI 50 INTRACARDIALIS TERIME VESERÁKBAN
- EGGENHOFER JUDIT 53 AZ ANTACIDÁK ÉS A GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK
- SÜLE TAMÁS 59 A SZÉKESFEHÉRVÁRI ORVOSOK SZENT MÁRTON-ÉRME
- 61 12. GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAM, 2012. FEBRUÁR 16–18.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archivum 2012/2. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Nagy Viktor: A hypertonia kórisméjének és kezelésének új szemlélete

Gasztonyi Beáta: A májcirrhosisban szenvedők hepatocellularis carcinoma irányú szűrése és gondozása

Timár József: Az emésztőrendszeri rákok áttétképzése és kórjóslo patológiája

Székely Hajnal: Protonpumpagátló kezelés terhésségben

Légrády Péter: Bal oldali agytörzsi dekompresszió hatása a vérnyomásra és a gyors cardiovascularis adaptációra

Fejes Imola: A vizsgaidőszak, mint stressz-szituáció hatása a cardiovascularis paraméterekre egészséges egyetemi hallgatókban

Kékes Ede: Prediabetes, diabetes mellitus és a metabolikus szindróma előfordulása és kockázatonövelő hatása a magyar hypertoniás populációban. Az „Éljen 140/90 alatt!” program Tudatos Törődés alprogramja és a Magyar Hypertonia Regiszter adatbázisából

Vályi Péter: PREvenció, KURáció, rehABILITÁCIÓ (A PREKURABILITÁCIÓ), a megelőzés, a gyógyítás és a rehabilitáció egységének és egyidejűségének fontossága a magas vérnyomásban szenvedő beteg ellátásában

Hersényi László és mtsai: A savgátlás helyzetének realitásai

Hagymási Krisztina és mtsa: A hepaticus encephalopathia gyógyszeres kezelése

Kongresszusi beszámolók

Könyvismertetések

A Magyar Belgyógyász Társaság ez évi nagygyűlésének előzetes programja

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Bajor Judit

1993-ban végzett a Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán. Végzést követően a Baranya Megyei Kórház Gasztroenterológiai Osztályán dolgozott, belgyógyász szakvizsgát 1999-ben, gasztroenterológia szakvizsgát 2003-ban szerzett. 2010. január óta a Pécsi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika Általános Belgyógyászati Osztályának vezetője. Fő érdeklődési területe a vékonybél betegségei és a coeliakia. A Fiatal Gasztroenterológusok Munkacsoportjának alapítója, tiszteletbeli elnöke, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi tagja.

Dr. Bencze Ágnes

1994-ben végzett a Kolozsvári Orvosi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1997-ben sürgősségi szakorvosi képesítést szerzett. 1997-2002 között Kolozsváron dolgozott a Szívgyógyászati Intézet Kardiológia Osztályán. 2003 óta Budapesten lakik. Az OMSZ Mentőkórház és az Országos Baleseti Intézet dolgozója volt. 2008-ban belgyógyászati szakvizsgát szerzett, ezt követően a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján folytatta munkáját klinikai orvosként. 2010-ben kardiológia szakképzést nyert el. Fő érdeklődési területe a szívbetegségek echokardiográfiás vizsgálata.

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. Illés Anita

2002-ben végzett a Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Szakán, azt követően az egyetem III. Sz., majd 2010-től I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik. 2007-ben belgyógyászból, 2009-ben gasztroenterológiából szerzett szakképzést. Fő érdeklődési területe a tápcsatorna motilitása és a motilitászavarok patomechanizmusa.

Dr. Székely Hajnal

2001-ben szerzett diplomát a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 2003-ban a SE ÁOK és az Oktatási Minisztérium Ekvivalencia és Információs Központja által szervezett szakmai vizsgát tett. 2004 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Számú Belgyógyászati Klinikán. Gasztroenterológia szakvizsgát 2010-ben tett. Ambuláns betegellátásban és az Endoszkópos Labor munkájában is részt vesz.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@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 Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. De Châtel Rudolf

Dr. Czuriga István

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi 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 Lívia

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)

Jaroslava Regula (Varsó)

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: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

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 © 2012.

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, fel-
használásához, ismételt megjelenítéséhez az MBT
írásbeli

hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

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

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archivum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztőségi közlemény megjelenítésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor. Szívesen adunk helyet a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, módszertani leveleknek. Várunk időszeri, új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó *kérdéseket és válaszokat*, kritikai írásokat a „*Levél a szerkesztőhöz*” rovat számára, folyóiratunkra vonatkozó észrevételeket, javaslatokat, társasági híradásokat, tervezett rendezvények előrejelzését, kongresszusi beszámolókat, kollégiumok határozatait, *könyvismertetőket* és *szakmatörténeti írásokat* (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

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

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

Szerzőség

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

Kéziratok elbírálása

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

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

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

Orvosi helyesírás

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

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

Technikai követelmények

A kéziratokat a szokásos A/4-es lapon kérdjű kettős sortávolsággal gépelt (1 sorban 60 leütés, egy oldalon 30 sor), két példányban beküldeni. A nyomtatott példányokon kívül a kéziratot elektronikus úton (e-mail: szakmatk@bel1.sote.hu) vagy CD-n is (a szövegszerkesztő program megjelölésével) be kell küldeni. Kéziratot nem küldünk vissza.

Eredeti munka megírásakor célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Beteg és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat összterjedelme ne haladja meg a 10–12, szabvány szerint gépelt oldalt.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük (a hátlapon) számozva, a szerző nevével jelölve mellékelni. A rajzolt ábrák egyszerű vázlata is elégséges a pontos számadatok közlésével és az ábra szövegbeli elhelyezésének pontos megjelölésével.

Ábratípusok:

- **Vonalas ábra, diagram:** a szerző vázlata vagy kívánsága alapján a kiadó által megbízott grafikus rajzolja meg. A szerző az ellenőrzött ábrát aláírásával fogadja el.
- **Fénykép:** digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel kérjük, lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvételt fogadhatunk el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatarozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy ne Word dokumentumba helyezve vagy PowerPointban elkészítve adják le az ábrákat, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!
- **Röntgenfelvétel:** digitális formában kérjük.

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

Az arab sorszámmal jelölt ábra és táblázat szövege, a kulcsszavak, a köszönetnyilvánítás, az irodalomjegyzék külön-külön lapon szerepeljen.

Összefoglalás

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

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, a dolgozat címével együtt, valamennyi szerző nevét felsorolva, a következő módon: Green J, Jot TS, Gold ML: Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; 331: 13–121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos címőrvíditéseket (NLM's Title Abbreviation) szerint történjen (elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>).

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

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

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

Az irodalomjegyzéket az első szerző vezetékneve szerint abc-rendben és sorszámozva kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Az irodalmi hivatkozások átlagos száma a legszínvonalasabb orvosi folyóiratokban általában <30.

Curriculum vitae

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

AJÁNLÁS A B- ÉS D-HEPATITIS VÍRUSELLENES KEZELÉSÉRE

1. HÁTTÉR

A kezelési útmutatót a Gasztroenterológiai és Infektológiai Szakmai Kollégiumok által megbízott szakmai bizottság (aláírók) a B- és D-vírus-hepatitis kezelésére az OEP által nevesített gasztroenterológusok és infektológusok részére állította össze. Az ajánlás felújított formája a legújabb nemzetközi ajánlások alapján (AASLD, EASL), a bizonyítékokon alapuló orvoslás tapasztalatai (evidenciaszint: A-C/1-2) és a költség-hason számítások, valamint a kezelésben gyakorlatot szerzett kollégák javaslatainak figyelembevételével készült. Az ajánlásban leírtak nem helyettesítik az OGYI által elfogadott alkalmazási előíratokban foglaltakat!

Szakmailag indokolt, hogy a kezeléseket kizárólag a megfelelő háttérrel rendelkező nevesített centrumok gasztroenterológus, infektológus és trópusi betegségek szakorvosai végezzék.

2. KEZELÉS

2.1.1. A kezelés feltételei

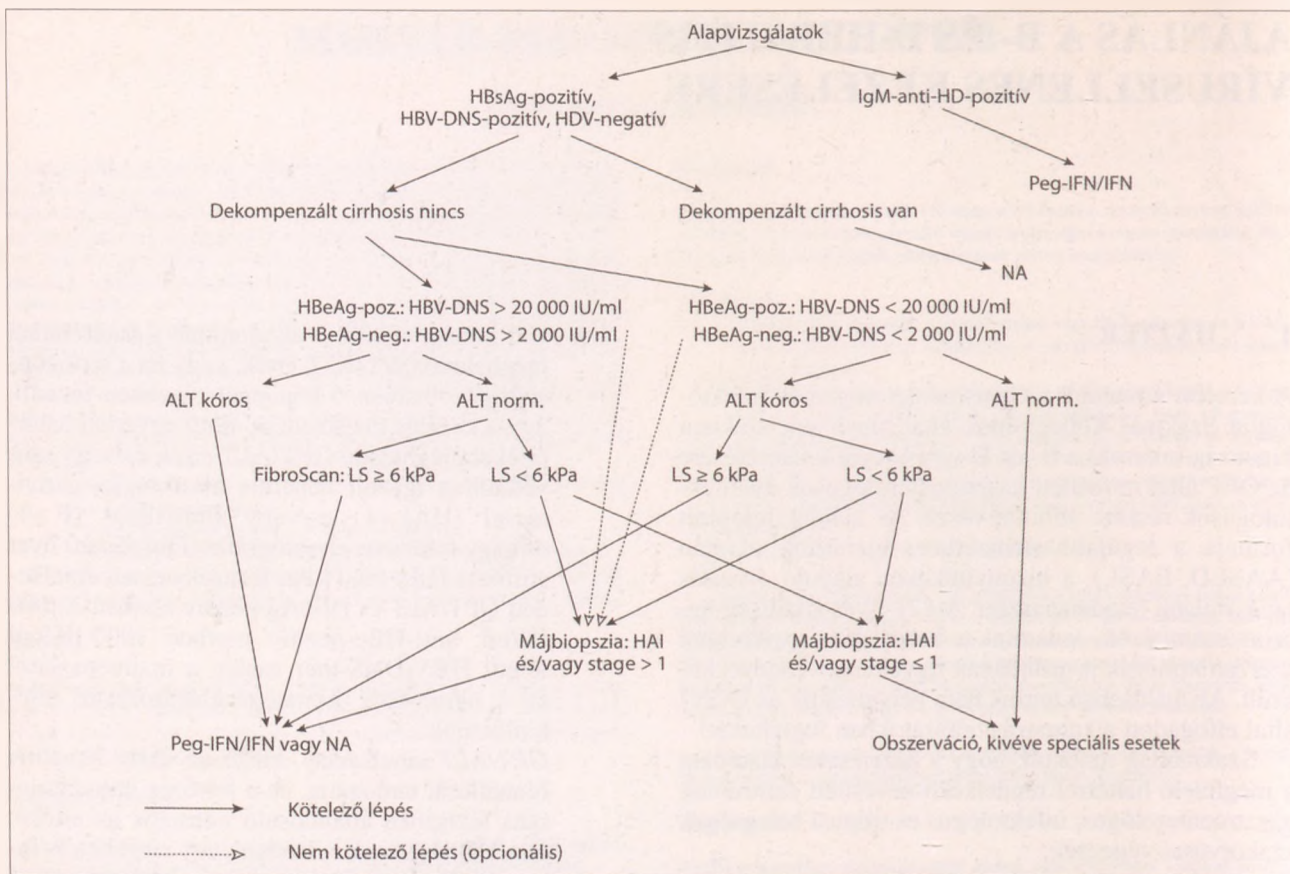
- A májbeteg vizsgálatán HBsAg, anti-HBs és anti-HBc szerológiai vizsgálatok javasoltak. Aki HBsAg és anti-HBs markerre negatív, annak védőoltás javasolt (A1). HBsAg-negativitás és anti-HBc-pozitivitás esetén a beteg egészségügyi dokumentációjában ezt a tényről rögzíteni kell, tekintettel arra, hogy bizonyos kórformákban, illetve kezeléseknél esetén az okkult HBV-fertőzésnek jelentősége van (1**, A). HBV PCR elvégzése indokolt májbetegség gyanúja esetén, ha a HBsAg negatív, de az anti-HBc pozitív és az anti-HBs negatív.
- A DNS-vizsgálatok a későbbiekben csak az OEP által kifejezetten a HBV-kezeléshez kapcsolódó DNS-vizsgálatok elvégzésére szerződött laboratóriumokban, ilyen hiányában a Fejér Megyei Szent György Kórház Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumában vagy az Egyesített Szent István és Szent László Kórház és Rendelőintézet Immunológiai Laboratóriumában végezhetőek el – lehetőség szerint a kezelés egész időtartama alatt azonos módszerrel és ugyanabban a laboratóriumban. Az idült hepatitis B-fertőzés kivizsgálásának és kezelésének folyamatát az 1. ábra foglalja össze.

- Hat hónapon belül 3 alkalommal a határértéket meghaladó GPT/ALT érték, vagy ha a fertőzöttség igazolhatóan 6 hónapnál régebben fennáll, úgy a kezelés megkezdése előtti egyetlen határértéket meghaladó GPT/ALT érték és/vagy szövettanilag igazolt hepatitis hisztológiai aktivitással (HAI >1) és/vagy fibrosissal (F >1) és/vagy tranzien elasztográfia (FibroScan) liver stiffness (LS) $\geq 6,0$ kPa. Konzekvensen emelkedett GPT/ALT és HBeAg-pozitív esetben 20 000 IU/ml, anti-HBe-pozitív esetben 2000 IU/ml feletti HBV-DNS-titer esetén a májbiopsziától és a noninvazív fibrosismeghatározástól eltekinthetünk.

GPT/ALT emelkedett értéke az aktív hepatitis fennállását támogatja, de a fertőzés immuntoleráns fázisában állandósuló normális az értéke, és a HBeAg-negatív betegek egy részében is intermittáló a szintje. Hosszú távú követés alatti változása a kezelés megtervezésében döntő fontosságú.

Klinikai vizsgálatok alapján krónikus B-hepatitisben a GPT/ALT normális értékének felső határa férfiakban 30 U/l, nőkben 19 U/l (B1). E felett, a laboratóriumi normális értékig határértéknek tekintendő. A májbetegség súlyosságának felméréséhez egyéb biokémiai vizsgálatok (GOT/AST, GGT, ALP, se-albumin, bilirubin), protrombin, teljes vérkép és hasi UH-vizsgálat szükséges.

- Ellenjavallat hiánya.
- Elkülönítő kórisme: HBeAg, anti-HBe; totál-anti-HDV; anti-HCV, anti-HIV 1; 2 és a társbetegségek (autoimmun, alkoholos, metabolikus májbetegség steatosisal) vizsgálata. Ezek eredménye a kezelési tervet befolyásolhatja.
- A kezelést eldöntő vizsgálatok:
 - HBV-DNS mennyiségi PCR,
 - HBeAg-, anti-HDV-pozitivitás esetén anti-HDV-IgM és/vagy HDV-Ag.
 - Májbiopszia szövettani aktivitási index (HAI) >1 és/vagy stage >1 és/vagy tranzien elasztográfia (FibroScan) liver stiffness (LS) $\geq 6,0$ kPa.
 - Cirrhosis bármely stádiuma: HBV-DNS-po-



1. ábra. Krónikus hepatitis B és D kezelésének folyamatábrája

Rövidítések: hepatitis B-vírus (HBV); hepatitis D-vírus (HDV); hepatitis B felszíni antigén (HBsAg); hepatitis B envelope antigén (HBeAg), alanin-aminotranszferáz (ALT); hepatitis aktivitási index (HAI); tranziens elasztográfiával kPa-ban meghatározott májtömöttség (LS); interferon (IFN); pegilált interferon (PegIFN); nukleozid/nukleotidanalóg (NA)

zitivitás esetén a vírusitertől és a GPT/ALT-től függetlenül kezelendő.

- Kemoterápia, immunszuppresszív vagy biológiai kezelés előtt és szervátültetett betegen, ha a beteg anti-HBc-pozitív, akkor HBV-DNS javasolt, és pozitív lelet esetén kezelendő (lásd 2.2.6.).
- Cirrhosis Child A stádiuma: HDV-Ag- vagy anti-HDV-IgM-pozitivitás esetén a GPT/ALT-től függetlenül HBV-DNS-negativitás esetén is IFN-nel kezelendő. Megjegyzés: anti-HDV-IgM-pozitivitás HBV-DNS-negativitás esetén is a kezelés javallata!
- Az A és a B genotípus kedvezőbben válaszol az interferonkezelésre. A döntéshez genotípusmeghatározás célszerű, ha erre lehetőség van.

2.1.2. A kezelést meghatározó eredmények:

- HBeAg-pozitív, HBV-DNS 20 000 IU/ml (2×10^4 IU/ml = 10^5 kópia/ml) felett, GPT/ALT emelkedett, vagy

- HBeAg-negatív, HBV-DNS 2000 IU/ml (2×10^3 IU/ml) felett, GPT/ALT emelkedett;
 - ha a GPT/ALT normális: májbiopszia HAI >1 és/vagy stage >1 és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan) – liver stiffness $\geq 6,0$ kPa,
 - ha a HBV-DNS a fenténél kisebb, de GPT/ALT emelkedett: májbiopszia HAI >1 és/vagy stage >1 és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan) – liver stiffness $\geq 6,0$ kPa,
 - ha a HBV-DNS a fenténél kisebb és a GPT/ALT normális: nem kezelendő, megfigyelés szükséges, kivételeket lásd 2.2.6.

2.2. Kezelési lehetőségek

- A kezelés megkezdése előtt a beteget részletesen tájékoztatunk kell. Ajánlható, hogy a részletes felvilágosítás megtörténtét és a javasolt kezelésbe történő beleegyezését a beteg által aláírt dokumentummal igazoljuk.
- A kezelés előtt vagy alatt hepatitis A ellen vakcináció javasolt.

- Elsőként akár az alfa-interferon-, akár a nukleoz(t)idanalóg-kezelés egyaránt választható (A1). A beteget mindkét kezelési mód előnyeiről és hátrányairól részletesen tájékoztatnunk kell, és a kezelés eldöntésekor a beteg véleményét/kérését is figyelembe kell vennünk.

2.2.1. Pegilált interferonok (A1)

- Elsősorban javasolt kezelési mód a pegilált interferon kezelés (ellenjavallatainak hiánya esetén), az alábbi feltételek megléte esetén: HBeAg-pozitív és -negatív esetekben, ha a kezelés megkezdése előtt
 - GPT/ALT > a normális érték háromszorosa,
 - HBV-DNS < 2×10^6 IU/ml,
 - HAI ≥ 2 ,
 - HBV genotípus A vagy B.
 Adagja heti 1×180 mcg peginterferon-alfa-2a. A 2.2.2. és 2.2.4. pontoknál részletezett kezelés is választható az adott pont szerinti esetekben.
- A kezelés időtartama 1 év.
- Anti-HDV-IgM-pozitív esetekben a kezelés időtartama másfél év (B2).
- A kezelés befejezése után és 24 héttel később HBV-DNS mennyiségi PCR-, HBsAg-, HBeAg/anti-HBe, GPT/ALT vizsgálat javasolt.
- Csökkent veseműködés esetén a peginterferon-alfa-2a adagja heti 135 μ g.
- A választható gyógyszerek rendelésének egyes szempontjait és az ellenjavallatokat részletesen az alkalmazási előiratok ismertetik.

2.2.2. Standard interferonok (A1)

- Alternativa 18 év alatti életkor, alacsony fvs- és/vagy thrombocytaszám, kórelőzményben cytopenia esetén: hetente $3 \times 5-6$ ME/m² (9-10 ME) standard interferon-alfa-2a vagy -alfa-2b.
- Egyebekben mint 2.2.1. pont.

2.2.3. HBV-DNS-titer meghatározások PEG-IFN-kezelés során:

- PEG-IFN-kezelés során a kezelés 12. és 24. hetében, a kezelés végén, a kezelés befejezése utáni 24. héten, valamint a kezelés alatt jelentkező GPT/ALT emelkedés esetén HBV-DNS-vizsgálat (real-time mennyiségi PCR) ajánlott.
- A PCR-vizsgálat mellett a HBs antigén titer ellenőrzése javasolt.
- HBe-pozitív esetekben a kezelés 24. és 48. hetében HBe- és/vagy anti-HBe-meghatározás.
- A kezelés eredményességének megítélése PEG-IFN-kezelés során:
Elsődlegesen nem válaszoló (primer non-responder):
A kiindulási vírustiter csökkenése a 12. hétre < $1 \log_{10}$ (NA-ra váltás javasolt).

Részleges virológiai válasz:

HBV-DNS-titer-csökkenés > $1 \log_{10}$, de >2000 IU/ml a kezelés 24. hetében.

Áttörés (breakthrough):

Viraemia újbóli megjelenése vagy a vírustiter legalább $1 \log_{10}$ emelkedése (NA-ra váltás javasolt).

2.2.4. Nukleoz(t)idanalógok (NA)

A kezelés célja a B-vírus-fertőzés megszüntetése, a vírus szaporodásának gátlása, a vírusnukleinsav-szint alacsonyan tartása.

Választhatók az alábbi esetekben:

- Elsőként választható kezelési mód (A1).
- 12 hónapos interferonkezelésre nem válaszoló beteg.
- Interferonkezelésre reagáló, de visszaeső beteg.
- HBeAg-negatív, de HBV-DNS-pozitív, anti-HBe-IgM-negatív krónikus hepatitis (pre-core mutáns).
- Biológiai kezelés előtt és csontvelő-átültetett betegben (lásd 2.2.6.).
- Önállóan első szerként vagy gyógyszer-rezisztencia kialakulásakor második készítményként, utóbbi esetben kombinációban is.
- Szervátültetett HBsAg és/vagy HBV-DNS-pozitív beteg.
- HBV-fertőzött átültetett beteg megelőző kezelése.
- Immunszuppresszív vagy kemoterápiában részesülő HBsAg és/vagy HBV-DNS-pozitív beteg.
- HBV okozta cirrhosis bármely stádiuma.
- Interferon bármely okból ellenjavallt.
- Anti-HDV-IgM negatív.

Az NA-kezelés megkezdése után 12 héttel és 24 héttel, majd félévenként, valamint a kezelés alatt növekvő GPT/ALT esetén HBV-DNS-vizsgálat (real-time mennyiségi PCR) ajánlott. Cirrhotikus betegekben szóba jön a háromhavonta végzett kontroll.

Viraemia újbóli megjelenése vagy a titer $1 \log_{10}$ emelkedése és/vagy jelentős GPT/ALT emelkedés gyógyszerrezisztens mutációra utal. Ilyenkor rezisztenciameghatározás ajánlott. Mutáns megjelenésekor gyógyszerváltás indokolt (akkor is, ha a mutáció közvetlen kimutatására nincsen mód). Lásd 2.2.4.1. is.

HBe-pozitív esetekben a kezelés alatt félévente HBe-Ag- és/vagy anti-HBe-meghatározás javasolt.

A kezelés eredményességének megítélése NA-kezelés során:

Elsődlegesen nem válaszoló (primer non-responder):

A kiindulási vírustiter csökkenése a 12. hétre < $1 \log_{10}$ (NA-váltás vagy NA-kombináció adása javasolt).

Részleges virológiai válasz:

Észlelhető HBV-DNS-szint a kezelés alatt (NA-váltás vagy NA-kombináció adása javasolt).

Áttörés (breakthrough):

Viraemia újbóli megjelenése vagy a vírustiter legalább $1 \log_{10}$ emelkedése (NA-váltás vagy NA-kombináció adása javasolt).

2.2.4.1. Lamivudin

Alkalmazásakor a rezisztencia nagyarányú, különösen, ha monoterápiában alkalmazzák. Emiatt – az EMA állásfoglalásának és a gyógyszer alkalmazási előiratának megfelelően – lamivudinkezelés csak olyan esetben indítható, ha más – korszerűbb – kezelési mód nem áll rendelkezésre vagy ellenjavallt (A1).

Kezelési mód:

- HBe-Ag-pozitív és -negatív krónikus B-hepatitis: napi 1×100 mg.
- Csökkent veseműködés esetén a GFR-től függően dóziscsökkentés vagy váltás (entecavir önmagában) javasolt.
- HBV-DNS-titer emelkedése + GPT/ALT emelkedés esetén hatékony másik nukleoz(t)idkészítményre (adefovir, dipivoxil hozzáadása vagy entecavir, tenofovir önmagában) váltás szükséges.

Kezelés tartama:

HBe-Ag-pozitív esetben az anti-HBe szerokonverzió után minimum 6 hónapig.

HBe-Ag-negatív esetben a HBsAg/HBV-DNS eltűnése, illetve az anti-HBs megjelenése után minimum 6 hónapig.

A már lamivudinkezelésben részesülő (nem dekompenzált májbetegségben szenvedő) betegek esetében az NA-váltás, illetve kombináció – igazolt lamivudinrezisztencia esetén túl – azokban az esetekben indokolt, ha a lamivudinkezelés hatása nem megfelelő, azaz:

- a) a lamivudinkezelés alatt korábban negatív HBV-DNS (<12 IU/ml) pozitívvá válik, vagy
- b) a lamivudinkezelés alatt a HBV-DNS-titer $1 \log_{10}$ (egy nagyságrenddel) nő, vagy
- c) a lamivudinkezelés során a HBV-DNS-titer >2000 IU/ml, vagy
- d) a lamivudinkezelés alatt a HBV-DNS nem negatív (>12 IU/ml) és az ALT/GPT kóros.

2.2.4.2. Adefovir dipivoxil

A tenofovornál kevésbé hatékony készítmény, rezisztencia kialakulása viszont gyakoribb (A1). Lamivudinrezisztencia esetén lamivudinnal kombinációban ajánlott.

- Kezelési mód: 1×10 mg naponta.
- Csökkent veseműködés esetén a dózis a gyógyszer alkalmazási előiratában megadott módon csökkentendő. (Adefovirrezisztencia esetén tenofovirra váltás javasolt a mutációtól függően kombinációban lamivudinnal, entecavirral vagy telbivudinnal, C1).
- Egyebekben ugyanúgy, mint 2.2.4.1. kezelés esetén.

2.2.4.3. Entecavir

Az egyik leghatásosabb NA, a rezisztencia kialakulásának esélye csekély. Az európai szakmai protokoll elsőként választandó NA-ként ajánlja (A1).

Kezelési mód:

- NA-naiv betegnek $1 \times 0,5$ mg naponta.
- Lamivudinrezisztens vírus: napi $1 \times 1,0$ mg.
- Csökkent veseműködés esetén elsősorban javasolt NA, szükség esetén a gyógyszer alkalmazási előiratában megadott módon csökkentett dózisban. (Entecavirrezisztencia esetén tenofovir hozzáadása jöhet szóba, C1). Egyebekben ugyanúgy, mint 2.2.4.1. kezelés esetén.

2.2.4.4. Tenofovir (Eü 100% pont módosítást igényel, eü. pontban nem szerepel)

Az egyik leghatásosabb NA, rezisztencia kialakulásával ritkán kell számolnunk. Az európai szakmai protokoll elsőként választandó NA-ként ajánlja (A1).

- Napi adagja 1×245 mg.
- Lamivudin- és adefovirrezisztens vírus esetén is ajánlott.

2.2.5. A kezelés befejezése

- A kezelés befejezésekor vérkép-, májműködés-, HBV-DNS-vizsgálat szükséges.
- Emellett:
 - Korábban HBeAg-pozitív esetben a HBeAg/anti-HBe vizsgálat megismétlése javasolt.
 - Korábban HBeAg-negatív esetben a HBsAg/anti-HBs vizsgálat megismétlése javasolt.
- Hat hónappal később vérkép, májműködés, HBV-DNS-, HBsAg-vizsgálat szükséges.

2.2.6. Speciális betegcsoportok:

Kompenzált cirrhosis

Alfa-interferon (standard vagy pegilált alfa-2a) vagy NA adható (A1). Utóbbiak közül az entecavir vagy a tenofovir ajánlott, az igen ritkán kialakuló rezisztencia miatt (A1). Az NA-kezelés a beteg élete végéig folytatandó.

Dekompenzált cirrhosis

Hatásos NA-t kell adni, amely esetben csekély a rezisztencia kialakulásának az esélye (entecavir vagy tenofovir) (A1). Az NA-kezelés a beteg élete végéig folytatandó.

Májátültetésben részesült betegek

Az átültetés előtt minden HBsAg-pozitív betegnek olyan, hatásos NA-t kell adni, amely esetében kicsi a rezisztencia kialakulásának esélye (A1). Hatékony NA (entecavir, tenofovir) – melynek esetében rezisztencia kialakulásával is ritkábban kell számolnunk – alkalmazása javasolt (A2). A kezelés a beteg élete végéig folytatandó (B1).

HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív szerostátusú májdonor recipiensei

A javasolt megelőzési módot az átültetés után az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat. Javasolt megelőzési mód a HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív szerostátusú májdonor recipiensei esetén

Recipiens	Profilaxis
HBsAg-pozitív	HBIG + entecavir
anti-HBs-pozitív és anti-HBc-pozitív	nem szükséges
anti-HBs-negatív és anti-HBc-pozitív	entecavir
anti-HBs-pozitív és anti-HBc-negatív (sikeresen oltott)	entecavir
anti-HBs-negatív és anti-HBc-negatív (naív)	entecavir

HBIG: HBV immunglobulin

HBsAg-negatív/aHBc-pozitív donorból származó vesegraft recipiensei

HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív donorból HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív, valamint a *HBsAg-negatív/anti-HBc-negatív* recipiensebe végezhető veseátültetés, amennyiben mind a donor, mind a recipiens anti-HBs-titere nagyobb, mint 100 mIU/ml. Ezekben az esetekben a recipiens legalább 6 hónapos NA-kezelése szükséges (B1). Az entecavir alkalmazását az indokolja, hogy hatékony, a rezisztencia kialakulásának esélye csekély, és alkalmazása során veseműködés-romlást nem észleltek (A2). Rendszeres HBV-szerológiai és PCR-vizsgálata javasolt: a HBV-szerológia az átültetés után 3, majd 6 hónappal, ezt követően félévente, a HBV-DNS PCR az átültetés után 6 hónappal, majd évente, illetve a HBV-fertőzés reaktiválódásának gyanúja esetén soron kívül is (B2).

HBV-HIV társfertőzés

A javallat megegyezik a HIV-negatív betegek esetében leírtakkal. Az esetek többségében a HIV és a HBV egyidejű, de novo kezelése javasolt: Tenofovir és emtricitabin, továbbá egy harmadik, HIV ellen hatásos készítmény adásával (A1).

Ha a HIV-fertőzés kezelése előtt alkalmazunk HBV elleni kezelést, a HIV-re nem bizonyítottan hatékony adefovir vagy telbivudin választandó.

A HIV és HBV elleni hatással is rendelkező lamivudin, entecavir és tenofovir monoterápiában ellenjavallt ezekben az esetekben (A1).

HBV-HCV társfertőzés

HBV-DNS általában negatív vagy alacsony titerű. A kezelés megegyezik a C-hepatitis (monoinfekció) esetén leírtakkal, a várható SVR arány is hasonló. A HCV-fertőzés sikeres kezelése után számolnunk kell a HBV reaktiválódásával, ezért ilyenkor NA adása javasolható (B1).

Fulmináns vagy fenyegető fulmináns akut B-hepatitis

NA alkalmazása előnyös lehet. Néhány közleményben a lamivudin alkalmazásával elért kedvező eredményről számoltak be, de a kedvező hatás egyértelműen nem bizonyított (B1). A krónikus B-hepatitishez hasonlóan a hatásosabb készítmények (entecavir, tenofovir) előnyösebbek, amelyek esetében a rezisztencia kialakulásának esélye csekély. A kezelés optimális időtartama nem ismert, de a HBsAg-anti-HBs szerokonverzió után még legalább 3 hónapig, ennek hiányában a HBe-anti-HBe szerokonverzió után még legalább 6 hónapig javasolt a kezelés folytatása (B2).

Gyermekek

Csak a hagyományos alfa-interferon, a lamivudin és az adefovir hatásossága és biztonságossága bizonyított.

Egészségügyi dolgozók

HBsAg-pozitivitás és HBV-DNS >2000 IU/ml esetén pegilált interferon-alfa-2a vagy olyan hatásos NA adása javasolt, amelyek esetében a rezisztencia kialakulásának esélye csekély (entecavir vagy tenofovir) (B1).

Terhesség

A lamivudin, az adefovir és az entecavir az FDA osztályozása szerint C kategóriájú készítmények, a telbivudin és a tenofovir a B kategóriába tartoznak. Szülés után a HBsAg-pozitív nők gondos megfigyelése indokolt az akut fellángolás kockázata miatt.

Kemoterápia, immunszuppresszív vagy biológiai kezelésben részesülő betegek

Minden fenti kezelésre szoruló beteg esetében el

kell végezniük a HBsAg és az anti-HBc meghatározását. Ezek pozitívítása esetén hepatológiai konzílium javasolt.

A szeronegativ beteget aktív immunizációban kell részesíteni.

A HBsAg-pozitív betegeknek a HBV-DNS-titertől függetlenül a tervezett kezelés megkezdése előtt el kell kezdeni az NA adását. Entecavir vagy tenofovir javasolt (A1). Az NA-kezelést a kemo-, biológiai vagy immunosuppresszív kezelés befejezése után még egy évig kell folytatni.

Anti-HBc-pozitív esetén HBV-DNS-meghatározás szükséges, pozitívítás esetén NA-kezelés indokolt (A1).

Anti-HBc-pozitív, de HBsAg- és HBV-DNS-negatív betegek esetében gondos megfigyelés szükséges: GPT/ALT és HBV-DNS-monitorozás, reaktíváció esetén NA adandó.

Dializált és veseátültetés után levő betegek

NA-kezelés indokolt (A1). A veseátültetésen átesett betegek esetében az optimális NA az entecavir (B1).

Extrahepaticus megjelenés

A vírusellenes kezelés javasolt (interferon vagy NA) (A1). A javallat és a kezelés módja megegyezik a korábban leírtakkal. Különleges esetekben az NA-kezelés kiegészítése plazmaferézissel növelheti a hatékonyságot (C2).

Irodalom

1. **EASL Clinical Practice Guidelines:** Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; **50**: 227–242.
2. **Hoofnagle JH:** Reactivation of Hepatitis B. *Hepatology* 2009; **49**: S156-S165.
3. **Kamar N, et al:** Entecavir Therapy for Adefovir-Resistant Hepatitis B Virus Infection in Kidney and Liver Allograft Recipients. *Transplantation* 2008; **86**: 611-614.
4. **Levitsky J, et al:** Viral Hepatitis in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transpl* 2009; **9 (Suppl 4)**: S116-S130.
5. **Lok AS, McMahon BJ:** AASLD Practice Guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; **45**: 507-539.
6. **Raimondi S, et al:** Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *J Hepatol* 2010; **52**: 441-449.
7. **Shim JH:** Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010; **52**: 176-182.
8. **Tsai M-C, et al:** Hepatitis B virus infection and renal transplantation. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 3878-3887.
9. **EASL Clinical Practice Guidelines:** Management of chronic hepatitis B virus infection and renal transplantation. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 3878-3887.

Összeállították: *Dr. Gervain Judit, Dr. Horváth Gábor, Dr. Hunyady Béla, Dr. Makara Mihály, Dr. Pár Alajos, Dr. Szalay Ferenc, Dr. Tornai István, Dr. Telegdy László, Dr. Újhelyi Eszter*

Érvényesség: 2012. dec. 31.



VICTRELIS (csak kombinációs alkalmazásban)

Victrelis 200 mg kemény kapszula: 200 mg boceprevir kemény kapszulaként, továbbiakban „V” Szakorvosi rendelvényhez kötött (Sz), csak a C-hepatitisz kezelésében jártas szakorvos által alkalmazható gyógyszer. **Javallatok:** A VICTRELIS az 1. genotípusú hepatitisz C vírus által okozott krónikus fertőzés kezelésére javallt peginterferon-alfával és ribavirinnel kombinálva, olyan felnőtt betegeknél, akiknek kompenzált májbetegségük van, és akik korábban még nem részesültek kezelésben, vagy akiknél a korábbi terápia sikertelen volt. **Adagolás és alkalmazás:** A V-t peginterferon-alfával (továbbiakban: „P”) és ribavirinnel (továbbiakban: „R”) kombinációban kell alkalmazni. A V javasolt adagja naponta 3x800 mg, étkezés közben főétkezés vagy néhány felét étel). Az R legnagyobb napi adagja 2400 mg. Az étel nélküli bevétel, az optimálisnál alacsonyabb expozíció miatt, összességében a hatékonyság csökkenésével járhat. A kezelési időtartamát illetően olvassa el a részletes alkalmazási előírást! **Ellenjavallatok** (1) olyan betegeknél, akik túlérzékenyek a hatóanyagra vagy a készítmény bármely segédanyagával szemben, (2) autoimmun hepatitisben szenvedő betegeknél, (3) olyan gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazva, amelyek nagymértékben függnek a CYP3A4/5 clearance-től, és amelyeknél az emelkedett plazmakoncentráció súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel jár, mint például a per os adott midazolám vagy triazolám, bepridil, pimozid, lumefantrín, halofantrín, tirozinkinázi-inhibitorok és ergot-származékok (dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metil-ergonovin) (4) terhességben. **Pi-gyalmoztatások és óvintézkedések:** Teljes vérképvizsgálatot kell végezni a kezelés előtt, a 4. kezelési héten, a 8. kezelési héten, és azt követően akkor, amikor az klinikailag indokolt. Amennyiben a haemoglobinszint 10 g/dl alá süllyed, az anaemia kezelésére szükséges lehet a R dózis csökkentése és/vagy a R adagolásának felfüggesztése. A vonatkozó utasításokért kérjük, olvassa el a R Alkalmazási előírást. A V dózismódosítása nem javasolt. A neutrophil-számot a kezelés megkezdése előtt, és azt követően rendszeresen értékelni kell. Drospiron-tartalmú gyógyszerek együttes szedése esetén elővigyázatosság szükséges. A nullaszponderek számára valószínűleg előnyös a V hozzáadása a kettős terápiához, azonban a nullaszponderek optimális kezelése stratégiája még meghatározásra vár, és a jövőben antivirális gyógyszerek kombinációját igényelheti. V-t monoterápiában, más HCV elleni gyógyszerkombinációk nélkül nem szabad alkalmazni. V biztonságosságát és hatékonyságát egyidejű HBV-fertőzés,

vagy egyidejű HIV-fertőzés esetén, szentranszplantáltakban, korábban sikertelen HCV proteázgátló kezelésben részesültek esetében még nem állapították meg. A V laktózt tartalmaz, ezért örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. **Elővigyázatosság** szükséges, ha a betegben fennáll a QT-megnyúlás kockázata (congenitalis hosszú QT, hypokalaemia). **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** A V egy erős CYP3A4/5-inhibitor, ezért a CYP3A4/5 által metabolizált gyógyszereknek fokozhatja vagy meghosszabbíthatja a terápiás hatását és mellékhatásait. A P-gp és BCRP (emlőrák rezisztencia protein) transzporterek inhibitorai megnövelik a V koncentrációját; ezen kölcsönhatás klinikai vonatkozása nem ismert. A V olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek indukálják vagy gátolják a CYP3A4/5-öt, növelheti vagy csökkentheti a V expozícióját. **Elővigyázatosság** szükséges az ismert QT-megnyúlást okozó gyógyszerek, mint pl. az amiodaron, kinidin, metadon, pantamidin és néhány neuroleptikum esetében. **Nemkívánatos hatások:** P-2b-vel és R-nel kombinációban alkalmazott V kezelés esetén a leggyakoribb mellékhatások fáradtság, anaemia, hányinger, fejfájás, dysgeusia. További nagyon gyakori (>1/10) mellékhatások a neutropenia, csökkent étvágy, szorongás, depresszió, álmatlanság, ingerlékenység, szédülés, köhögés, légszomj, hasmenés, hányás, szájszárazság, alopecia, száraz bőr, viszketés, kiütés, ízületi fájdalom, izomfájdalom, gyengeségérzet, hidegrázás, láz, influenzaszerű tünetek és súlycsökkenés. A dózis csökkentéséhez vezető leggyakoribb ok az anaemia volt, ami gyakrabban alakult ki hármasterápia esetén, mint a csak P-2b-t és R-t kapó betegeknél. A trombocytaszám a V-t tartalmazó kezelés esetén alacsonyabb, mint a P-2b és R-kezelésben. Mindkét karon a cirrhotikus betegek esetén nagyobb rizikó mutatkozott a 3-4. fokú thrombocytopenia kialakulására, mint a nem cirrhotikus betegek esetén. A V hármasterápia kombináció alkalmazása esetén emelkedett hügyúsv-, triglicerid- és öszkoleszterin-szint előfordulási aránya magasabb, mint a P-2b és R önmagában történő alkalmazásakor. **Felírás előtt, kérjük, hogy olvassa el a részletes alkalmazási előírást!** (18/07/2011; EMEA/H/C/2332)

Ártalmatlansági információk: A Victrelis még nincs kereskedelmi forgalomban.

1. Alberti A. Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. Liver Int. 2011 Jan;31 Suppl 1:18-22.

AJÁNLÁS A C-VÍRUS-HEPATITIS DIAGNOSZTIKÁJÁRA ÉS VÍRUSELLENES KEZELÉSÉRE

1. BEVEZETÉS

1.1. HÁTTÉR

Az alábbi kezelési ajánlást a Gasztroenterológiai és Infektológiai Szakmai Kollégiumok által megbízott szakmai bizottság (aláírók) a C-vírus-hepatitis kezelésére az OEP által nevesített gasztroenterológusok és infektológusok részére állította össze. Az ajánlás felújított formája a bizonyítékokon alapuló orvoslás tapasztalatai, a költség-haszon számítások, valamint a kezelésben gyakorlatot szerzett kollégák javaslatainak figyelembevételével készült. Az ajánlásban leírtak nem helyettesítik az OGYI által elfogadott alkalmazási előíratokban foglaltakat!

Szakmailag indokolt, hogy a kezeléseket kizárólag a megfelelő háttérrel rendelkező nevesített centrumok gasztroenterológus, infektológus és trópusi betegségek szakorvosai végezzék.

A 2011. évben törzskönyvezésre került két új, HCV ellen direkt antivirális hatással rendelkező proteázgátló készítmény (*boceprevir*, illetve *telaprevir*) bevezetésével a 2012. évtől gyökeresen megváltozik a kezelés módja, ezért az ajánlás és a készítmények alkalmazási előíratainak megismerése és követése minden kezelést végző szakember számára fokozott jelentőségű.

1.2. RÖVIDÍTÉSEK

Hepatitis C-vírus (HCV); krónikus C-vírus-hepatitis (CHC); hepatocellularis carcinoma (HCC); HCV 1-es genotípus (G1); interferon (IFN); hagyományos interferon (StdIFN); pegilált interferon (PegIFN); ribavirin (RBV); HCV ellen direkt ható antivirális szer (DAA); HCV G1 ellen direkt ható proteázgátló antivirális szer (PI); PegIFN + RBV kettős kezelés (PR); PegIFN + RBV + PI hármas kezelés (PRP); rapid vírusválasz (RVR); kiterjesztett rapid vírusválasz (eRVR); korai vírusválasz (early viral response, EVR); teljes korai vírusválasz (complete early viral response, cEVR); részleges korai vírusválasz (partial early viral response, pEVR); kezelés végi vírusválasz (EoTR); tartós vírusválasz (SVR); eritropoetin (EPO)

1.3. AZ AJÁNLÁSBAN LEÍRTAK MEGHATÁROZÁSAI

a) *Naïvnek minősülő beteg*: Az ajánlás szempontjából

naïvnek minősülnek mindazok, akik soha nem részesültek kezelésben, akik csak StdIFN ± RBV kezelésben részesültek, és akik rövidebb, mint 12 hétig részesültek PegIFN ± RBV kezelésben.

- b) *Korábban sikertelenül kezelt beteg*: mindazok, akik korábban legalább 12 hetes PegIFN ± RBV kezelés során nem váltak PCR-negatívvá vagy vírusáttörés, illetve relapszus volt tapasztalható.
- c) *Aktuálisan nem reagáló beteg*: A zajló PR kettős kezelés során a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem csökken 1-log₁₀ mértékben (nem csökken 1/10-ed részére), vagy 12 hét után csökken 2-log₁₀ mértékben, de kimutatható.
- d) *Aktuálisan nulla reagáló beteg*: A zajló PR kettős kezelés során a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem csökken 1-log₁₀ mértékben (nem csökken 1/10-ed részére), vagy 12 hét kezelés után nem csökken 2-log₁₀ mértékben (nem csökken 1/100-ad részére).
- e) *Történeti nulla reagáló beteg*: A HCV-RNS-szint csökkenése a korábbi PegIFN alapú kezelés során 12 hét elteltével nem érte el a 2-log₁₀ nagyságrendet (nem csökkent 1/100-ad részére).
- f) *Kimutathatóság határa (detekciós limit; DL)*: A HCV-RNS kimutathatóságának határértéke.
- g) *Nem mutatható ki HCV-RNS*: A vizsgálómódszerrel a HCV-RNS kvalitatívan és kvantitatívan sem mutatható ki.
- h) *Negatív PCR*: A protokoll során a 15 IU/ml alatti, és a nem mutatható ki HCV-RNS jelent PCR-negativitást.
- i) *Érzékeny PCR-módszer*: Olyan *Real-Time* PCR-módszer, amellyel a HCV-RNS 10 IU/ml szinttől mutatható ki.
- j) *Gyors (rapid) vírusválasz (RVR)*: A HCV-RNS a kezelés megkezdését követően 4 héttel érzékeny PCR-módszerrel negatív.
- k) *Kiterjesztett gyors (rapid) vírusválasz (eRVR)*: A HCV-RNS a kezelés megkezdését követően a 4. és 12. héten is negatív.
- l) *Teljes korai vírusválasz (cEVR)*: A HCV-RNS a kezelés megkezdését követően 12 héttel negatív.
- m) *Részleges korai vírusválasz (pEVR)*: A HCV-RNS-szint a kezelés során 12 hét elteltével legalább 2-log₁₀ mértékben csökken, de kimutatható.
- n) *Kezelés végi vírusválasz (EoTR)*: A HCV-RNS a kezelés befejezésekor sem mutatható ki.

- o) **Tartós vírusválasz (SVR):** A HCV-RNS a kezelés befejezését követően 24 héttel sem mutatható ki.
- p) **Vírusáttörés („break through”):** A HCV-RNS a kezelés során kimutathatatlaná válik, de még a kezelés alatt ismét kimutatható.
- q) **Visszaesés (relapszus):** A HCV-RNS a legalább 12 hetes IFN alapú kezelés befejezésekor nem mutatható ki, de későbbi vizsgálatkor ismét kimutatható. A korábbi hazai gyakorlat miatt a vírusáttörés és a visszaesés nem minden esetben különíthető el.
- r) **Gyógyszer-rezisztencia:** A PI-kezelés alatt a PI-ra nem reagáló HCV törzsek felszaporodása 10% feletti mértékben. PI-kezelés során gyógyszer-rezisztencia kialakulását jelzi, ha két kvantitatív HCV-RNS-meghatározás közötti időszakban a HCV-RNS-szint 1-log_{10} mértékben megnövekszik, vagy ha a korábban nem kimutatható HCV-RNS újból kimutathatóvá válik. A rezisztenciavizsgálatok csak kutatási jelleggel, nem OEP-támogatott módon javasoltak. Gyógyszer-rezisztencia kialakulásakor minden esetben a kezelés megszakítása szükséges (**STOP-szabály-X**), keresztrezisztenciát mutató másik PI-vel sem végezhető kezelés.
- s) **STOP-szabály:** nem megfelelő vírusválasz miatti korai kezelésbefejezés.
- t) **PR kettős kezelés:** PegIFN + RBV kezelés.
- u) **PRP hármas kezelés:** PegIFN + RBV + PI kezelés.

- v) **Bevezető (lead-in) kezelés:** A boceprevir alapú hármas kombinációs kezeléseket bevezetéseként alkalmazott 4 hetes PegIFN + RBV kettős kezelés.
- w) **Cirrhosis:** A protokoll szempontjából ide értendők azok a betegek is, akiknél bridging fibrosis alakult ki (tehát Knodell F3-F4 vagy Ishak F4-F5-F6 vagy FibroScan vizsgálattal a máj stiffness 12 kPa feletti).

2. KÓRISME ÉS A KEZELÉS JAVALLATA

2.1. SZŰRÉS

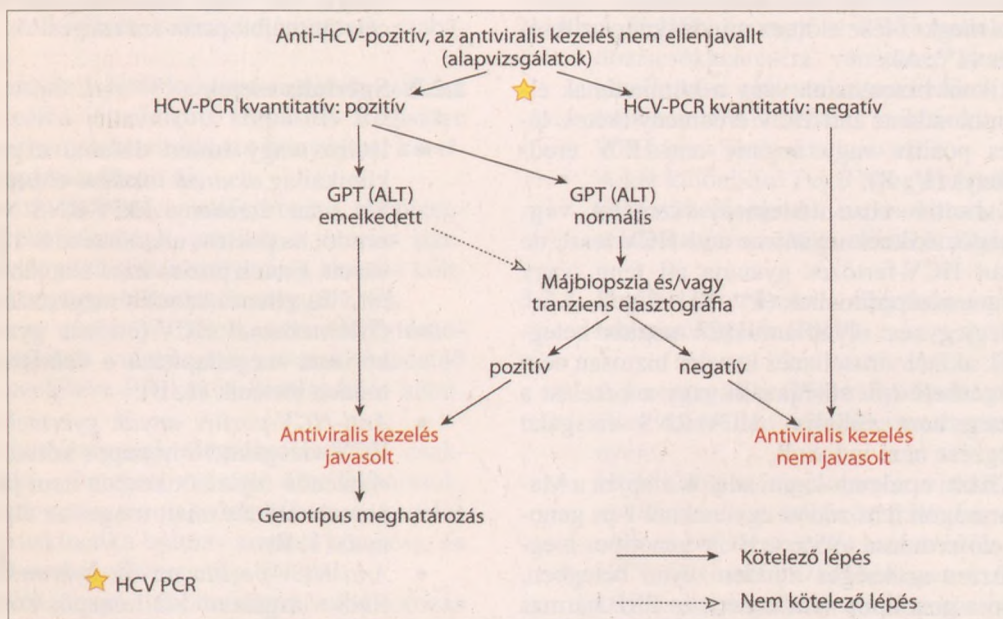
Minden személyt szűrni kell, akinél fokozott a HCV-fertőzés kockázata. Szűrővizsgálatra az anti-HCV 3. generációs EIA-, ELISA-teszt javasolt (**1⁺⁺, B**).

2.2. KIVIZSGÁLÁS, JAVALLAT

A kórisme pillérei: pozitív vírusszerológia (anti-HCV ellenanyag), a virális nukleinsav (HCV-RNS) kimutathatósága, valamint a májkárosodás kimutatása kóros transzamináz (GPT/ALT) és/vagy májbiopszia és/vagy nem invazív módszer (tranzien elasztográfia, FibroScan vizsgálat) alapján (**1⁺⁺, A**) (*1. ábra*).

2.2.1. Májbetegség igazolása

- Igazolhatóan 6 hónapnál régebben fennálló HCV-fertőzöttség esetén az aktív hepatitis fenn-



1. ábra. A hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzés diagnosztikája

Jelölések: ★ jelölés: HCV PCR-vizsgálat időpontja; folyamatos nyíl: kötelező lépés; szaggatott nyíl: nem kötelező lépés.

Rövidítések: HCV elleni antitest (**Anti-HCV**); Polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction, **PCR**);

Alanin-aminotranszferáz (**ALT**); Glutamát-piruvát-transzamináz (**GPT**)

állítását a kezelés megkezdése előtti egyetlen emelkedett GPT/ALT érték is támogatja, de normális GPT/ALT érték sem zárja azt ki, és a vírusellenes kezelés nem ellenjavallt, ha a hepatitis fennállása szövettanilag vagy más módon igazolható (aktivitás és/vagy fibrosis) (2⁺, B). Icterus vagy ismert dátumú expozíció alapján klinikailag *akutnak tartható C hepatitis esetén* a fertőzést követően 3-4 hónappal is növekedett GPT/ALT érték aktivitásra utal.

- *Májbiopsziát* akkor végzünk, ha a kezelőorvos szükségesnek tartja a máj necroinflammációjának és a fibrosis stádiumának meghatározását kórijósló célból vagy a kezelésre vonatkozó döntéshez (2⁺, B). A májbiopsziát kiválthatja FibroScan vizsgálat (2⁺, C). HCV G2 és G3 genotípusok esetén mellőzhető a májbiopszia és a FibroScan vizsgálat (2⁺, C). Szövettani aktivitás és/vagy fibrosis normális GPT/ALT esetén is indokolja a kezelést, ha annak egyéb feltételei adottak.
- A májbetegség súlyosságának felméréséhez *egyéb biokémiai vizsgálatok* (GOT/AST, GGT, ALP, se-albumin, bilirubin), protrombin, teljes vércép és *hasi UH-vizsgálat* szükséges.

2.2.2. Molekuláris diagnosztika

- *HCV-RNS vizsgálat indokolt:*
 - akiknél pozitív az anti-HCV teszt (1⁺, B), és vírusellenes kezelést tervezünk: a kezelés előtt célszerű szenzitív kvantitatív teszt elvégzése – G1 és G4 genotípus esetén a kezelés megkezdése előtt ez mindenképp szükséges (1⁺, A),
 - akiknél bizonytalan vagy a klinikumnak elentmondó az anti-HCV eredmény (kétes, téves pozitív vagy negatív anti-HCV eredmény) (1⁺, B),
 - kvalitatív vírusnukleinsav-vizsgálat végzendő, akiknél negatív az anti-HCV teszt, de akut HCV-fertőzés gyanúja áll fenn, vagy immunszupprimáltak (1⁺, B).
 - Megjegyzés: olyan anti-HCV-pozitív betegnél, akinél vírusellenes kezelés biztosan nem végezhető (pl. ellenjavallt vagy a kezelést a beteg nem vállalja), HCV-RNS vizsgálat végzése nem indokolt.
- Bár a hazai epidemiológiai adatok alapján a Magyarországon fertőződött egyéneknél 1-es genotípus előfordulása >95%, a HCV genotípus meghatározása szükséges minden olyan betegben, akiben a genotípus nem ismert, és PRP hármas kezelést szándékozunk végezni (1⁺, A). Ha genotípusvizsgálat nem történt vagy a genotípus nem határozható meg, csak PR kettős kezelést végezhető (2⁺, C).
- Az RNS-vizsgálatok *a későbbiekben csak az*

OEP által kifejezetten a HCV-kezeléshez kapcsolódó RNS-vizsgálatok elvégzésére szerződött laborokban, ilyen hiányában a Fejér Megyei Szent György Kórház Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumában vagy az Egyesített Szent István és Szent László Kórház és Rendelőintézet Immunológiai Laboratóriumában végezhetőek el – lehetőség szerint a kezelés egész időtartama alatt azonos módszerrel és ugyanabban a laboratóriumban.

2.2.3. Egyéb vizsgálatok

- Elkülönítő kórisme és egyéb vizsgálatok:
 - HIV, HAV, HBV (HDV) vizsgálata;
 - kísérő betegségek vizsgálata gyanújelek és laboratóriumi vizsgálatok alapján: diabetes mellitus (vércukor), pajzsmirigyműködés-zavar (TSH), autoimmun betegségek (ANA), keringési és légzőszervi állapot, immunszuppresszió, cryoglobulinaemia, fokozott vasterhelés, hyperurikaemia, vesebetegségek, alkoholizmus, obesitas, steatosis megítélése;
- IL-28B polimorfizmus vizsgálata: PR kettős kombinációs kezelés esetén a legerősebb és legjelentősebb humángenetikai kórijósló tényező – de az ajánlásban szereplő kettős vagy hármas kezelése előtt a vizsgálat nem szükséges.
- Hepatocellularis carcinoma (HCC) gyanúja esetén (májcirrhosisos betegnél UH-vizsgálattal gyanús képlet és/vagy magas AFP) a HCC kizárására CT- vagy MR-vizsgálat, kétes esetben célzott májbiopszia szükséges.

2.2.4. Speciális esetek

- Icterus vagy ismert dátumú expozíció alapján klinikailag *akutnak tartható C hepatitis esetén* 2 hét után érzékeny HCV-RNS vizsgálat végzendő; ha pozitív, ellenőrzése 8-12 hét múlva javasolt. Ennek pozitivitása alapján indokolt a korai vírusellenes kezelés megkezdése (1, B).
- *Gyermekeknél* HCV-fertőzés gyanúja esetén a kórisme megállapítása a felnőttekével azonos módon történik (1, B).
- *Anti-HCV-pozitív anyák gyermekeinél* az anti-HCV-vizsgálat 18 hónapos korban vagy később végzendő (újszülöttkorban nem javasolt, mert a passzív átjutás miatt magas az álpozitivitás aránya) (1, B).
- *Anti-HCV-pozitív anyák gyermekeinél* a HCV-RNS vizsgálatot 1-2 hónapos korban fontolóra lehet venni, ha a korai kórismének jelentősége van (2, B).
- Minden *HIV-fertőzöttnél* anti-HCV-vizsgálatot kell végezni (1, B). Azoknál a HIV-fertőzötteknél, akik anti-HCV-pozitívak, vagy akik negati-

vak, de nem magyarázható májbetegségük van, kvalitatív HCV-RNS vizsgálat végezendő (1, B).

- *Vesebetegeknél* a májbiopszia végzésének javallatát egyénre szabottan kell megállapítanunk, de helyette FibroScan is végezhető (2*, C). A HCV-fertőzött vesebetegeknél a kezelés kialakításánál a GFR-meghatározás döntő fontosságú (2*, C).
- A *májátültetési várólistán lévő* HCV-pozitív betegek vírusellenes kezelése az átültetés idejére elérhető minél kisebb vírusrészlet elérése érdekében indokolt (C, 2).
- A *HCV/HCC miatt májátültetési várólistára került* Child-Pugh A stádiumú HCV-pozitív betegek kezelése is indokolt a májműködés progressziójának megállítására.
- C-hepatitises beteg *májátültetése után* kvalitatív HCV-nukleinsav-vizsgálat és májbiopszia végzendő. Pozitív HCV-RNS és igazolt visszatérő fertőzés esetében a vírusellenes kezelés megkezdése indokolt (2, B).

3. KEZELÉS

3.1. ALAPVETŐ MEGFONTOLÁSOK

- A CHC kezelésének javallata a 2011. évre vonatkozóan elfogadott javallatokhoz képest kibővült: a korábban sikertelenül kezelt betegek mindegyikének kezelését szükséges mérlegelni.
- A kezelések szakmai felügyeletét és jóváhagyását továbbra is a szakmai szervezetek által kijelölt *Interferon Terápiás Bizottság* végzi. Összetételét, működését külön dokumentum szabályozza.
- **2012. január 1-jétől kezelési engedély csak az erre a célra létrehozott Hepatitis Regiszter rendszerben elektronikusan benyújtott kérelmek alapján adható ki.**
- A *kezelési elsőbbséget* elsősorban a májbetegség előrehaladottsága, emellett a kezelés sikerességének statisztikai esélye és a kezelés költséghatékonyasága határozzák meg (2**, C).
- *Korlátozott anyagi források esetén OEP-támogatott módon* valamennyi *naïvnak* minősülő beteg kezelésére PR kettős kombinációt alkalmazunk.
- Költséghatékonyasági megfontolásokból csakúgy, mint a betegek védelme (mellékhatások, gyógyszer-rezisztencia) érdekében a kezelés alatti víruskinetika ajánlás szerinti követése, és a **STOP-szabályok** betartása fontos!
- A kezelés során laboratóriumi monitorozás szükséges: bármely *új gyógyszer bevezetését követően* az első 4 hétben kéthetente, majd 4–8 hetenként teljes vércép, GPT/ALT, GOT/AST, bilirubin, 12 hetenként se-kreatinin, vércukor, TSH (2**, B).

- Tartós vírusválasz (SVR) megítélésére a HCV-RNS-negatívra vált betegeknél a kezelés befejezése után 24 héttel HCV-RNS vizsgálat szükséges (1**, A).
- Bármely STOP-szabály hatálya alá eső beteg számára csak a korábbinál igazoltan hatékonyabb gyógyszeres kezelés vagy természetes IFN rendelhető (3, C).
- A kezelés előtt vagy alatt hepatitis A és hepatitis B ellen vakcináció javasolt (2**, C).

3.2. KEZELÉSI ALTERNATÍVÁK

3.2.1. Pegilált interferon + ribavirin kettős kezelés (PR)

- OEP-finanszírozott módon proteázgátló nélküli *PR kettős kezelés végzendő minden naïvnak minősülő HCV G1 betegnél*, és mindazoknál, akik PI-kezelésben nem részesülhetnek (beleértve valamennyi csak nem G1 genotípussal fertőzött beteget).
- Teljes kezdő dózis: Hetente $1 \times 180 \mu\text{g}$ PegIFN-alfa-2a vagy hetente $1 \times 1,5 \mu\text{g}/\text{ttkg}$ PegIFN-alfa-2b + napi 600–1400 mg ($\geq 13,0 \text{ mg}/\text{ttkg}$) RBV (Copegus vagy Rebetol) (1**, A).
 - Az RBV-vel kombinált heti $1 \times 1,0 \mu\text{g}/\text{ttkg}$ kezdő dózisú PegIFN-alfa-2b-vel végzett kezelés is hatékonynak bizonyult (2**, B). Ilyen csökkentett kezdő dózissal végezhető kezelés pl. kifejezett thrombopenia (90 G/l alatt) vagy leukopenia (abszolút neutrophil granulocyták szám $\leq 1,5 \text{ G}/\text{l}$) esetén (4, D).
- A PegIFN és/vagy az RBV mellékhatás miatti dóziscsökkentésére vonatkozó szabályokat az alkalmazási előiratok ismertetik – de az RBV esetében a mellékhatás miatti dóziscsökkentés 200 mg-os lépésekben javasolt.
- A két különböző PegIFN egymással történő helyettesíthetőségével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok, ezért nem ajánlott (4, D).

3.2.2. Pegilált interferon + ribavirin + proteázgátló hármas kezelés (PRP)

- A proteázgátlók (PI) orálisan adható, a HCV G1 ellen közvetlen vírusellenes hatású készítmények.
- *HCV G1 genotípus esetén a CHC leghatékonyabb kezelési módja a PRP hármas kezelés, első és ismételt kezelés esetén is* (1, A).
- HCV G1 esetén *OEP-támogatott PRP hármas kezelés* mérlegelhető minden korábban sikertelenül kezelt betegnél, valamint a zajló PR kettős kezelés során aktuálisan nem reagáló betegeknél.
- A PI készítmények kizárólag igazolt HCV G1 genotípussal fertőzött betegeknél, kizárólag

PegIFN + RBV mellett, harmadik szerként alkalmazhatók! (1, A)

- PegIFN és/vagy RBV és/vagy PI ellenjavallata és/vagy intolerancia kialakulása esetén PRP hármas kezelés nem végezhető (1, A).
- PRP hármas kezeléskor a kétféle PegIFN készítmény (2a, illetve 2b) bármelyike alkalmazható, dózisuk, és az RBV dózisa megfelel az előzőekben leírtaknak.
- PRP hármas kezeléskor a kétféle PI készítmény (*boceprevir*, illetve *telaprevir*) bármelyike alkalmazható, de az alkalmazás módja, ideje, a rendelkezésre álló bizonyítékok, és a mellékhatások különbözősége befolyásolhatják az egyes betegekél a PI-választást (2⁺, B).
 - Korábbi PR kettős kezelésre nulla reagáló betegek *boceprevir* alapú hármas kombinációval végzett kezelésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.
 - Költséghatékonysági szempontból a *boceprevir* alapú hármas kezelés látszik célszerűbbnek olyan betegekél, akiknél nagy az esély arra, hogy hatástalanság miatt a PRP hármas kezelést az első 12 héten belül be kell fejezni. Ilyen betegek lehetnek például a korábbi kezelés során nulla reagáló cirrhotikus betegek.
- Mellékhatás esetén a PI-k dózisának csökkentése nem javasolt; a PegIFN vagy az RBV dózisának csökkentése és/vagy a PI teljes elhagyása, vagy mindhárom készítmény elhagyása mérlegelendő.
- **Gyógyszer-rezisztencia kialakulásakor a PRP hármas kezelés minden esetben megszakítandó (STOP-szabály-X), keresztrezisztencia miatt a másik PI-vel sem végezhető kezelés.**
- A PI-k számos gyógyszerrel kölcsönhatásba lépnek.
 - Együtt adásuk *ellenjavallt* CYP3A-n keresztül metabolizálódó egyes vegyületekkel: alfuzozin, amiodaron, bepridil, kinidin, asztemizol, lumefantrin, halofantrin, terfenadin, cizaprid, pimozid, dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin, tirozin-kináz inhibitorok, lovasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, szildenafilil vagy tadalafil pulmonalis hipertonia kezelésekként alkalmazva, valamint midazolam vagy triazolam szájon át alkalmazva. A sildenafilil 25 mg per os adagban fokozott óvatosság mellett adható.
 - Adásuk *ellenjavallt* számos antiarrhythmias szerrel (kivéve az intravénásan alkalmazott lidokaint), óvatosság szükséges metadonnal, pentamidinnel és néhány neuroleptikummal való együtt adásuk esetében.
 - *Nem javasolt* alkalmazása olyan vegyületekkel, amelyek a CYP3A erős induktorai: rifampicin, orbáncfű (*Hypericum perforatum*),

karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál (PI hatásossága csökkenhet).

- Sikertelen PRP hármas kezelés után ismételt kezelés általában nem javasolható.
 - Ismételt PRP hármas újramezelés a másik PI-vel csak akkor jön szóba, ha a sikertelenség valószínűsíthető oka a PI készítmény gyógyszer-specifikus mellékhatása, és nem a vírusválasz elmaradása.

3.2.2.1. *Boceprevir* (VICTRELIS® 200 mg kapszula)

3.2.2.1.1. A *boceprevir* specifikus alkalmazási szempontjai

- A *boceprevir* alapú hármas kezelés minden esetben 4 hetes bevezető (*lead-in*) PR kettős kezeléssel kezdődik. A kezelési hetek számolása minden esetben a *lead-in* periódus kezdetétől indul.
 - Ha a *boceprevir* alapú hármas kezelést *aktuálisan* nem reagáló, eredetileg *naïv*nak minősülő beteg újramezelésekként, folytatólagosan végezzük, a PR kettős kezelés utolsó 4 hete minősül *lead-in*-nek, és a kezelési hetek számítása ennek a 4 hétnek a kezdetétől indul.
- Adagolás: 7–9 órás időszakokban, naponta háromszor 800 mg (3 × 4 kapsz.) per os, *étkezés közben*.
 - Ha a beteg egy adagot elfelejtett bevenni, és a következő esedékes dóziséig 2 óra vagy annál több idő van hátra, akkor az elfelejtett adagot be kell venni, és vissza kell állni a szokásos adagolási rendre.
 - Ha a beteg egy adagot elfelejtett bevenni, és a következő esedékes dóziséig kevesebb mint két óra van hátra, akkor az elfelejtett adagot ki kell hagyni, és folytatni kell a szokásos adagolási rendet.
- A *boceprevir* mellékhatásai közül kiemelendő az **anaemia**, amely miatt a klinikai vizsgálatokban kezelt betegek 43%-ánál *eritropoetin* (EPO) adására került sor, és a betegek 3%-ánál vált szükségessé transzfúzió. Az EPO-t kapó és azt nem kapó anaemiás betegek gyógyulási aránya nem különbözött. Az anaemiával kapcsolatos tendőket az alkalmazási előirat részletezi. Általánosságban:
 - *Boceprevir* alapú hármas kezeléskor kerülni kell az RBV-túladagolást.
 - Anaemia kialakulásakor az RBV dózisa csökkentendő 200 mg-os lépésekben (≥1400 mg-mal kezdett kezelés esetén először 400 mg-mal) úgy, hogy a Hb-érték ne csökkenjen 100 g/l alá. Az RBV-dózis 600 mg alá csökkentése a hatásosságot kritikusan korlátozza. Ha ≥600 mg RBV-dózis nem tartható fenn,

transzfúzió, EPO alkalmazása vagy a kezelés felfüggesztése javasolható.

- EPO az off-label alkalmazás szabályai szerint adható.

3.2.2.1.2. A boceprevir alapú hármas kezelés virológiai követése

- *A boceprevir alapú hármas kezelés során újra-kezeléskor a lead-in kezelés kezdetétől számított 12 és 24 héttel (a naïv betegek boceprevir alapú hármas kezelésének megfelelő algoritmus szerint kezelt betegek esetén 8 hét után is) mennyiségi HCV-RNS-vizsgálat szükséges.*
- **STOP-szabályok: A boceprevir alapú kezelés abbahagyandó (mindegyik készítmény), ha**
 - **STOP-szabály-3:** a HCV-RNS-szint 12 hét kezelés után ≥ 15 IU/ml, vagy
 - **STOP-szabály-4:** a HCV-RNS 24 hét kezelés után is detektálható.

3.2.2.2. Telaprevir (INCIVO® 375 mg filmtabletta)

3.2.2.2.1. A telaprevir specifikus alkalmazási szempontjai

- *Telaprevirkezeléskor a kezelés kezdetétől mindhárom készítmény együtt alkalmazandó, lead-in periódus alkalmazása nem szükséges (de hátrányt sem jelent). A kezelési hetek számolása minden esetben a telaprevirkezelés megkezdésétől indul.*
- Adagolás: 8 óránként 750 mg (3 × 2 tabl.) per os, *zsirtartalmú étellel együtt.*
 - Ha a beteg a telaprevir adagját a szokásos időponthoz képest 4 órán belül nem vette be, az előírt adagot a lehető leghamarabb vegye be.
 - Ha a beteg a szokásos bevételi időponthoz képest 4 órán túl észlelte a telaprevir adagjának kihagyását, a kihagyott adag maradjon ki, és a beteg folytassa a szokásos adagolási rendet.
- A telaprevir mellékhatásai közül kiemelendő és ellenőrzést igényel a *bőrkiütés*, amely miatt a betegek 4-5%-ánál válhat szükségessé a telaprevir elhagyása. Bőrkiütés esetén a súlyosság és kiterjedtség határozza meg. Leggyakrabban folytatható a hármas kezelés, elegendő a gondos megfigyelés és a helyi szteroidkezelés. A részletes teendőket az alkalmazási előírat tartalmazza.
 - *A telaprevir elhagyandó súlyos fokú bőrkiütés (a testfelület >50%-át érintő bőrkiütés vagy jelentős szisztémás tünetekkel, nyálkahártya-ulcerációval, célszervkárosodásokkal, epidermisleválással járó bőrkiütés), generalizált bullózus bőrkiütés, DRESS tünet-*

együttes (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), Stevens–Johnson-szindróma/toxicus epidermalis necrolysis, akut generalizált exanthemás pustulák, erythema multiforme gyanúja vagy kórisméje esetén. A telaprevirkezelés elhagyása ellenére nem javuló súlyos bőrtünetek esetében a PegIFN + RBV kezelés is elhagyandó.

- A telaprevirkezelés során kialakuló anaemia ugyanolyan módon kezelendő, mint boceprevir esetén.

3.2.2.2.2. A telaprevir alapú hármas kezelés virológiai követése, STOP-szabályok

- *A telaprevir alapú hármas kezelés során a kezelés megkezdése után 4, 12 héttel mennyiségi HCV-RNS-vizsgálat szükséges.*
- **STOP-szabályok: A telaprevir alapú kezelés abbahagyandó (mindegyik készítmény), ha**
 - **STOP-szabály-5:** a HCV-RNS-szint 4 hét kezelés után >1000 IU/ml, vagy ha
 - **STOP-szabály-6:** a HCV-RNS-szint 12 hét kezelés után ≥ 15 IU/ml, vagy ha
 - **STOP-szabály-7:** a HCV-RNS 24 hét kezelés után is észlelhető.

3.2.3. Standard interferon + ribavirin együttes adása

- Standard interferon (StdIFN) kezelés kifejezett thrombopenia vagy leukopenia hajlam esetén végezhető, de ilyenkor is mérlegelendő csökkentett dózisu PegIFN ± RBV kezelés végzése (2⁺, C). A StdIFN dózisa: heti 3 × 3–6 ME, amely – ha nem ellenjavallt – a fenti dózisu RBV-vel együtt adható (4, D).
- A PI-kezeléssel történő együtt adásra nincsen adat, így nem ajánlott.

3.2.4. Pegilált interferon (PegIFN) vagy standard interferon (stdIFN) monoterápia

- RBV ellenjavallata esetén a fenti dózisu PegIFN, vagy – ha az nem végezhető – StdIFN monoterápia végezhető (3, C).
- RBV nélküli IFN/PegIFN kezelés együtt adása PI-kezeléssel rezisztencia kialakulása miatt tilos.

3.2.5. Természetes interferon

- Az IFN/PegIFN ± RBV ± PI kezelésből STOP-szabály miatt kiesett betegek liofilizált természetes humán leukocytá IFN-nel kezelhetők, az eredetileg tervezett időtartamig (4, D). Dózis: heti 3 × 3 ME. A kezelés a *biokémiai remisszió*

fenntartására – engedélyezést követően – egy éven túl is folytatható, illetve biokémiai relapszus esetén ismételtető (4, D).

- Extrahepaticus megjelenés (pl. cryoglobulinemiás vasculitis) esetén egy évig akkor is végezhető természetes IFN kezelés, ha a GPT/ALT érték és a szövettan alapján májérintettség nem bizonyítható (4, D). Indokolt esetben a kezelés egy év után meghosszabbítható.
- Igazoltan IFN alfa-2 elleni neutralizáló antitestek miatt nem reagáló vagy relabáló betegnél (beleértve a break through jelenséget is) az ilyen antitestek jelenléte esetén is igazoltan hatékony természetes IFN ± RBV-nel teljes dózissal és időtartamú ismételt kezelés végezhető (2⁺, B).
- A PI-kezeléssel történő együttes adásra nincsen adat, így nem ajánlott.

3.3. HCV G1 GENOTÍPUSÚ BETEGEK KEZELÉSE

3.3.1. Naïvnak minősülő HCV G1 betegek kezelése

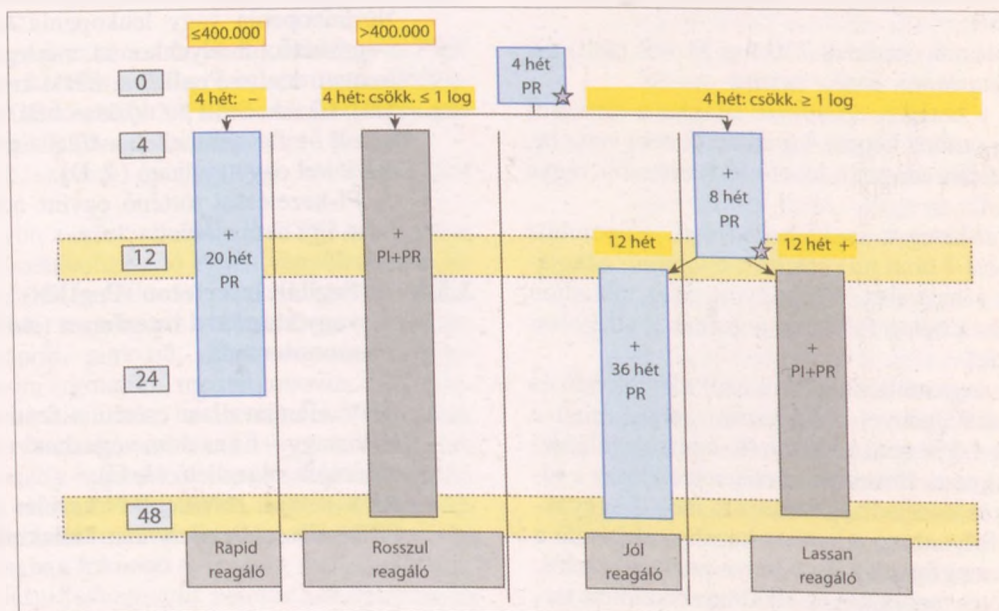
- OEP-finanszírozott módon valamennyi naïvnak minősülő beteg kezelését PR kettős kombinációval kell indítani (proteázgátló nélkül).

3.3.1.1. Naïvnak minősülő HCV G1 betegek PR kettős kezelése (2. ábra)

- HCV G1 genotípusú naïvnak minősülő betegek PR kettős kezelésekor a kezelés megkezdése előtt, valamint 4 és 12 hét kezelés után mennyiségi HCV-RNS meghatározás szükséges.
- **STOP-szabályok:** Abbahagyandó a PR kettős kezelés az *aktuálisan nem reagálóknál*:
 - **STOP-szabály-1:** a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem csökken 1-log₁₀ mértékben,
 - **STOP-szabály-2:** a HCV-RNS 12 hét kezelés után észlelhető.
 - **HCV G1 betegeknél a STOP-szabály-1 és STOP-szabály-2 alá eső betegeknél folytatlagos PRP hármas újratekezés javasolt.**
- *Alacsony kiinduló HCV-RNS-szint (<400 000 IU/ml) és gyors (rapid) vírusválasz esetén (RVR: a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem mutatható ki) a kezelés 24 hét után befejezendő (1⁺, B).*
- *Teljes korai vírusválaszt mutató betegeknél (cEVR: 12 hét kezelés után a HCV-RNS nem detektálható) a PR kettős kezelés 48 hétig végzendő (1⁺, B).*

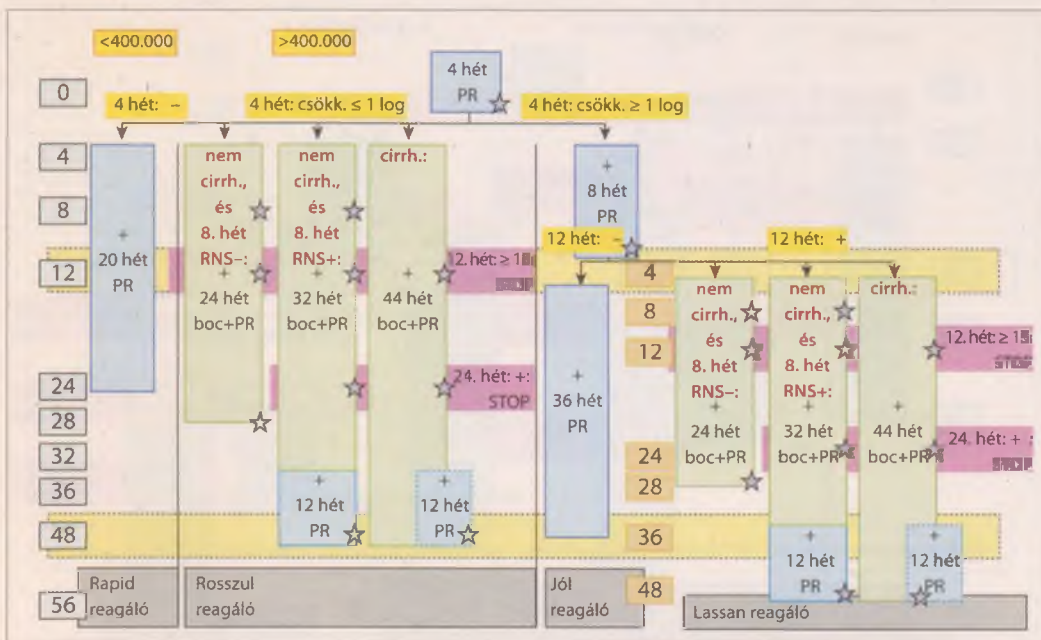
3.3.1.2. Naïvnak minősülő HCV G1 betegek PRP hármas kezelése

- Ha arra *nem-OEP-támogatott* módon lehetőség van, a naïvnak minősülő minden HCV G1 betegnél PRP hármas kezelés javasolható.



2. ábra. Korábban még nem kezelt hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött (G1) betegek pegilált interferon + ribavirin kezelésének algoritmus

Jelölések: ★ jelölés: HCV PCR-vizsgálat időpontja; $\le 400\ 000$ és $>400\ 000$: kiinduló vírustiter, IU/ml egységben. Vírustiter követése: ... hét +: HCV-RNS az adott héten kimutatható; ... hét -: HCV-RNS az adott héten nem mutatható ki; 1 log: HCV-RNS-titer változása log₁₀ értékben kifejezve. Rövidítések: PegIFN + RBV kettős kezelés (PR); HCV G1 elleni direkt ható proteázgátló antivirális szer (PI)



3. ábra. Korábban még nem kezelt hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött (G1) betegek boceprevirrel kiegészített kezelésének algoritmus

Jelölések: ★ jelölés: HCV PCR-vizsgálat időpontja; ≤400 000 és >400 000: kiinduló vírustiter, IU/ml egységben; STOP: kezeléskéllítási szabály. Vírustiter követése: ... hét + : HCV-RNS az adott héten kimutatható; ... hét - : HCV-RNS az adott héten nem mutatható ki; 1 log: HCV-RNS-titer változása log₁₀ értékben kifejezve; ≥15: vírustiter IU/ml-ben kifejezve. Rövidítések: PegIFN + RBV kettős kezelés (PR); cirrhosis (cirrh); boceprevir (boc)

3.3.1.2.1. Naïvnak minősülő HCV G1 betegek boceprevir alapú hármas kezelése (3. ábra)

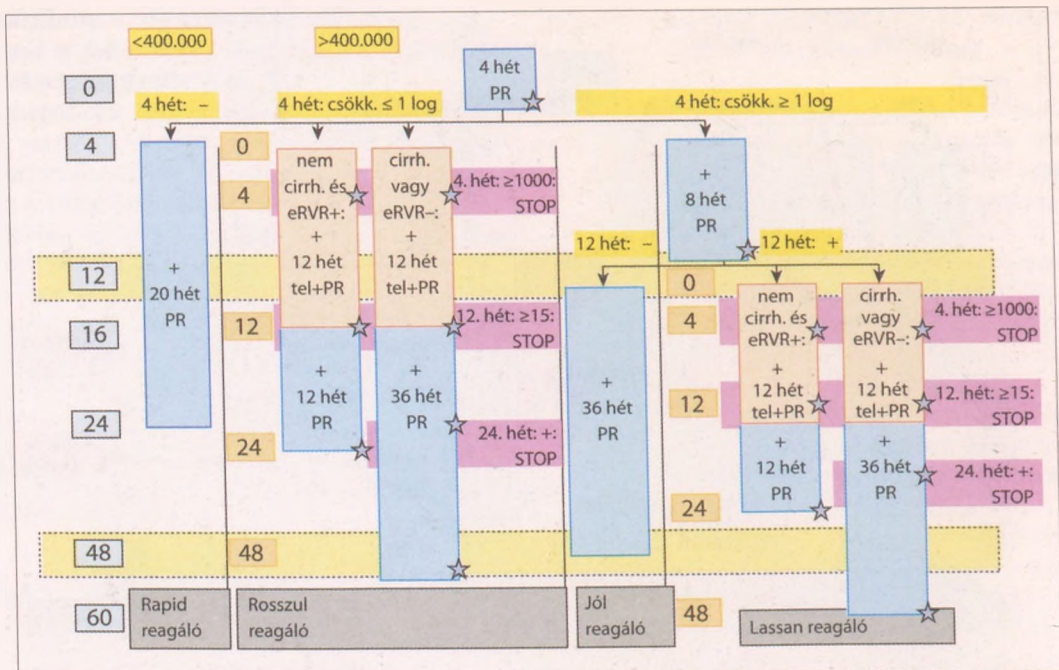
- Ha a STOP-szabály-3 vagy -4 feltétele nem áll fenn:
 - Minden cirrhotikus betegnél a 4 hetes PR lead-in kettős kezelés után további 44 hétig boceprevir alapú hármas kezelés végzendő. A teljes kezelési időtartam 48 hét.
 - azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják jól a kezelést, fontolóra vehető az utolsó 12 héten a boceprevir alapú hármas kezelés helyett csak PR kettős kezelés alkalmazása. A teljes kezelési időtartam 48 hét.
 - Nem cirrhotikus betegeknél:
 - ha a HCV-RNS a lead-in periódus megkezdése után 8 és 24 héttel sem mutatható ki, úgy a 4 hetes PR lead-in kettős kezelés után további 24 hétig folytatandó a boceprevir alapú hármas kezelés. A teljes kezelési időtartam 28 hét.
 - ha a HCV-RNS a lead-in periódus megkezdése után 8 héttel kimutatható, úgy a 4 hetes PR lead-in kettős kezelés után további 32 hétig folytatandó a boceprevir alapú hármas kezelés, majd további 12 hétig PR kettős kezelés végzendő. A teljes kezelési időtartam 48 hét.

3.3.1.2.2. Naïvnak minősülő HCV G1 betegek telaprevir alapú hármas kezelése (4. ábra)

- Ha a STOP-szabály-5, -6 vagy -7 feltétele nem áll fenn:
 - Minden beteg az első 12 hétben telaprevir alapú hármas kezelésben részesül.
 - Minden cirrhotikus betegnél további 36 hétig PR kettős kezelés történik. A kezelés teljes időtartama 48 hét.
 - Azoknál a nem cirrhotikus betegeknél, akiknél a HCV-RNS 4 és 12 hét után sem mutatható ki (eRVR: kiterjesztett rapid vírusválasz), további 12 héten át PR kettős kezelés történik. A kezelés teljes időtartama 24 hét.
 - Azoknál a betegeknél, akiknél a HCV-RNS 4 hét után kimutatható, további 36 héten át PR kettős kezelés történik. A kezelés teljes időtartama 48 hét.

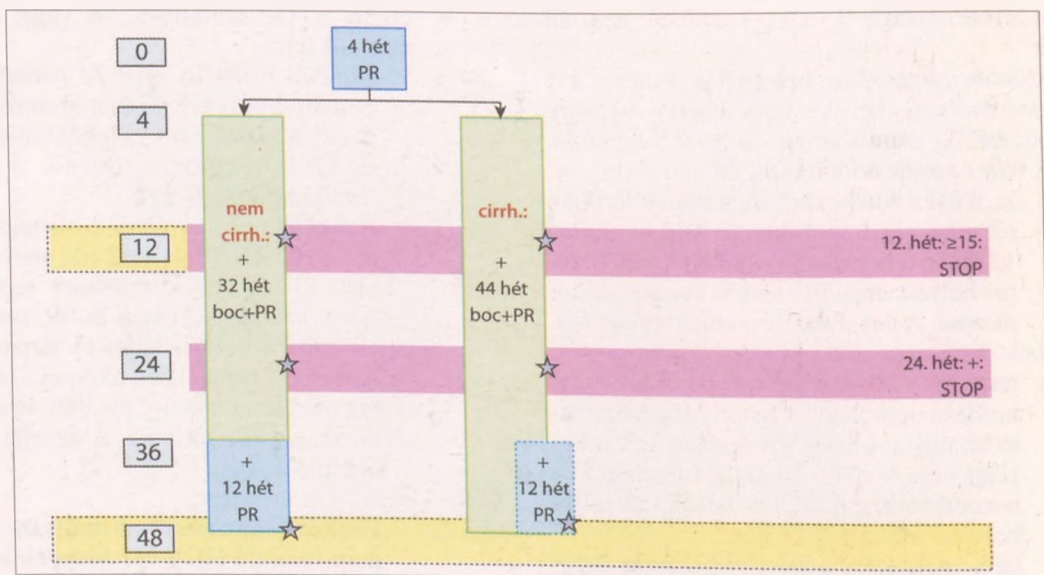
3.3.2. PR kettős kezelésre aktuálisan nem reagáló HCV G1 betegek kezelése

- Az eredetileg naïvnak minősülő, PR kettős kezelés alatt álló, de a STOP-szabály-1 vagy -2 alapján a PR kettős kezelésből kieső, aktuálisan nem reagáló betegeket a naïvnak minősülő HCV G1 betegekre vonatkozó PRP hármas kezelési algoritmus szerint kezeljük (vírusválaszfüggő kezelés) (lásd 3.3.1.2.).



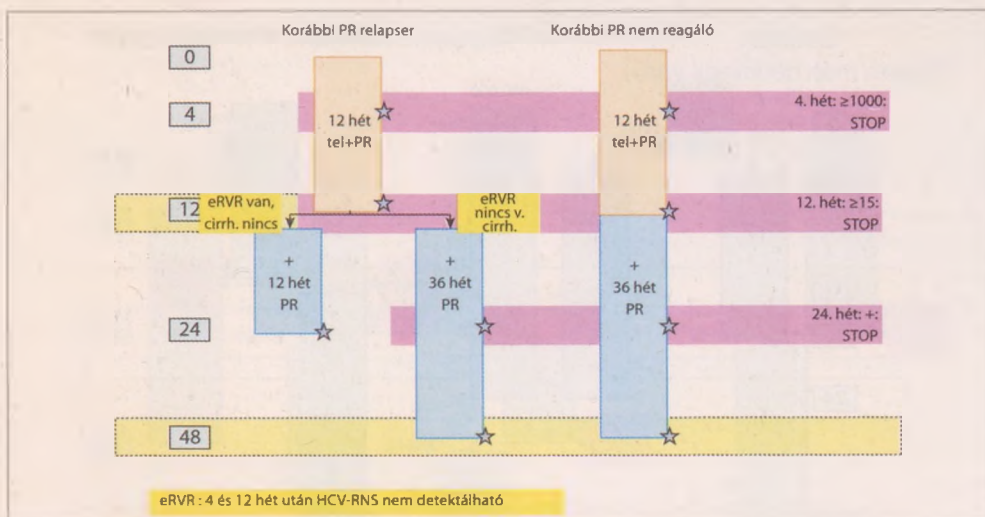
4. ábra. Korábban még nem kezelt hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött (G1) betegek telaprevirrel kiegészített kezelésének algoritmus

Jelölések: ★ jelölés: HCV PCR-vizsgálat időpontja; $\leq 400\ 000$ és $>400\ 000$: kiinduló vírustiter, IU/ml egységben; STOP: kezeléskéllítási szabály. Vírustiter követése: ... hét + : HCV-RNS az adott héten kimutatható; ... hét - : HCV-RNS az adott héten nem mutatható ki; 1 log: HCV-RNS-titer változása \log_{10} értékben kifejezve; ≥ 15 : vírustiter IU/ml-ben kifejezve. Rövidítések: PegIFN + RBV kettős kezelés (PR); cirrhosis (cirrh); telaprevir (tel); kiterjesztett rapid vírusválasz (eRVR)



5. ábra. Korábban sikertelenül kezelt hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött (G1) betegek boceprevir alapú hármas kezelésének algoritmus

Jelölések: ★ jelölés: HCV PCR-vizsgálat időpontja; STOP: kezeléskéllítási szabály. Vírustiter követése: ... hét + : HCV-RNS az adott héten kimutatható; ... hét - : HCV-RNS az adott héten nem mutatható ki; 1 log: HCV-RNS-titer változása \log_{10} értékben kifejezve; ≥ 15 és ≥ 1000 : vírustiter IU/ml-ben kifejezve. Rövidítések: PegIFN + RBV kettős kezelés (PR); cirrhosis (cirrh); boceprevir (boc)



6. ábra. Korábban sikertelenül kezelt hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött (G1) betegek telaprevir alapú hármas kezelésének algoritmus

Jelölések: ★ jelölés: HCV PCR vizsgálat időpontja; STOP: kezeléleállítási szabály. Vírustiter követése: ... hét + : HCV-RNS az adott héten kimutatható; ... hét - : HCV-RNS az adott héten nem mutatható ki; 1 log: HCV RNS titer változása \log_{10} értékben kifejezve; ≥ 15 és ≥ 1000 : vírustiter IU/ml-ben kifejezve. Rövidítések: PegIFN + RBV kettős kezelés (PR); cirrhosis (cirrh); telaprevir (tel); kiterjesztett rapid vírusválasz (eRVR).

3.3.3. Korábban sikertelenül kezelt HCV G1 betegek PRP hármas kezelése (5. és 6. ábra)

3.3.3.1. PR kettős kezelés után relabáló HCV G1 betegek PRP hármas kezelése

- A boceprevir alapú hármas kezelést a *nem reagáló* HCV G1 betegek boceprevir alapú hármas kezelésének algoritmus szerint végezzük (lásd 3.3.3.2.1.).
- A telaprevir alapú hármas kezelést a *naïvnak minősülő* betegek telaprevir alapú hármas kezelésének algoritmus szerint végezzük (lásd 3.3.1.2.2.).

3.3.3.2. Korábbi PR kettős kezelésre nem reagáló HCV G1 betegek PRP hármas kezelése

3.3.3.2.1. Korábbi PR kettős kezelésre nem reagáló HCV G1 betegek boceprevir alapú hármas kezelése

- **Ha a STOP-szabály-3 vagy -4 feltétele nem áll fenn:**
 - Minden cirrhotikus betegnél a 4 hetes PR lead-in kettős kezelés után további 44 hétig boceprevir alapú hármas kezelés végzendő. A teljes kezelési időtartam 48 hét.
 - Azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják jól a kezelést, fontolóra vehető az utolsó 12 héten a boceprevir alapú hármas kezelés helyett csak PR kettős keze-

lés alkalmazása. A teljes kezelési időtartam 48 hét.

- *Nem cirrhotikus betegeknél* a 4 hetes PR lead-in kettős kezelés után további 32 hétig folytatandó a boceprevir alapú hármas kezelés, majd további 12 hétig PR kettős kezelés végzendő. A teljes kezelési időtartam 48 hét.

3.3.3.2.2. Korábbi PR kettős kezelésre nem reagáló HCV G1 betegek telaprevir alapú hármas kezelése

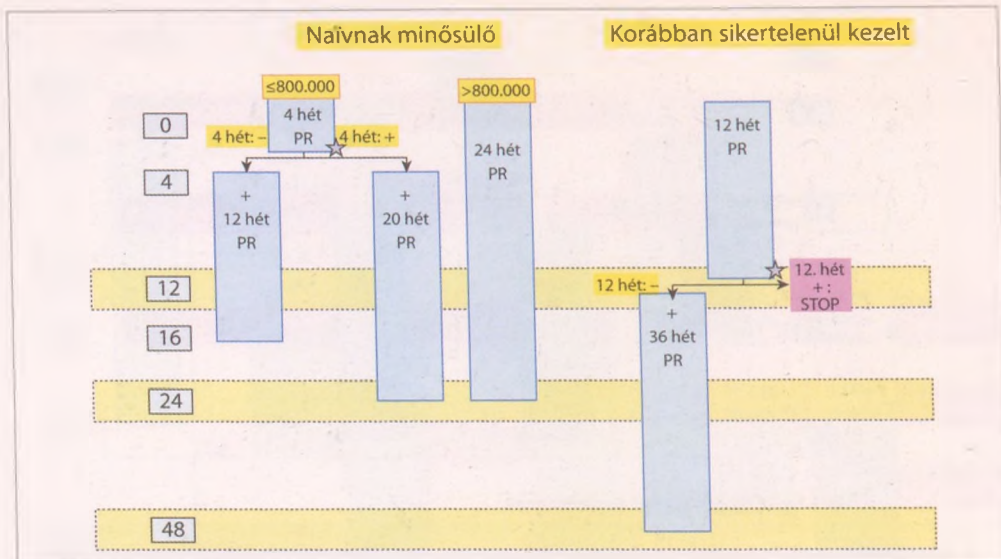
- **Ha a STOP-szabály-5, -6 vagy -7 feltétele nem áll fenn:**
 - Minden beteg az első 12 hétben telaprevir alapú hármas kezelésben részesül, amelyet további 36 héten át PR kettős kezelés követ. A teljes kezelési időtartam 48 hét.

3.4. HCV G2 VAGY HCV G3 GENOTÍPUSÚ BETEGEK KEZELÉSE (7. ábra)

- Ismert G2 vagy G3 genotípusú betegeknél PR kettős kezelés végzendő.
- A PI-kezelés a G2 vagy G3 genotípusú betegeknél hatástalan, ezért nem javasolt.

3.4.1. Naïvnak minősülő G2 vagy G3 genotípusú betegek

- HCV G2 vagy HCV G3 genotípusú *naïvnak*



7. ábra. Hepatitis C 2-es (G2) vagy 3-as (G3) genotípusával fertőzött betegek pegilált interferon + ribavirin kezelésének algoritmusja

Jelölések: ★ jelölés: HCV PCR-vizsgálat időpontja; $\leq 800\,000$ és $> 800\,000$: kiinduló vírustiter, IU/ml egységben. Vírustiter követése: ... hét + : HCV-RNS az adott héten kimutatható; ... hét - : HCV-RNS az adott héten nem mutatható ki. Rövidítések: PegIFN + RBV kettős kezelés (PR)

minősülő betegek kezelésekor a PR kettős kezelés tartama általában 24 hét (1⁺, A).

- Ha a kezelés megkezdését megelőzően végzett PCR-vizsgálat alacsony kiinduló vírustiteret igazolt (HCV-RNS $\leq 800\,000$ IU/ml) és a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem mutatható ki, a PR kettős kezelés 16 hétre lerövidíthető (2⁺, C).

3.4.2. Korábban sikertelenül kezelt HCV G2 vagy HCV G3 genotípusú betegek

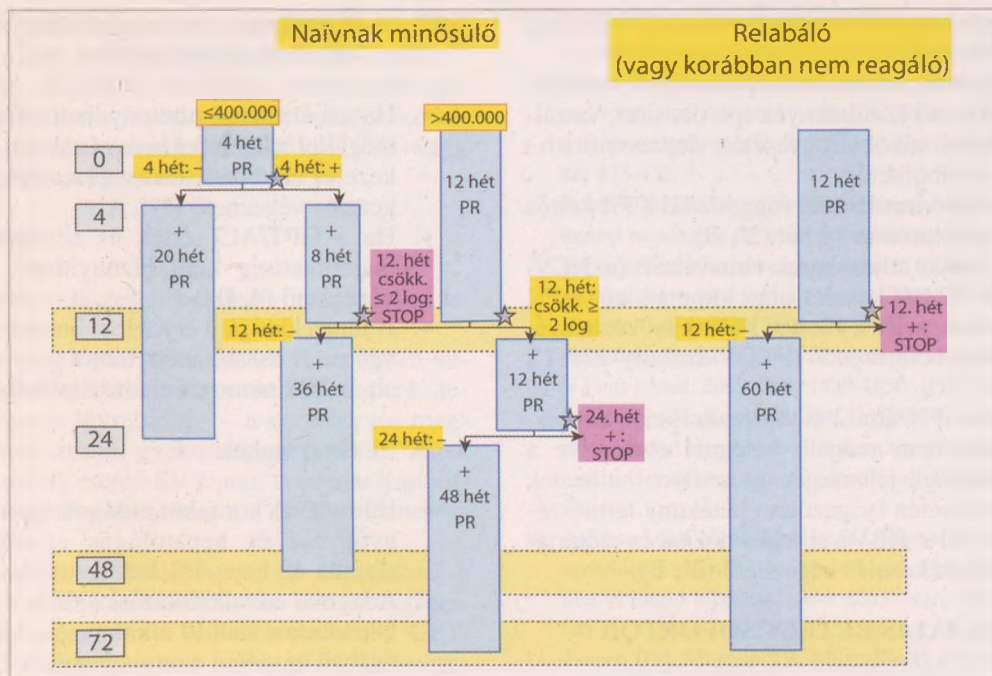
- A korábban sikertelenül kezelt G2 vagy G3 genotípusú betegeknél 48 hetes ismételt PR kettős kezelés mérlegelhető.
 - Ha nincs teljes korai vírusválasz (a HCV-RNS 12 hét kezelés után kimutatható) a PR kettős kezelés a 12. heti PCR-lelet kézhezvételekor befejezendő (STOP-szabály-8) (1⁺, B).

3.5. HCV G4 VAGY ISMERETLEN GENOTÍPUSÚ BETEGEK KEZELÉSE (8. ábra)

- Ismert G4 vagy ismeretlen genotípusú betegeknél PR kettős kezelés végzendő.
- PI-kezelés a G4 vagy ismeretlen genotípusú betegeknél nem javasolt.

3.5.1. Naïvnak minősülő G4 vagy ismeretlen genotípusú betegek

- HCV G4 vagy ismeretlen genotípusú naïvnak minősülő betegek kezelésekor a PR kettős kezelés tartama általában 48 hét (1⁺, A).
 - Alacsony kiinduló HCV-RNS-szint ($\leq 400\,000$ IU/ml) és gyors (rapid) vírusválasz esetén (RVR: a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem mutatható ki) a PR kettős kezelés 24 hét után befejezendő, rekurrencia esetén ismételt kezelés mérlegelhető (1⁺, B).
 - Minden más esetben a PR kettős kezelést az alábbiak szerint végezzük:
 - Teljes korai vírusválasz esetén (cEVR: a HCV-RNS 12 hét kezelés után nem mutatható ki) a PR kettős kezelés összesen 48 hétig folytatandó (1⁺, B).
 - Ha nincs részleges korai vírusválasz (a HCV-RNS 12 hét kezelés után nem csökken 2-log_{10} mértékben) a 12. heti PCR-lelet kézhezvételekor a kezelés befejezendő (STOP-szabály-9).
 - Részleges korai vírusválasz esetén (pEVR: a HCV-RNS 12 hét kezelés után 2-log_{10} mértékben csökken, de kimutatható) a PR kettős kezelés további 12 hétig folytatható.
 - ▶ Ha a HCV-RNS az összesen 24 hetes PR kettős kezelést követően észlelhető, a 24. heti PCR-lelet kézhezvételekor a kezelés befejezendő (STOP-szabály-10) (1⁺, B).



8. ábra. Hepatitis C 4-es (G4) vagy ismeretlen genotípusával fertőzött betegek pegilált interferon + ribavirin kezelésének algoritmus

Jelölések: ★ jelölés: HCV PCR-vizsgálat időpontja; ≤400 000 és > 400 000: kiinduló vírustiter, IU/ml egységben. Vírustiter követése: ... hét + : HCV-RNS az adott héten kimutatható; ... hét - : HCV-RNS az adott héten nem mutatható ki; 2 log: HCV-RNS-titer változása log₁₀ értékben kifejezve. Rövidítések: PegIFN + RBV kettős kezelés (PR)

- ▶ Ha a HCV-RNS az összesen 24 hetes PR kettős kezelést követően nem mutatható ki (lassú vírusválasz), a PR kettős kezelés összesen 72 hétig folytatandó.

3.5.2. Korábban sikertelenül kezelt G4 vagy ismeretlen genotípusú betegek

3.5.2.1. Relabáló G4 vagy ismeretlen genotípusú beteg újakezelése

- A korábbi legalább 12 hetes PegIFN ± RBV kezelést követően relabáló (beleértve a vírusátörést is) G4 vagy ismeretlen genotípusú betegeknek a beteg újakezelése – amennyiben a javallat továbbra is fennáll, és nincs ellenjavallat – teljes dózisú PR kettős kezeléssel végezhető.
- A kiinduló vírustitertől függetlenül a PR kettős kezelés időtartama 72 hét (2⁺, B).
 - Ha nincs teljes korai vírusválasz (a HCV-RNS 12 hét kezelés után észlelhető) a PR kettős kezelés a 12. heti PCR-lelet kézhezvételekor befejezendő (STOP-szabály-11) (1⁺, B).
- Igazoltan IFN-alfa-2 elleni neutralizáló antitestek miatt relabáló betegnél (beleértve a break through jelenséget is) az ilyen antitestek jelenlé-

te esetén is igazoltan hatékony természetes IFN ± RBV teljes dózisú és időtartamú ismételt kezelés végezhető (2⁺, B).

3.5.2.2. Nem reagáló G4 vagy ismeretlen genotípusú betegek újakezelése

- A korábbi legalább 12 hetes PR kettős kezelés során vírusmentességet el nem érő G4 vagy ismeretlen genotípusú betegek újakezelése – ha a javallat továbbra is fennáll, és nincs ellenjavallat – az ismételt kezelés sikerének esélyét növelő alábbi körülmények esetén, teljes dózisú 72 hetes PR kettős kezeléssel végezhető:
 - IL-28B CC polimorfizmus,
 - az első kezelés nem a jelenleg elfogadott séma szerint történt (pl. korábbi PegIFN monoterápia, kevésbé hatásos kezelési algoritmus, nem kellő ideig végzett kezelés) (2⁺, B);
 - az előző kezelés során a kezelés nem kellő hatékonyságát az optimálisnál alacsonyabb bevitt gyógyszerdózis (aluladagolás, dózis-csökkentés, gyógyszerkihagyás) magyarázta, és ez olyan ok következménye volt, amelynek ismétlődésére reálisan nem kell számítanunk az újabb kezelés során (pl. interkurrens betegség), vagy kivédésére, meg-

előzésére reális lehetőség van (pl. lehetőség van eritropoetin alkalmazására), vagy

- a kezelés várható hatékonyságát ismerten csökkentő körülmények (pl. obesitas, vastűlterhelés, alkoholfogyasztás, depresszió stb.) kiküszöbölhetők.
- A kiinduló vírusszinttől függetlenül a PR kettős kezelés időtartama 72 hét (**2⁺, B**).
- Ha nincs teljes korai vírusválasz (a HCV-RNS 12 hét kezelés után kimutatható) a PR kettős kezelés a 12. heti PCR-lelet kézhezvételekor befejezendő (**STOP-szabály-12**) (**1⁺, B**).
- Igazoltan IFN-alfa-2 elleni neutralizáló antitestek miatt nem reagáló betegnél (beleértve a break through jelenséget is) az ilyen antitestek jelenléte esetén is igazoltan hatékony természetes IFN-nel ± RBV-vel teljes dózisu és időtartamú ismételt kezelés végezhető (**2⁺, B**).

3.6. SPECIÁLIS BETEGCSOPORTOK

3.6.1. Vesebetegek

- PR kettős kezelés esetén a kezelési mód megválasztása a szérumkreatinin-szinttől és/vagy a kreatininclearance-től függ.
- PegIFN-alfa-2a + RBV (Copegus) kombinált kezelés – megfelelő monitorozás mellett, dóziscsökkentéssel – csökkent veseműködés esetén is végezhető.
- PegIFN-alfa-2b + RBV (Rebetol) 200 µmol/l feletti kreatinin és/vagy 50 ml/perc alatti kreatininclearance esetén *ellenjavallt*. PegIFN-alfa-2b monoterápia végezhető csökkent veseműködés esetén (15–50 ml/perc kreatininclearance) az alkalmazási előiratban rögzített dóziscsökkentéssel.
- Hemodializált betegek kombinált antivirális kezelése csak akkor indokolt, ha a beteg veseátültetésre is esélyes.
- Hemodializált betegek esetén PegIFN-alfa-2a javasolt, 135 µg/hét dózisban (**2, B**). Nagy körültekintéssel, naponta vagy másnaponta 200 mg RBV (Copegus) adható (**3, C**).
- A kezelés időtartamát a nem vesebetegekre vonatkozó szabályok határozzák meg (**2, B**).
- Kettős kombinációra nem gyógyuló HCV G1 betegek esetén hármas kombináció is alkalmazható, bár klinikai tapasztalat még ebben a betegcsoportban nem áll rendelkezésre. A boceprevir vagy a telaprevir dóziscsökkentés nélkül adható, mert nem a vesén keresztül választódnak ki (**3, C**). A PI alkalmazásának módja megegyezik a nem vesebetegeknél leírtakkal.

3.6.2. Extrahepaticus megjelenés (pl. cryoglobulinaemia)

- Ha májérintettség bizonyítható, akkor a kezelés megfelel az előzőekben leírtaknak. A PR kettős kezelés eredménytelensége esetén PRP hármas kezelés végezhető (**1⁺, A**).
- Ha a GPT/ALT érték és a szövettan alapján májérintettség nem bizonyítható, IFN-kezelés végezhető (**4, D**).
- A tünetekkel járó cryoglobulinaemia kezelése általában hosszabb időtartamot vesz igénybe, emiatt az IFN monoterápia hosszabbítható (**1*, B**).

3.6.3. Gyermekek

- Hároméves kor felett indokolt esetben gyermekgyógyász és hepatológus együttes javaslata alapján 48 hetes PR kettős kezelés javasolható. Adagolás az alkalmazási előirat szerint (**2, B**). 18 éves kor alatt PI alkalmazása tapasztalat hiányában egyelőre nem megengedett.

3.6.4. Májátültetettek

- Májátültetett betegeknél kialakuló új HCV-fertőzés (vagy rekurrencia) a kilökődés lehetőségének kizárását követően korán kezelendő. A kezelés fokozott ellenőrzés mellett történhet, lehetőség szerint az átültetést végző intézmény irányításával.
- Proteázgátlók alkalmazásával egyelőre nincsen tapasztalat, a potenciális gyógyszerkölcsonhatások miatt alkalmazásuk nem ajánlott.

3.6.5. Akut C-hepatitis

- A 8–12. héten a HCV-RNS-vizsgálat pozitivitása esetén 24 hetes PegIFN monoterápia javasolt (**2*, C**). Nem reagáló vagy relabáló betegnél PRP hármas kezelés végezhető.

3.6.6. HIV és HCV társfertőzés

- Genotípustól függetlenül 48 hetes PR kettős kezelés javasolt. Aktív retrovirális kezelés, ill. <200/µl CD4 sejt szám esetén fokozott ellenőrzés indokolt a tejsavacidosis, ill. a cytopenia lehetősége miatt (**1, A**).
- Proteázgátlók alkalmazásával egyelőre nincsen tapasztalat, az ismert gyógyszerkölcsonhatások miatt fokozott óvatosság szükséges.

3.6.7. Pozitív addiktológiai kórelőzményű betegek

- Az IFN-kezelés megkezdése előtt a meglévő pszichiátriai zavar (különös tekintettel a depresszióra és a szorongásos kórképekre) kizárása szükséges.

- Ha kábítószer használatára pozitív a kórelőzmény, akkor a kombinált vírusellenes kezelés 3 hónapos – legalább két negatív drogtesztrel igazolt – absztinencia után kezdhető meg. Az addiktológus által rendelt fenntartó suboxon- vagy methadonkezelés nem ellenjavallt.

4. GONDOZÁS

- A kezelést sikeresen befejező betegek ellenőrzése:
 - a hematológiai paraméterek és az egyéb iatrogén mellékhatások rendeződéséig (pl. autoimmun thyreoiditis) – a kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal javasolt.
 - Cirrhosis esetén SVR után is évente hasi ultrahangvizsgálat javasolt a HCC felismerése céljából.
 - A tartós vírusválaszt mutató betegeknél a HCV-RNS későbbi követése nem szükséges, relapszus gyanúja esetén (emelkedett GPT/ALT) lehet indokolt újabb HCV-RNS-vizsgálat (2⁺, B).
- Sikertelen kezelés utáni ellenőrzés:
 - 6 havonta májenzimek, vérkép és a máj szintetikus működését ellenőrző laboratóriumi vizsgálatok javasoltak,
 - A fibrosis követésére évenként transziens elasztográfia javasolható.
 - Gócos májelváltozás megjelenésének felismerésére évente hasi UH szükséges.
 - Cirrhosis esetén a HCC korai felismerésére félévente hasi ultrahang szükséges (2, C).
 - Virusszám-meghatározás csak esetleges ismételt kezelés előtt közvetlenül szükséges.

A vizsgálatok családorvosi ellátásban is végezhetőek. Hepatológiai ellenőrzés a kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal vagy családorvos kérésére szakellátást, esetleg intézeti felvételt igénylő állapotromlás (pl. dekompenzálódott májcirrhosis) vagy HCC gyanú esetén szükséges.

Irodalom

1. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA: Predictors of response of U.S. Veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology* 2007; **27**: 37-47.
2. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al: Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1207-1217. (RESPOND-2 vizsgálat)
3. Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 vs 72 weeks of peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1086-1097.
4. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al: Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; **38**: 645-652.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; **55**: 245-264.
6. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al: Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; **43**: 425-433.
7. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, et al: Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2011; **55**: 69-75.
8. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al: Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 2009; **360**: 1839-1850. (PROVE2 vizsgálat)
9. Jakobson IM, Brown Jr RS, Freilich B, et al: Peginterferon alpha-2b and weight-based or flat dose ribavirin in chronic hepatitis B patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007; **46**: 971-981.
10. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al: Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2011; **364**: 2405-2416. (ADVANCE vizsgálat)
11. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al: Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40 kD)/ribavirin therapy *Hepatology* 2006; **4**: 954-960.
12. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al: Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon alfa-2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 528-540.
13. Kuntzen T, Timm J, Berical A. et al: Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. *Hepatology*, 2008; **48**: 1769-1778.
14. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al: Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*, 2010; **376**: 705-716. (SPRINT-1 vizsgálat)
15. Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, et al: Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004; **19**: 1159-1172.
16. Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al: Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2011; **140**: 459-468.
17. McHutchison JG, Manns MP, Patel K, et al: Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; **123**: 1061-1069.
18. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al: Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1827-1838. (PROVE1 vizsgálat)
19. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al: Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; **361**: 580-593. (IDEAL vizsgálat)

20. **McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al:** Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010; **362:** 1292-1303. (PROVE3 vizsgálat)
21. **Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, et al:** Retreatment with Telaprevir Combination Therapy in Hepatitis C Patients with Well-Characterized Prior Treatment Response. *Hepatology*, 2011; **54:** 1538–1546.
22. **Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al:** Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; **364:** 1195-1206. (SPRINT-2 vizsgálat)
23. **Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al:** Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*, 2009; **136:** 1618-1628.
24. **Romano KP, Ali A, Royer WE. et al:** Drug resistance against HCV NS3/4A inhibitors is defined by the balance of substrate recognition versus inhibitor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; **107:** 20986-20991.
25. **Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH. et al:** Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: Final results of phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 2010; **52(S1):** 106A (LB-2).
26. **Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, et al:** Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin and epoetin alpha. *Hepatology* 2007; **46:** 371-379.
27. **Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, et al:** Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology*, 2010; **139:** 1602-1611.
28. **Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, et al:** Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients. *J Hepatol* 2011; **54(Suppl 1):** S194-S195. (EASL 2011, abstract 476)
29. **Sulkowski MS, Reddy R, Afdhal NH, et al:** Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naive patients who received telaprevir-based regimen in the ADVANCE and ILLUMINATE phase 3 studies. *J Hepatol* 2011; **54(Suppl 1):** S195. (EASL 2011, abstract 477)
30. **Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al:** Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients with hepatitis C infected with genotype 1 and low viremia *J Hepatol* 2006; **44:** 97-103.
31. **Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al:** Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *N Engl J Med*, 2011; **364:** 2417-2428. (REALIZE vizsgálat)
32. **Zhang BH, Yang BH, Tang ZY:** Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; **130:** 417-422.

Összeállították: *Dr. Gervain Judit, Dr. Horváth Gábor, Dr. Hunyady Béla, Dr. Makara Mihály, Dr. Pár Alajos, Dr. Szalay Ferenc, Dr. Tornai István, Dr. Telegdy László, Dr. Újhelyi Eszter.*

Érvényesség: 2012. dec. 31.-ig.

A VASHIÁNYOS ANAEMIA DIAGNÓZISA ÉS KEZELÉSE IBD-BEN

Dr. Bajor Judit

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: Gyulladásos bélbetegségben a leggyakoribb bélrendszeren kívüli komplikáció az anaemia. Az anaemia okai összetettek, leggyakoribb azonban a vashiány, amelynek létrejöttében a gastrointestinalis vérvesztés mellett fontos szerepe van az idült betegségekhez társuló anaemiának. Az IBD-s beteg gondozása során a vashiányos anaemia felismerése és kezelése igen fontos feladat, az anaemia korrekciójával a beteg életminősége javítható. A hatékony kezeléshez ismerni kell a vasanyagcsere folyamatát, a vashiányos anaemia és az aktív gyulladás együttes fennállása esetén hasznos laboratóriumi paramétereket. A szerző áttekintést ad az orális és a parenteralis vaspótlás lehetőségeiről, annak veszélyeiről, gyakorlati útmutatót nyújt a vaspótlás megtervezéséhez és a betegkövetéshez.

Kulcsszavak: gyulladásos bélbetegség, vashiány, anaemia, vaspótlás

Bajor J.: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PATIENTS WITH IBD

SUMMARY: Anemia is the most prevalent extraintestinal complication of inflammatory bowel diseases. Although the causes of anemia are multifactorial, iron deficiency is the most common, usually caused by gastrointestinal bleeding and anemia of chronic disease. Recognition and treatment of anemia is crucial during follow-up of IBD patients to improve the quality of life. In case of coexistence of iron deficiency and inflammation it is of great importance to be familiar with iron metabolism and biochemical values of the iron status for an effective treatment. The author provides an overview of oral and intravenous iron administration, as well as gives a practical guideline to plan iron therapy and patient follow-up.

Key words: inflammatory bowel disease, iron deficiency, anemia, iron therapy

Magy Belorv Arch 2012; 65: 27–33.

Gyulladásos bélbetegségben a leggyakoribb bélrendszeren kívüli komplikáció az anaemia^{18, 19, 22, 39}. Az anaemia nem pusztán laboratóriumi jelző, hanem állapot, ami speciális diagnosztikát és terápiát igényel. Az anaemia tünetei – beszűkült funkcionális kapacitás, gyengeség, fáradékonyság, szédülés, fejfájás, dyspnoe, tachycardia – rossz életminőséget, csökkent munkaképességet, gyakori hospitalizációt eredményeznek. Az IBD-s betegek életminőségével foglalkozó vizsgálatok meglepő eredményt hoztak: az anaemiás beteg életminősége az előrehaladott tumoros betegek életminőségével egyezik. Ugyanakkor – bár a kezelés során a beteg és az orvos figyelmének középpontjában is leginkább a hasmenés kontrollálása áll – az anaemia rendezése ugyanazt az életminőség-javulást eredményezi, mint a székletszám normalizálása¹⁹. A megfelelő stratégia IBD-s betegek gondozása során az anaemia aktív keresése, korai észlelése, gyors és hatékony kezelése.

Az anaemia előfordulása, okai IBD-ben

Felismerve az anaemia, mint szövődmény jelentőségét, az utóbbi években több tanulmányban is közöltek epi-

demiológiai adatokat. Egy 2010-es skandináv vizsgálatban 429 járó beteg adatait figyelembe véve megállapították, hogy anaemia előfordulására minden ötödik (19%), vashiányra minden harmadik IBD-s betegben (35%) kell számítani⁵. A szerzők megjegyzik, hogy ezek a számok nagyobbak lehetnek, ha a fekvő betegeket is figyelembe vesszük. Bergamaschi 2010-ben 263 IBD-s betegből 65%-ukban igazolt anaemiát⁷. Egy 2008-as átfogó vizsgálatban, járó betegek esetében 16%-os, hospitalizált betegenél 68%-os előfordulást találtak²⁰. 2006-ban 144, Crohn-betegekkel foglalkozó közlemény adatait összegezték: az anaemia előfordulását 6–74%-nak, a vashiányt 36–90%-nak találták. A szerzők úgy vélik, az egyre hatékonyabb terápiás lehetőségeknek köszönhetően a prevalencia csökkenőben van²⁵.

Magyar adatokat 2003-ban Lakatos és munkatársai ismertettek 873 IBD-s beteg adatait feldolgozva. Beteganyagukban a vashiányos anaemia előfordulása 35,8% (Crohn-betegek), ill. 25,9% (colitis ulcerosa) volt, krónikus anaemiát 17,7–19,9%-ban észleltek, míg a macrocytaer anaemia előfordulása csupán 3,9–4,3%-os volt²⁶.

Az anaemia kialakulásának okai IBD-ben összetettek. Szerepet játszik a B₁₂-vitamin-, ill. folsavhiány, az egyes gyógyszerek okozta myelosuppressiv hatás, a leggyakoribb ok azonban (közel 90%-ban) a vashiány^{19, 22, 39}. A vashiány szintén több okra vezethető vissza: a diétás megszorítások, étvágytalanság miatti csökkent bevitel, a felszívódási zavar (amelyet az aktív gyulladás és a kiterjedt bélreszekciók tovább rontanak), a gyomor-bél rendszeri vérzés (amely esetenként jelentős lehet) és az idült betegségekhez társuló anaemia. Ez utóbbi tényező jelentőségére a közelmúltban derült fény. Ahhoz, hogy a gyulladásos bélbeteggekben kialakuló anaemia mechanizmusát megértsük, szükséges röviden áttekinteni a vasanyagcsere folyamatát³¹.

A vasanyagcsere megváltozása IBD-ben

A szervezetben normális esetben 3,5 g vas található. Ennek legnagyobb része, 2,3 g a vörösvérsejtekben hemoglobin formában van jelen, 350 mg az izmok mioglobinjában és egyéb enzimekben található. A többi vas a májban (200 mg), a RES sejtjeiben (500 mg) és a csontvelőben (150 mg) raktározódik. Naponta 1,2 mg vas szívódik fel a bélből, és ugyanennyi távozik a szervezetből a fiziológias vasvesztés során (bőr desquamatioja, gyomor-bél rendszeri sejtleválás, vizelet, epe, menstruáció révén).

A normális étkezéssel bevitt vas nagyobb része növényi, kisebb része állati eredetű. A húskban hem formájában jelen lévő vas (Fe²⁺) felszívódása jó, biohasznosulása 20–30%. A növényi eredetű, nem hem vas Fe³⁺ formájában van jelen, felszívódása csupán 5–15%, ezt számos tényező tovább rontja. A ferri (Fe³⁺) vas felszívódását redukáló anyagok (pl. aszkorbinsav vagy a gyomorsav) a ferri-ferro átalakulás segítése révén javítják, ugyanakkor egyes növényi anyagok (pl. oxalátok, fitátok, tanninok, foszfátok), ill. gyógyszerek (pl. antacidák, cholestyramin, tetracyclin) komplexet képezve rontják azt³⁹. A savszekréció-gátlók is kedvezőtlen hatásúak, hiszen a pH emelésével megszüntetik a redukáló miliót.

A vas felszívódásának helyszíne a proximalis duodenum. A növényi eredetű nem hem és állati eredetű hem vas felszívódása némileg különböző^{39, 43}. Előbbi esetben a mucosasejt apicalis membránjában található duodenalis citokróm B (ferrireduktáz) enzim a ferriionokat ferroionná alakítja, mert a sejtmembránon a vas csak így képes átjutni. A gyomorsav redukáló hatása segíti ezt az átalakulást. A mucosasejtbe a DMT1 (divalent cation transporter 1) enzim juttatja be, mely vashiány esetén képes felülregulálódni. Ezután két lehetőség van: vagy a mucosasejtben ferritinhez kötődve raktározódik és a széklettel ürül a sejt lelekedésekor, vagy közvetlenül a basolateralis membránhoz kerül, ahol a hephaestin nevű enzim (cöruoplazminhoz hasonló oxidáz) oxidálja (Fe²⁺ → Fe³⁺), és egy transzporter fehérje, a ferroportin 1 kijuttatja a sejtől. Ezután a

vérben az ismert transzportfehérjéhez (transzferrin) kötve szállítódik.

A hem eredetű vas felszívódásnak körülményei kevésbé tisztázottak. Egy 2006-ban felfedezett ún. hem szállító protein, a HCP1 (putative apical hem transporter) segítségével jut be a mucosasejtbe, ahol egy hemoxigenáz felszabadítja a porfirinvázból. Utána már ugyanaz a mechanizmus érvényesül, mint a nem hem vas esetén.

A vasanyagcsere fő szabályozója a hepcidin nevű 25 aminosavból álló peptid hormon. Kezdetben antimikrobás peptidként írták le, és csak a juvenilis haemochromatosisban észlelt hiánya fedte fel a vasanyagcsereben játszott szerepét^{2, 8, 13, 40}.

A hepcidin fő hatása, hogy ferroportin 1-hez kötődve, tirozinfoszforiláció révén annak internalizációját és degradációját okozza. Ferroportin 1 nélkül a vas nem tud kijutni a sejtől, nő az enterocyták vastartalma, ami a Dcyt B és a DMT1 expressziójának csökkenéséhez vezet, ezáltal a vasfelszívódás gátlódik. A hepcidin ugyanakkor csökkenti a vas felszabadulását a monocytákból, macrophagokból, így a RES-sejtekben vasretenció jön létre.

Mivel a hepcidin akut fázis fehérje (expresszióját az IL-6 fokozza), nem meglepő, hogy a gyulladásos betegségekhez társuló anaemia kialakulásában kulcsszerepe van^{1, 13}. Az idült (általában fertőző, gyulladásos vagy daganatos) betegségekhez társuló anaemia valójában egy immunmediált szindróma, amely a proinflammatoricus citokinek hatása következtében alakul ki. A TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-1 direkt gátolják az erythrocyta progenitor proliferációt, gátolják az EPO-termelést, csökkentik annak biológiai aktivitását, csökkentik a vörösvérsejtek féléletidejét. Ezt a hatást egészíti ki a hepcidin által indukált vasanyagcsere-zavar (a vasfelszívódás és -transzport zavara). Ha a citokinhatás tartós, funkcionális vashiány alakul ki. Lehet, hogy a vasraktárak csordultig vannak, de a transzport blokkja miatt a szövetek, elsősorban az erythropoiesis, nem jutnak vashoz, így normo- vagy microcytaer, hyporegeneratív anaemia alakul ki.

A vashiány diagnózisa IBD-ben

Az anaemia diagnózisát – a WHO definíciója szerint – a hemoglobinkoncentráció alapján állíthatjuk fel [<12 g/dl (120 g/l) nőben, ill. <13 g/l (130 g/l) férfiban]. Ez a paraméter azonban önmagában kevés információt hordoz egy gyulladásos bélbetegségben szenvedő beteg esetén⁹. Egy ilyen betegben egyszerre áll fenn a vérvesztésből adódó valódi vashiány (akár anaemia nélkül is), a krónikus (vagy akut) gyulladás okozta anaemia, a felszívódási zavar vagy gyógyszermellékhatás (szulfaszalazin) következtében kialakult macrocytaer anaemia (folsav- és B₁₂-vitamin-hiány) vagy az azathioprin okozta közvetlen csontvelő-szuppresszió. Az IBD-s betegek anaemiájának hátterében fennálló vezető ok tisztázása céljából a szokványos laborparamé-

1. táblázat. A tisztán vashiányos, ill. a krónikus betegségekhez társuló anaemia elkülönítése

	Vashiányos anaemia	Idült betegséghez társuló anaemia	Vegyés (gyulladásos bélbetegség)
Átlagos vörösvérsejt-térfogat (MCV)	csökkent	csökkent vagy normális	csökkent vagy normális
Szérumvas	csökkent	csökkent	csökkent
Transzferrin	magas	csökkent vagy normális	csökkent
Transzferrintelítettség	csökkent	csökkent	csökkent
Ferritin	csökkent (<30 µg/l)	magas (>100 µg/l)	magas vagy normális
Szolúbilis transzferrin-receptor (s-TFR)	magas	normális vagy csökkent	normális vagy emelkedett
s-TFR/log ferritin	magas (>2)	alacsony (<1)	magas (>2)
C-reaktív protein (CRP)	normális	magas	magas

terek mellett speciális markereket is vizsgálhatunk, amelyek aktív gyulladás esetén is segítenek felderíteni a fennálló vashiányt. A tisztán vashiányos, ill. a krónikus betegségekhez társuló anaemia elkülönítésére használható paramétereket az 1. táblázat foglalja össze^{13, 39}.

A *szérumvaszint* természetesen alacsony, de ez egyaránt lehet a vérvesztés vagy a hepcidin által indukált felszívódási zavar következménye. A *ferritinszint* a vasraktárak jó indikátora [normálérték 15–100 µg/l (nő), 30–200 µg/l (férfi), 100 µg/l érték 1 g raktározott vasat jelent], 15 µg/l alatt abszolút vashiányról beszélünk. Aktív IBD-ben ez a paraméter nem használható, hiszen a ferritin akut fázis fehérje. Ilyenkor normális vagy magas a ferritinszint, ezért együtt kell értékelni a CRP-, We-értékkel (a CRP jól korrelál a hepcidinszinttel). Vashiányt tiszta vashiány esetén <30 µg/l érték jelez, >100 µg/l feletti érték aktív gyulladás esetén jellemző, 30–100 µg/l közötti érték kevert mechanizmus fennállását valószínűsíti.

A *szérumtranszferrin* „fordított” akut fázis fehérje, gyulladás során csökken az expressziója. A *transzferrinszaturáció* (a se-Fe- és se-transzferrin-koncentrációk hányadosa) a vasszállító kapacitást mutatja (a vasraktárból a csontvelőbe), értéke gyulladás esetén alacsony, mert a vasbelépés a csontvelőbe gátolt. Jó szenzitivitással, de viszonylag gyenge specificitással jelzi a vashiányos állapotot (nem ad információt a vasraktárról), de ha 16% alá csökken, mindenképpen ineffektív az erythropoeis. Értéke cirkadián változik, ezért mindig ugyanabban az időben, többször kell mérni⁴³.

A *zink-protoporfirin* akkor keletkezik, ha a vashiány miatt Zn kötődik a protoporfirin IX-hez. A Zn-protoporfirin-érték jelentős megemelkedése (> 40 µmol/mg hemoglobin) vashiányt jelez, értéke annak súlyosságát mutatja, >80 µmol/mg hemoglobin már a vashiány klinikai tüneteivel jár⁴³.

Szolúbilis transzferrinreceptor

A sejtek vasszükségletüket a transzferrinreceptorok segítségével elégítik ki. A receptor, miután transzferrint köt, speciális módon internalizálódik, majd a transzferrint a sejt belsejében felszabadítva ismét a felszínre jut. A sejt felszíni receptor a plazmába is folyamatosan bekerül. A szolúbilis transzferrinreceptorok (s-TFR) mennyisége arányos a receptorok összességével, vagyis az erythropoeis „vaséhségével”; a szöveti vashiányt mutatja, akkor is, ha a hemoglobintartalom normális. A krónikus betegségek, ill. a gyulladás aktivitása nincs hatással rá, aktív IBD-ben ezért jól használható paraméter.

Automata laborokban már elérhető a *vörösvérsejts-reticulocytahemoglobintartalom* mérése. A reticulocytahemoglobintartalom (CHr <29 pg) és a hypochrom vörösvérsejtek aránya (>5%) magas prediktív értékű a vashiány differenciáldiagnózisában. A reticulocytáéletideje 3–5 nap, így a CHr jó indikátora az aktuális vas státusnak, jól jelzi a funkcionális vashiányt. Mivel a vörösvérsejt élettartama 120 nap, a hypochrom vörösvérsejtek régóta fennálló vashiányra utalnak⁴³.

A vashiányos anaemia kezelése IBD-ben

Per os és intramuscularis vaspótlás

Mivel a vas fiziológiás módon a táplálkozással jut a szervezetbe, kézenfekvő és egyszerű lehetőségnek tűnik az orális vaspótlás alkalmazása³⁴. Az orális vaspótlás előnye, hogy olcsó, egyszerű, de – főként aktív gyulladás esetén – kevésbé hatékony. A vaskészítmények általában Fe²⁺só (szulfát vagy fumarát) vagy Fe³⁺ polimaltoz komplex, ill. hem vas polipeptid formájában állnak rendelkezésre. Az orálisan adott vas felszívódása nem mindig kielégítő, főként aktív betegség-

ben: az éhgyomorra adott vas felszívódása 18–20%, étkezéssel adva pl. a vas-szulfát felszívódása 5% alá csökken. A hem vas, ill. polimaltóz komplex előnye, hogy felszívódása pH független, az étkezés sem befolyásolja⁶. A felszívódást tovább csökkenti az aktív gyulladáshoz társuló emelkedett hepcidinszint. Az orális adagolás hátránya, hogy sokáig kell adni, hiszen a vasfelszívódás folyamata telítődni tud, a duodenumból csak maximum napi 10–20 mg képes felszívódni. Éppen ezért a nagy adagok alkalmazása kérdéses, csak a mellékhatások számának, súlyosságának növekedését eredményezi (hányinger, puffadás, hasmenés, gyomor-erőziók, enterális siderosis). A mellékhatások miatt a compliance rossz, tartós alkalmazás esetén csak 21%²⁵. A fel nem szívódott vas reaktív oxigéngyökök keletkezését generálja, toxikus és proinflammatoricus hatású, ez az IBD aktiválódását okozhatja, ill. hosszú távon a dysplasia, carcinoma előfordulását is növelheti. A fel nem szívódott vas az ún. Fenton-reakció révén növeli a bélben az oxidatív stresszt, nő a proinflammatoricus citokinek produkciója, fokozódhat a gyulladás. Az, hogy a nagy adagú orális vas rontja az IBD tüneteit, állatkísérletekben egyértelműen igazolódott^{11, 12, 35, 37}, humán klinikai vizsgálatban csak egy esetben észleltek a CDAI aktivitásban különbséget¹⁴.

Az ajánlások napi 50–100 mg vas adását tartják optimálisnak, inkább vaskomplex (36 mg vasat tartalmazó vas-glukonát), mint vassó (60 mg elemi vasat tartalmazó vas-szulfát) formájában⁴³. Orális vaspótlás esetén figyelembe kell venni, hogy a hemoglobinszint 2 hét után kezd emelkedni, 2 hónap után normalizálódik, de minimum 6 hónap kell a vasraktárak feltöltéséhez.

Nincs evidencia, hogy az intramuscularis vaspótlás hatékonyabb vagy kevésbé toxikus, mint az orális vaspótlás, ezért a rutin gyakorlatban nem terjedt el. Hátránya viszont, hogy felszívódása bizonytalan, és a beadás helyén fájdalmas siderosis alakulhat ki.

Intravénás vaspótlás

Az intravénás vaspótlás gyors, hatékony, biztonságos módja a vashiány rendezésének²⁰. Bár a legtöbb klinikai vizsgálatban az orális vaspótlás hatékonysága jól összemérhető a parenteralis alkalmazás hatékonyságával, bizonyos esetekben egyértelműen csak vénás vaspótlás alkalmazható^{21, 27, 36, 38}.

Ha a beteg az orális vaskészítményt mellékhatások miatt nem tolerálja vagy az nem hatékony (effektívnek akkor tartjuk, ha 4 hét kezelés után a hemoglobin 2 g/dl-rel emelkedik), ha a vashiány súlyos (hgb <10 g/dl), ha gyors vaspótlás szükséges (pl. műtét előtt), ha a fennálló vérvesztés a napi 20–30 ml-t eléri, ill. a betegség aktív szakaszában egyértelműen a parenteralis adagolás jön szóba⁶. Az erythropoesist stimuláló szerek egyidejű alkalmazása esetén funkcionális vashiány áll fenn, ezért mindig iv. vaspótlással együtt kell alkalmazni (a hepcidin által indukált felszívódási zavar miatt az orális adagolás nem eredményes)⁴³.

Az intravénásan adható vaskészítmények mindegyike egy vastartalmú magból (vas-oxihidroxí gél) és egy szénhidrát köpenyből áll, ami stabilizálja, kolloid formában tartja a gél, szabályozza a vasleadást. Minél stabilabb a komplex, annál lassabb a vas felszabadulása, kisebb a transzferrin-túltelítődés és vastoxicitás veszélye. Vastoxicitásról beszélünk, ha a transzferrin túltelítődik, és a plazmában megjelenő szabad vasionok oxidatív stressz előidézése révén endothelsérülést okoznak. Parenteralis vaspótlás céljára néhány régi, bevált, és néhány új, ígéretes szer áll rendelkezésre.

Vas-dextrán (Cosmofer). A legrégebben alkalmazott, egyszerű, hatékony és olcsó módja az iv. vaspótlásnak²⁴. Stabil, vízdékony Fe³⁺ komplex, ezért nagy egyszeri dózis adható. A 73 kDa tömegű LMWID (low molecular weight iron dextran) és a 165 kDa HMWID (high molecular weight iron dextran) hátránya, hogy alkalmazása során anafilaxiás reakció fordulhat elő¹⁹. Ennek valószínűsége HMWID esetén 9,7%, LMWID esetén 5,4%³⁸. Az európai ajánlás 200 mg (max. dózis 20 mg/ttkg) LMWID beadását javasolja egy dózisban (legalább) 30 perces infúzióban, előtte az anafilaxia kivédésére 25 mg teszt dózis adandó.

Vas-glukonát (Ferrlecit). Hazánkban a leggyakrabban alkalmazott iv. vaskészítmény. Nem stabil komplex, a vasfelszabadulás a komplexből nem szabályozott, a szabad vasatomok akut vastoxicitást, akut endothelsérülést okoznak. Az ún. capillary leak szindrómát hányinger, hypotonia, tachycardia, tüdőoedema, bilaterális kéz- és láboedema jellemzi¹⁹. Fontos elkülöníteni az allergiás reakciótól, hiszen kezelésében anti-oxidánsok (E-vitamin, C-vitamin, N-acetil-cisztein) adása jön szóba. A fenti szövődmény kivédésére egyszerre maximum 125 mg adása ajánlott, 100 ml-ben 1 óra alatt vagy 5–10 perc alatt, bolusban^{3, 32, 38}.

Vas-szukrom (Venofer). Világszerte a leggyakrabban alkalmazott, legbiztonságosabb, járó betegekben is jól használható, hatékony készítmény²². A legtöbbet vizsgált szer, klinikai vizsgálatokban 55–91%-os eredményességet tapasztaltak^{19, 38}. Egyszeri dózisa maximuma 300 mg (általában 200 mg, 250 ml-ben oldva, heti 1–3-szor, 1000 mg összdózisig). Teszt dózis adása szükséges, a beadott mennyiség növelésével az infúzió idejét is növelni kell (a szabad vasion átmeneti hypotoniát, tachycardiát, gastrointestinalis tüneteket okoz). A készítmény magas pH-ja, magas ozmolaritása miatt mellékhatásként phlebitis léphet fel.

Vas-karboximaltóz (Ferinject). Új intravénásan adható készítmény, stabil, makromolekuláris Fe³⁺-hidroxid, karboxi-maltóz komplex²⁸. Nem okoz vastoxicitást, a keringésből macrophagocytosis révén gyorsan eltűnik, majd a macrophagokból kiszabadulva ferritinhez kötődik, és 80%-a a csontvelőbe kerül, 20%-a pedig a májban és lépben raktározódik. Ismételt, 1000 mg heti adása sem vezet akkumulációhoz. 2008 óta több mint 3000 betegnél igazolták hatékonyságát, biztonságosságát (1000 mg vagy 15 mg/ttkg, 15 perces infúzióban, hetente egyszer)^{6, 31}. Teszt dózis adására nincs

szükség. IBD-ben két vizsgálattal is igazolták előnyét az orális vaspótlással (szignifikánsan hatékonyabb és kevesebb mellékhatás) és a vas-szukrommal szemben (hatékonyság 66% vs. 54%, mellékhatásban nincs különbség)^{28, 43}. Bár a szer ezekben a vizsgálatokban is jól tolerálhatónak bizonyult, anafilaxiát nem tapasztaltak, az FDA nem fogadta be, mert vesebetegekkel végzett vizsgálatban hypophosphataemia következtében ad-verz cardiovascularis esemény előfordulását észlelték⁶.

Ferumoxitol (Feraheme). Fe-poliglukóz, szorbitol, karboxi-metiléter komplex, előnye, hogy vénás bolusban 20 perc alatt 510 mg vas adható be. Az FDA 2009-ben fogadta be krónikus vesebetegek kezelésére. Az eddigi adatok alapján biztonságos szernek tűnik, de Európában még nem használják, további biztonságossági adatokra várva. Nincsenek adatok IBD-s betegek-nél történő alkalmazásról, ebben a betegcsoportban hátránya, hogy a RES-be kerülve szuper-paramagnetikus képessége miatt 3 hónapig megváltoztatja az MR képalkotást⁴.

Vas-izomaltózid (Monofer). Új, jól tolerálható, biztonságos és effektív vénás készítmény. Európában krónikus vesebetegekben vaspótlásra 2009 óta használják. A vas erősen kötődik a komplexben, felszabadulása lassú, kontrollált. A minimális vastoxicitás veszélye miatt nagy dózisu vas gyorsan beadható, tesztdózisra sincs szükség^{3, 42}.

Fenntartások a parenteralis vaspótlással kapcsolatban

A parenteralis vaspótlás biztonságosságával kapcsolatban időről időre kételyek merülnek fel^{5, 32}. A mellékhatások közül a legrettegettebb az anafilaxia, ami akár letális is lehet, de az új, biztonságosabb szerek alkalmazásával ennek veszélye minimális. A vaspótlás vitathatatlanul hatással van az immunrendszerre, hiszen vasra szükség van az immunsejtek működéséhez (enzimek alkotórésze, toxikus hidroxilgyökök képzése, killer funkció), de a RES-sejtekben felhalmozódó vas már károsító (prooxidáns) hatású. Örök félelem övezi az akut infekciók idején történő vaspótlást, hiszen a vas nutritív tényező a mikrobák számára, fontos az energianyerésükhöz, szaporodásukhoz. Ez képezi „ideológiai alapját” a hepcidin hatásának: akut gyulladás esetén a szervezet a hepcidin révén „tünteti el” a vasat a kórokozók elől. Állatkísérletekben ugyan igazolták vaspótlás mellett a sepsis exacerbációját, de emberben ilyet nem tapasztaltak³. Ugyancsak jól ismert káros következmény, hogy a vastúltöltés májsejtkárosodáshoz, májcirrhosishoz, így végső soron akár hepatocellularis carcinoma kialakulásához is vezethet³². Az intravénás vaspótlás legtöbbet vizsgált kérdése, vajon a vastoxicitás okozta oxidatív stressz jár-e klinikai következményekkel (pl. felgyorsul-e az atherosclerosis folyamata). Nincsenek prospektív adatok az iv. vaspótlás hosszú távú biztonságosságával kapcsolatban, adatok főként dializált vesebetegekről állnak rendelkezésre. Egy vizs-

gálatban a vas-glukonát esetében észleltek fokozott lipidperoxidációt, míg másokban lassú iv. adás során nem találták nagyobbak az oxidatív stresszt, amely – úgy gondolják – E-vitamin, ill. N-acetil-cisztein adásával kivédhető^{10, 16, 29, 33}.

Eritropoetin

A krónikus betegségekhez társuló anaemia kezelésében fontos szerep jut az erythropoesist stimuláló szereknek³⁰. Alkalmazásukra a vénás vaspótlás eredménytelensége esetén kerül sor. Mindig parenteralis vaspótlással együtt kell adni, hiszen az erythroid progenitorok proliferációjának fokozódásával funkcionális vashiány alakul ki. A rekombináns technológiával előállított eritropoetinek alkalmazása krónikus vesebetegek kezelésében bizonyított, A szintű evidencia¹³. IBD-s betegek kezelésére Gasche és munkatársai 1997-ben 40 betegben epoetint, Koutrubakis 2006-ban 20 betegben darbapoetint alkalmazott kiváló eredménnyel^{17, 23}.

Transzfúzió

A transzfúzió nem alkalmas a vashiányos anaemia rendezésére, drága, veszélyes „gyógyszer”. Adását lehetőség szerint kerülni kell, csak súlyos szöveti hypoxia jeleinek észlelésekor alkalmazandó. Az Amerikai Aneszteziológiai Társaság 2006-os ajánlása szerint minden transzfúzió ellenjavallt, ami nem abszolút indikált. Az ajánlás szerint 6 g/dl hemoglobinérték alatt áll fenn abszolút indikáció, 10 g/dl hemoglobinkoncentráció fölött biztosan nincs rá szükség¹⁵. Tervezett műtét előtt autológ transzfúzió adása jön szóba.

Következtetések

Az IBD-s beteg gondozása során a vashiány és az anaemia felismerése és kezelése igen fontos feladat. Időben elkezdett terápiával a beteg életminősége érdemben javítható. Az aktív betegség kezelése már önmagában javítja a vashiányt. Sajnos, az IBD-s betegek kezelése során jól bevált immunuszuppresszív szerek (szteroidok, azathioprin) csökkentik ugyan a gyulladást, de az erythropoesist is gátolják, így az anaemia szempontjából kedvezőtlen hatásúak. A TNF- α -gátlók ugyanakkor a proinflammatoricus válasz gátlása révén megszüntetik a hepcidin által indukált felszívódási zavart és a citokinek okozta csontvelő-depressziót⁴¹. Egy 2010-es vizsgálatban kimutatták, hogy az infliximabterápia több támadásponton is képes serkenteni az erythropoesist⁷.

Az anaemia kezelésének fontosságát felismerve, IBD-vel foglalkozó szakemberek Gasche vezetésével 2007-ben közzölték az első guideline-t, mely valódi gyakorlati útmutatót ad¹⁸. Az anaemia felismeréséhez a hematológiai paraméterek (hemoglobin, ferritin, transzferrinszaturáció, CRP) rendszeres ellenőrzése szükséges, aktív betegség esetén 3, remisszióban lévő

beteg esetén 6–12 havonta. Aktív gyulladás esetén jó marker a vashiány észlelésére az sTfR. A B₁₂-vitamin-, folsavszint mérése rutinszerűen nem, de macrocytosis észlelésekor, ill. évente egyszer ajánlott.

A diagnosztizált vashiányos anaemiát vaspótlással kezelni kell (A szintű evidencia), de nemcsak a hemoglobint kell rendezni (cél a hemoglobintérték > 2 g/dl-rel való emelése, ill. normalizálása 4 hét alatt), hanem a vasraktárakat is fel kell tölteni (transzferrinszaturáció >30%). Orális vaspótlás csak remisszióban adható. Aktív IBD-s betegnél intravenás vaspótlás javított: hatékonyabb, gyorsabb, jobban tolerálható, javítja az életminőséget (A szintű evidencia). Az intravenás vaspótlás történhet egy adagban vagy több részletben. Kezdeti nagy dózis alkalmazásával gyorsabb eredmény érhető el. A kumulatív dózis kiszámítása az ún. Ganzoni-formulával lehetséges: vashiány (mg) = testsúly (kg) × [céphemoglobin (g/l) – aktuális hemoglobin (g/l)] × 0,24 + raktározott vas (500 mg)³². Hatékonyak tekintjük a vaspótlást, ha 4 hét múlva a hemoglobinszint legalább 2 g/dl-rel emelkedett (tünetekkel rendelkező betegnél 2 hét múlva). Ha a vaspótlás eredményes (4 hét múlva a hemoglobintérték 10 g/dl alatt marad), az erythropoesist stimuláló szerek alkalmazása javasolt, mindig intravenás vaspótlással együtt. A transzferrinszaturáció 50%, ill. a ferritinszint 800 µg/l fölé emelését a vas toxikus hatása miatt kerülni kell (RES-ben akkumulálódik, a granulocytafunkció zavarát okozza). Ennek megelőzésére 3 havonta ellenőrzés javasolt, a 400 µg/l ferritinszint elérése esetén le kell állítani a vaspótlást. Sajnos még a sikeres vaspótlás után is a betegek felében az anaemia visszatér. Ez átlagosan kb. 10 hónap elteltével következik be. A rendszeres ellenőrzés segít az időben történő felismerésben, így IBD-s betegekben ez a gyakori szövödmény orvosolható, a beteg életminősége a vaspótlással érdemben javítható^{18, 19, 39}.

Irodalom

1. Arnold J, Sangwaiya A, Bhatkal B, Geoghean F, Busbridge M: Hepcidin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homeostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; **21**: 425-429.
2. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I: Hepcidin – central role of iron metabolism. *Eur J Haematol* 2006; **78**: 1-10.
3. Auerbach M, Ballard H: Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology* 2010; **2010**: 338-347.
4. Auerbach M: Ferumoxytol as a new, safer, easier-to-administer intravenous iron: yes or no? *Am J Kidney Dis* 2008; **52**: 826-829.
5. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moun B, Hjortswang H, Dahlerup JF: The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD patients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol* 2011; **46**: 304-309.
6. Bayraktar UD, Bayraktar S: Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 2720-2725.
7. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E, Cassinotti A, Cazzola P, Markopoulou K, Massari A, Rosti V, Porro GB, Corazza GR: Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor- α treatment. *Haematologica* 2010; **95**: 199-205.
8. Bergamaschi G, Villani L: Serum hepcidin: a novel diagnostic tool in disorders of iron metabolism. *Haematologica* 2009; **94**: 1631-1633.
9. Bermejo F, Garcia-Lopez S: A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009; **15**: 4638-4643.
10. Bishu K, Agarwal R: Acute injury with intravenous iron and concerns regarding long-term safety. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: S19-S23.
11. Carrier J, Aghdassi E, Cullen J, Allard JP: Iron supplementation increases disease activity and vitamin E ameliorates the effect in rats with dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Nutr* 2002; **132**: 3146-3150.
12. Carrier J, Aghdassi E, Platt I, Cullen J, Allard JP: Effect of iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; **15**: 1989-1999.
13. Egyed M: Az idült betegségekhez társuló anaemiák okai és kezelési lehetőségei. *LAM* 2009; **19**: 177-182.
14. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, Berge RK, Hausken T: Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; **40**: 1058-1065.
15. Garcia-Erce JA, Gomollón F, Munoz M: Blood transfusion for the treatment of acute anemia in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; **15**: 4686-4694.
16. Garcia-Fernandez N, Echeverria A, Sanchez-Ibarrola A, Páramo JA, Coma-Canella I: Randomized clinical trial on acute effects of iv. iron sucrose during hemodialysis. *Nephrology* 2010; **15**: 178-183.
17. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, Gangl A, Lochs H: Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 782-787.
18. Gasche C, Berstad AB, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollón F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G: Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13**: 1545-1553.
19. Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G: Iron, anemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; **53**: 1190-1197.
20. Gisbert JP, Gomollón F: Common misconception in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 1299-1307.
21. Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Pérez-Calle JL, Rodriguez M, Algaba A, Mancenido N, de la Morena F, Carneros JA, McNicholl AG, González-Lama Y, Maté J: Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis* 2009; **15**: 1485-1491.
22. Gomollón F, Gisbert JP: Anemia and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; **15**: 4659-4665.
23. Koutroubakis I, Karminis K, Makreas S, Xidakis C, Ninir-

- ki M, Kouroumalis EA:** Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anemia: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; **18:** 421-425.
24. **Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Karakoidas C, Mantzaris GJ, Kouroumalis EA:** Safety and efficacy of total-dose infusion of low molecular weight iron dextran for iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010; **55:** 2327-2331.
25. **Kulnigg S, Gasche C:** Systematic review: managing anemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **24:** 1507-1523.
26. **Lakatos L, Pandur T, Dávid Gy, Balogh Z, Küronya P, Tollas A, Lakatos PL:** A gyulladáso bélbetegségek extraintestinális tüneteinek Veszprém megyében 25 éves betegkövetés alapján. *Orv Hetil* 2003; **144:** 1965-1975.
27. **Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Grannö C, Ung KA, Hjortswang H, Lindgren A, Unge P:** Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anemia and restoring iron stores in IBD patients: a randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 2009; **44:** 838-845.
28. **Lyseng-Williamson KA, Keating GM:** Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anemia. *Drugs* 2009; **69:** 739-756.
29. **Malindretos P, Sarafidis PA, Rudenco I, Raptis V, Makedou A, Grekas DR:** Slow intravenous iron administration does not aggravate oxidative stress and inflammatory biomarkers during hemodialysis: a comparative study between iron succrose and iron dextrane. *Am J Nephrol* 2007; **27:** 572-579.
30. **Moreno López R, Sicilia Aladrén B, Gomollón García F:** Use of agents stimulating erythropoiesis in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009; **15:** 4675-4685.
31. **Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA:** An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009; **15:** 4617-4626.
32. **Munoz M, Gómez-Ramírez S, Garcia-Erce JA:** Intravenous iron in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; **15:** 4666-4674.
33. **Pai AB, Boyd AV, McQuade CR, Harford A, Norenberg JP, Zager PG:** Comparison of oxidative stress markers after intravenous administration of iron dextran, sodium ferric gluconate, and iron sucrose in patients undergoing hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2007; **27:** 343-350.
34. **Pasricha SRS, Flecknoe-Brown C, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, Roger SD, Savoia HF, Tampi R, Thomson AR, Wood EM, Robinson KL:** Diagnosis and management of iron deficiency anemia: a clinical update. *MJA* 2010; **193:** 525-531.
35. **Reifen R, Matas Z, Zeidel L, Berkovitch Z, Bujanover Y:** Iron supplementation may aggravate inflammatory status of colitis in a rat model. *Dig Dis Sci* 2000; **45:** 394-397.
36. **Schröder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Reinshagen M, Schreiber S, Junge U, Schrott M, Stein J:** Intravenous iron succrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease – a randomized, controlled, open-label multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2005; **100:** 2503-2509.
37. **Seril DN, Liao J, Ho KL, Warsi A, Yang CS, Yang GY:** Dietary iron supplementation enhances DDS-induced colitis and associated colorectal carcinoma development in mice. *Dig Dis Sci* 2002; **47:** 1266-1278.
38. **Silverstein SB, Rodgers GM:** Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004; **76:** 74-78.
39. **Stein J, Hartmann F, Dignass AU:** Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat. Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; **7:** 599-610.
40. **Young B, Zaritsky J:** Hepcidin for clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4:** 1384-1387.
41. **Weiss G, Gasche C:** Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica* 2010; **95:** 175-178.
42. **Wikström B, Bhandari S, Barany P, Kalra PA, Ladefoged S, Wilske J, Thomsen LL:** Iron isomaltosid 1000: a new intravenous iron for treating iron deficiency in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2011; jan. 14. Epub.
43. **Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD:** Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci* 2010; **55:** 548-559.

Levelezési cím: Dr. Bajor Judit
 Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 7624 Pécs, Ifjúság u.13.
 E-mail: bajor.judit@freemail.hu

EOSINOPHIL OESOPHAGITIS

Dr. Székely Hajnal, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: Az eosinophil oesophagitis (EE) klinikopatológiai entitás, feltételezések szerint atópiás betegség, amelynek kialakulásában a légúti és ételallergénekkal szembeni azonnali és késői típusú túlérzékenységi reakciónak egyaránt szerepe van. A patogenezisében elsődleges jelentősége a nyelőcső nyálkahártyáját beszűrő allergéniciált, Th2-függő, IL-5-mediált eosinophil infiltrációnak van. Patológiai szempontból a kórkép kevert, döntően eosinophil sejtes beszűrődéssel jellemezhető krónikus gyulladással járó folyamat, amely nem reagál a savcsökkentő kezelésre. A betegség prevalenciája pontosan nem ismert, az incidenciája évente növekszik. Férfi túlsúly és allergiás betegségek társulása jellemzi. Felnőttekben a betegség gyanúját a nyelésnehezítettség, a szilárd étel elakadása és a mellkasi fájdalom kelthetik. Endoszkópos vizsgálattal számos elváltozást észlelhetünk, ezek egyike sem patognomonikus. A kórisméhez a nyelőcső biopsziás mintáinak szövettani elemzése is szükséges; a legfontosabb jellemzők a hámrétegen belül >15 eosinophil sejt látóterenkénti jelenléte, az eosinophil sejtek felszíni elhelyezkedése, ehhez gyakran társuló felületi hámlás, az eosinophil microabscessusok. Kezelési lehetőségek közül nem farmakológiai (eliminációs vagy elemi diéta) és gyógyszeres terápia (helyi vagy szisztémás kortikoszteroidok, leukotriénantagonista montelukast vagy újabban az IL-5 elleni monoklonális antitest (mepolizumab) állnak rendelkezésre. A hosszasan fennálló gyulladás következményeként kialakuló szűkületek óvatos, több lépésben, endoszkópos tágitással mérsékelhetőek.

Kulcsszavak: eosinophil, IL-5, eotaxin, dysphagia, ételakadás, kortikoszteroidok, endoszkópos tágitás

Székely H., Tulassay Zs.: EOSINOPHIL ESOPHAGITIS

SUMMARY: Eosinophil esophagitis (EE) is defined as a clinicopathological entity; it is assumed to be an atopic disorder, with the involvement of the immediate and late hypersensitivity reaction against aero- and food allergens. The pathogenesis is unknown, but a growing body of evidence has established that this condition involves allergen-initiated, Th2-dependent, IL-5 mediated infiltration of eosinophils into the oesophageal mucosa. Pathologically is characterized by chronic inflammation induced mainly by eosinophil infiltration, which persists despite prolonged treatment with proton pump inhibitors. The prevalence of the disease is not precisely known, the incidence is growing. It is characterized by male predominance and the association of other allergic disorders. Dysphagia, solid food impaction and chest pain may raise the suspicion of the disease in adults. The endoscopic appearance is variable, but none of the macroscopic alterations is pathognomonic for the disease. The histological examination of the esophageal mucosal biopsies is necessary for the diagnosis. Major pathologic features include peak eosinophil counts usually greater than 15 per high power field within the squamous epithelium, surface layering of eosinophils often associated with surface sloughing of necrotic squamous cells, eosinophilic microabscesses. Treatment options may be non-pharmacological (elimination or elementary diet) and medical (local or systemic corticosteroids, the leukotrien antagonist montelukast or mepolizumab, the monoclonal antibody against IL-5). The oesophageal strictures – that are the consequence of longstanding inflammation – may be managed by cautious and repeated endoscopic dilations.

Key words: eosinophil, IL-5, eotaxin, dysphagia, food impaction, corticosteroids, endoscopic dilation

Magy Belorv Arch 2012; 65: 34–44.

A nyelőcső nem reflux eredetű gyulladással járó kórképei közül a legnagyobb érdeklődést az irodalomban az eosinophil oesophagitis (EE) kóreredete, endoszkópos megjelenése, kórlefordulása és kezelése kelti. Az EE a nyelőcső elsődleges klinikopatológiai eltérése; krónikus, immun/allergénmediált nyelőcsőbetegség, amelyet klinikailag a nyelőcső működészavarának tünetei, szövettanilag döntően eosinophil sejtes gyulladással járó beszűrődés jellemez.

Epidemiológia

Viszonylag új kórképről van szó, 1993 előtt csak két esetet közöltek. Világszerte előfordulhat. Az utóbbi években drámaian nőtt a felismert EE esetek száma felnőttekben és gyerekekben egyaránt. A látszólagos incidencianövekedés elsősorban a kórkép jobb felismerésével függ össze. Újabb adatok szerint az inciden-

cia 1,88–6/100 000¹⁴, a prevalencia 50–400/100 000. Mivel nem jár fokozott halálozással, azonos incidencia mellett a prevalencia növekedni fog⁷.

A prevalencia földrajzi variációját pontosan magyarázó adat nincs. Nem ismert, hogy a betegség előfordulása összefügg-e etnikai vagy faji jellemzőkkel. A szocioökonómikus tényezők szerepét és a szezonális megjelenést nem vizsgálták rendszerezetten; egyes adatok szerint szezonális variáció mutatható ki – a tünetek gyakrabban jelentkeznek késő nyáron és ősszel, ugyanekkor a nyelőcső proximális szakaszán kifejezettebb az eosinophil beszűrődés mértéke is. Ezen adatok az allergének szerepét támasztják alá.

A kórkép férfiakban gyakoribb, mint nőkben; a felnőtt esetek 70%-át fiatal férfiakban közték. A férfi túlsúly oka nem ismert. Bármely életkorban jelentkezhet; az incidencia első csúcsa korai gyerekkorban (7–10 év között), a második 20–40 év között van. A kórisme felállításakor az átlagos életkor a harmincas életek elejére tehető. Családi halmozódásról is vannak adatok, de nem ismert, hogy elsősorban genetikai fogékonyságról vagy hasonló környezeti hatásokról (pl. allergén, fertőzés) van-e szó.

A betegek többsége (kb. 75%) atópiás. Gyakori az asthma bronchiale és allergiás rhinitis (50%), atópiás dermatitis (20%), különböző étel- és gyógyszerallergia társulása.

Szokásos savgátló kezelésre refrakter refluxbetegségben szenvedők körében az EE prevalenciáját 4%-nak találták. Az EE-s betegek lényegesen fiatalabbak, gyakoribb panasz a dysphagia, az atópia társulása, koncentrikus nyelőcsőgyűrűk és -szűkületek észlelése endoszkópia során, manometriával kimutatható ineffektív nyelőcső-perisztaltika, valamint jellemző a protonpumpagátló kezelés hatástalansága¹⁰.

Az eosinophil sejtek és szerepük a kórereditben

Az eosinophil granulocyták a csontvelői őssejtekből származnak; a sejtek differenciálódását, érését, vándorlását és effektorműködését számos citokin, kemokin, növekedési faktor és kemoattraktáns segíti, szabályozza. Az eosinophil granulocyták az érés folyamata alatt (8 nap) a csontvelőben maradnak, ezt követően rövid időre (8–12 óra) a perifériás keringésbe, majd a specifikus szövetekbe jutnak. A csontvelőben interleukin- (IL-) 1, IL-3 és granulocytamacrophag kolóniastimuláló faktor (GM-CSF) jelenlétében a primitív őssejtek eosinophil prekursor myeloblastokká alakulnak. Az eosinophil granulocyták végső differenciációjára IL-5-függő folyamat. Az IL-5 az eosinophil sejtek csontvelőből való felszabadulását is segíti. Fiziológián az érett eosinophil sejteknek csak kis aránya kering a perifériás vérben, alapvetően szövetekben tartózkodnak, legnagyobb affinitásuk azon hámfelszínre van, amelyek a külső környezettel kapcsolatba kerülnek (pl. bőr, tüdő, emésztőrendszer). A sejtek diapedesis révén az erekből kilépve a célszövetekbe jutnak – ez

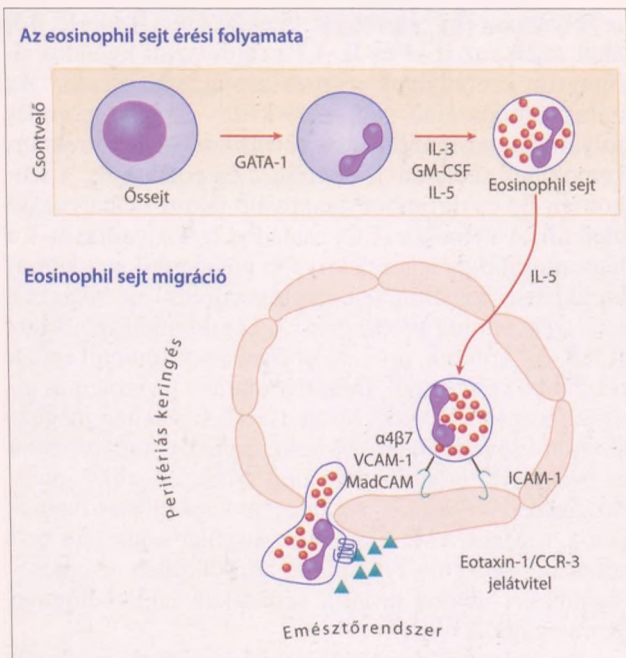
a folyamat Th2 citokinek ellenőrzése (IL-4, IL-13) alatt zajlik; az IL-4 és IL-13 a sejt felszíni ligandok β -integrin családjának expresszióját váltják ki. Az emésztőrendszerbe való közlekedés és felszaporodás folyamata eosinophil sejt specifikus kemoattraktáns kemokinek (eotaxin-1, eotaxin-2 és eotaxin-3), a leukotrién B4 és thrombocytaktiváló faktor szabályozása alatt áll. A kemokin (CC) családba tartozó eotaxin-1 a legfontosabb és legszelektivebb eosinophil sejt kemoattraktáns; konstitutívan expresszálódik az emésztőrendszeri lamina propriában. A kemokinjelfogó-3-hoz (CCR-3)- kötődik, ami elsősorban az eosinophil sejtek felszínén expresszált transzmembrán, G-protein-kapcsolt receptor. Az emésztőrendszerben a sejtek meghatározott szöveti raktárakba való szelektív irányításában az eosinophil granulocyták által kifejezett $\alpha 4\beta 7$ integrin szerepe is jelentős. Az integrin a specifikus ligandjához, a MadCAM1 (mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1) kötődik, ami döntően az emésztőrendszeri lamina propria vénácskák endotheliumán expresszálódik^{5, 11}.

Az eosinophil sejtek differenciációjának, érésének és emésztőrendszeri vándorlásának folyamata az 1. ábrán látható.

Az eosinophil sejtek az emésztőrendszerben fiziológián kis számban fordulnak elő, és eloszlásuk nem homogén: koncentrációjuk a coecumban és az appendix régióban a legnagyobb. Az emésztőrendszeri lamina propriában a parazitafertőzés elleni védekezést biztosítják, valamint az allergiás válasz mediátorai. Az emésztőrendszer eosinophil sejtjei nem okoznak gyulladásos reakciót vagy szövetkárosodást. Kiváltó tényező hatására azonban ezek a sejtek aktiválódnak, degranulálódnak, számos citotoxikus anyagot szabadítva fel, amelyek védenek a szervezetet károsító ágensek, organizmusok ellen, ugyanakkor helyi szövetkárosodást vagy működészavart is okozhatnak.

Érdekes, hogy fiziológián az emésztőrendszeri traktusban csak a nyelőcsőben nem fordulnak elő eosinophil sejtek; jelenlétük a nyelőcsőben minden esetben körjelző (a szöveti eosinophilia akut gyulladás következménye is lehet, nem feltétlenül jelez specifikus betegséget).

Az eosinophil granulocyták számos serkentő hatásra (nem specifikus szövetkárosodás, allergének, fertőzés) aktiválódhatnak. A sejtek toborzása és aktivációja a gyulladás helyszínén IL-5, IL-13, IL-4 és tumornekrózis faktor (TNF- α) révén megy végbe. Az aktiváció degranulációt, ezáltal fokozott citokin-, kemokin-, lipidmediátor- és citotoxikus anyag szekréciót, valamint IgE-termelést eredményez. Az eosinophil sejtek előreformált granulumai négy alapvető kationos proteint tartalmaznak: az eosinophil peroxidáz (EPO), eosinophil kationos protein (ECP), eosinophil granulocyt eredetű neurotoxin (EDN) és a fő bázikus protein (MBP) citotoxikusak. Az ECP és az EDN ribonukleáz aktivitással is rendelkeznek. Az MBP fokozza a simaizom-reaktivitást és -aktivitást, a mastocyták és ba-

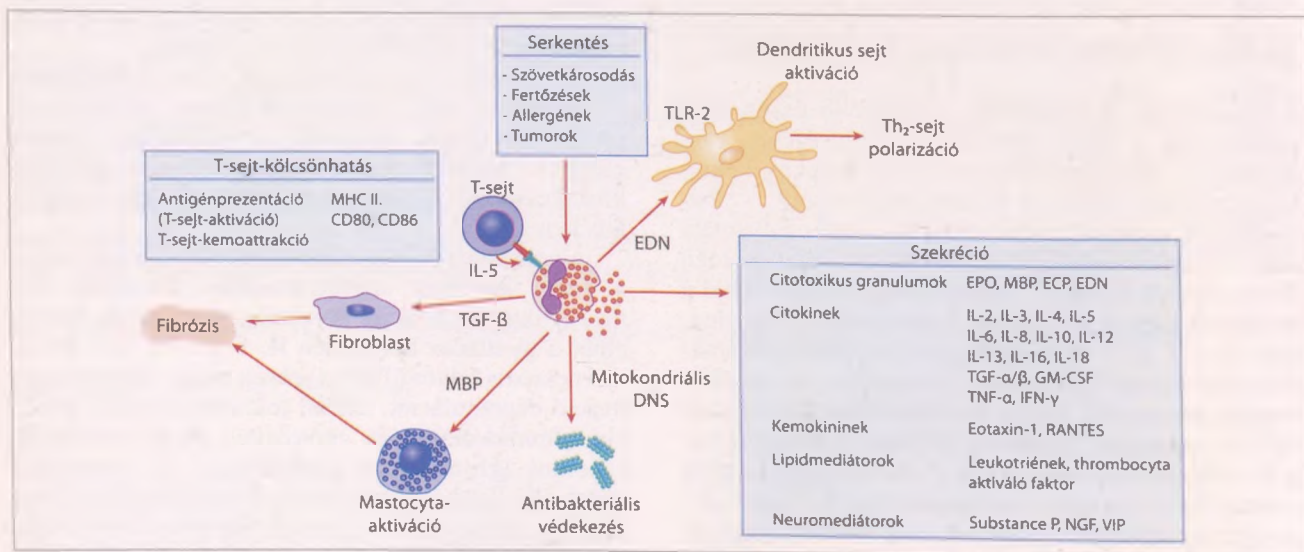


1. ábra. Az eosinophil sejtek differenciációja, érése és emésztőrendszeri vándorlása

GATA-1: transzkripció faktor; IL: interleukin; GM-CSF: granulocita-macrophag kolóniasztimuláló faktor; CCR: kemokinreceptor; MadCAM1: mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1; $\alpha 4\beta 7$: integrin; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1; ICAM-1: intercellular cell adhesion molecule-1

sophil sejtek degranulációját eredményezheti. Az eosinophil granulocyták nagy mennyiségű leukotrién (LT)

C4-et termelnek, amely LTD4 és LTE4 formába metabolizálódik – ezek hatékony simaizom-összehúzó hatásúak. Számos citokint is termelnek – IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, TGF- β , TNF- α . Szerteágazó hatásaik alapján vélhető, hogy az eosinophil granulocyták nemcsak effektorsejtek, hanem az immunválasz szabályozásában is szerepelnek. Az emésztőrendszeri naív immunrendszer feladata a barrier fenntartása a lumenális bakteriális flórával szemben; az eosinophil sejtek is szerepelnek a homeosztázis biztosításában: a veleszületett immunitás fontos effektorsejtjei, amelyek elsősorban a paraziták elleni védekezésben szerepelnek. Emellett Gram-negatív bakteriális expozíciót követően baktericid hatású toxikus mediátorokat szabadítanak fel. Fiziológiás szerepük függ az egyéb immunsejtekkel való kölcsönhatástól is. A gyulladás helyszínén a Th sejtek eosinophil sejt aktiváló citokint (IL-5) szekretálnak, ami a sejtek helyi túlélését és degranulációját eredményezi. Az eosinophil granulocyták a T-sejteknek antigént prezentálhatnak, MHC II és kostimulátoros molekulákat expresszálva, valamint serkentetik/modulálhatják a T-sejtek működését. A granulofehérjék és más mediátorok aktiválják a mastocytákat – ez triptáz, hisztamin és prosztaglandin D2 felszabadulással jár. Adhéziós molekulák révén idegsejtekhez is kötődhetnek, befolyásolva ezáltal a neurotransmitter-aktivitást. Az emésztőrendszeri hámkárosodás/nekrózis az eosinophil granulocyta toborzás és citokintermelés tekintetében erős inger; a szekretált TGF- β és fibroblast növekedési faktorok jelentős szöveti helyreállító hatásúak. Vélhetően az ingertől függően az eosinophil sejtek a hámsejt károsítása vagy helyreállítása irányába is ösztönözve lehetnek^{5, 10, 11}. Hatásaikat a 2. ábra összegzi.



2. ábra. Az eosinophil sejtek hatásai

MHC II: major histocompatibility complex II; TLR-2: toll-like receptor-2. EPO: eosinophilperoxidáz; MBP: fő bázikus protein; ECP: eosinophil kationos protein; EDN: eosinophil eredetű neurotoxin; IL: interleukin; TGF: szöveti növekedési faktor; GM-CSF: granulocita-macrophag kolóniasztimuláló faktor; TNF: tumornekrózis faktor; IFN: interferon; NGF: idegi növekedési faktor; VIP: vazóaktív intestinalis peptid

Kóreredet

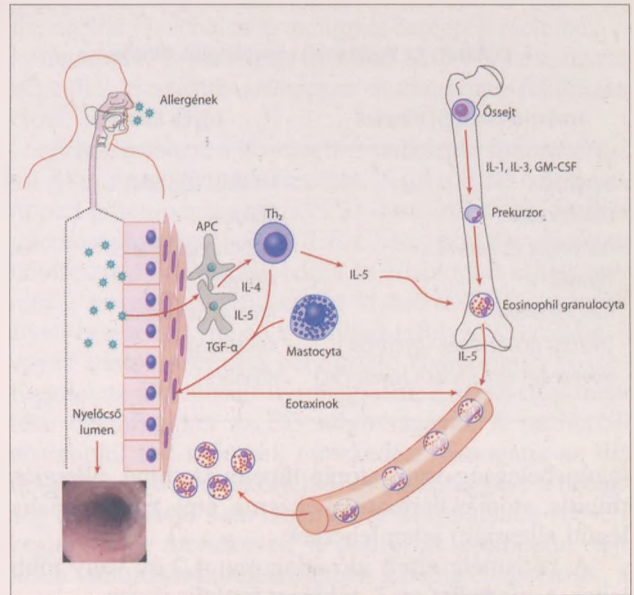
A betegség kóreredete vitatott; allergén hatásra (étel- és légúti allergén) adott immunmediált válasznak tekinthető. Az antigénbemutató sejtek (APC) feldolgozzák majd bemutatják a Th2 sejteknek az antigéneket. Az aktivált Th2 sejtek IL-5-öt termelnek, ami elengedhetetlen az eosinophil sejtek differenciációjához és a proliferációhoz. A Th2 sejtek által termelt IL-4 az eosinophil sejtek felszaporodását, a B-sejtek IgE-termelését segíti elő. Emellett a Th2 sejtek és az aktivált mastocyták IL-13-t és $TNF\alpha$ -t termelnek, ami helyi gyulladást okoz.

Az emésztőrendszeri hámsejtek eotaxinokat termelnek – ezeknek kemokin aktivitása a keringő eosinophil granulocytákat a gyulladás helyére toborozza. Az érett eosinophil sejtek a nyelőcsőben felhalmozódnak, aktiválódnak, degranulációjuk számos citotoxikus anyagot szabadít fel. A szöveti károsodás mértéke az eosinophil granulocytá attrakciót eredményező stimulustól, az eosinophil sejt aktiváció mértékétől és az eosinophilia időtartamától függ. A krónikus eosinophil gyulladás (a citotoxikus kationok, a citokinaktiváció, a mastocytákkal és hámsejtekkel való kölcsönhatás eredményeként jelentkező fibrogeneticus hatás által) szöveti átépülés szerkezeti változásokat eredményez, ezáltal tünetképző lehet^{1, 6, 10, 17}.

Úgy vélik, hogy az allergének által kiváltott túlérzékenységi reakciók lehetnek az eosinophil granulocyták bélrendszerbe történő toborzásának és aktivációjának vezető tényezői.

Az allergének kóroki szerepét több adat támasztja alá; a betegek egy részében több étellel szembeni IgE-szenzitizáció mutatható ki – ilyen esetekben az aminosav-alapú diéta vagy specifikus ételmiszer-fehérjék elhagyása klinikopatológiai javulás eredményez. Az esetek halmozottabb előfordulása, a heveny periódusok gyakoribb jelentkezése mutatható ki késő nyáron és ősszel, amikor az aeroallergén-expozíció a legkifejezettebb. Ilyenkor a nyelőcső-biopsziás mintákban markánsabb eosinophil sejtes beszűrődés mutatható ki. Allergiás pozitív személyes vagy családi kórelőzmény (IgE-mediált étel-allergiák, asthma bronchiale, atópiás dermatitis, allergiás rhinitis, ekzema, gyógyszerallergiák) az EE-s betegek 50–91%-ában jelen lehet. Családi halmozódásról is vannak adatok – a genetikai fogékonyság mellett a környezeti tényezők hatása is vélhető^{10, 12}. Az allergének patogenetikai szerepét a 3. ábra mutatja be.

A kórereditben vélhetően IgE- (I. típusú) és sejtmediált (IV. típusú) túlérzékenységi reakció együttesen szerepelnek. A gyulladásos folyamatot a Th2 sejtválasz szabályozza a fokozott IL-5-, IL-13-, és $TNF\alpha$ -szekréció, az IgE-receptorban gazdag eosinophil sejtek és mastocyták felszaporodása révén. Nincs szoros összefüggés az eosinophil sejtek száma és az endoszkópos elváltozások súlyossága között – ez azt sugallja, hogy az eosinophil sejt aggregáció önmagában nem okoz



3. ábra. Az eosinophil oesophagitis kóreredete

IL: interleukin; APC: antigénprezentáló sejt; GM-CSF: granulocytá-macrophag kolóniastimuláló faktor; TNF: tumornekrózis faktor

hámkárosodást. Az aktiváció, a degranuláció, kemoaktiv szerek felszabadulása szükséges a szövetkárosodáshoz^{1, 6, 10, 12, 17}.

Klinikum

Felnőttekben a betegség gyanúját a dysphagia (dysphagia intermittens 29–100%) és az ételakadás (szilárd étel elakadása 25–100%) keltik. Az ételakadás felét EE okozza, endoszkópos beavatkozást igénylő elakadás az EE-s betegek 33–54%-ában jelentkezhet, refluxszerű tünetek (7–100%), mellkasi fájdalom (1–58%), hasi fájdalom (3–25%) kialakulhat.

A dysphagiát kezdetben az eosinophil granulocytá degranuláció során felszabaduló, muszkarin- (M2-) jellegű-antagonista hatású MBP okozhatja a simaizomösszehúzódás révén. A mastocyták aktiválása során felszabaduló hisztamin acetyl-kolin-aktiváció révén a nyelőcső muscularis mucosae rétegének összehúzódásához, nyálkahártyagyűrűk kialakulásához vezet. A folyamatos összehúzódás és az izomréteg hypertrophiája állandóvá válhat, és tünetképző lehet. E mellett aszinkronitás alakul ki a nyelőcső hosszanti és körkörös izomzata között, ami az EE-s betegek nyelés-zavarának korai oka lehet. A fokozott simaizom-reaktivitás, a krónikus gyulladás által kiváltott fokozott $TGF\beta$ -expresszió, következményes fibrogenesis fokozatosan irreverzibilis szerkezeti elváltozásokat, a nyálkahártya-elaszticitás csökkenését, szöveti átépülést, a subepithelialis rétegben fibrosist, végső soron a nyelőcső szűkületét eredményezve.

A fizikális vizsgálat jellegtelen; társuló allergiás

1. táblázat. Az eosinophil oesophagitis tünetei

Emésztőrendszeri tünetek	Egyéb tünetek
Dysphagia	Mellkasi fájdalom
Ételelakadás	Rhinitis
Hányinger és hányás	Asthma bronchiale
Tűzmell	Allergiák
Hasi fájdalom	Atópiás dermatitis
Étkezési nehézségek (gyerekek)	Rekedtség
Növekedés elmaradása (gyerekek)	Köhögés

légtüti betegség vagy atópia tünetei (asthma, allergiás rhinitis, atópiás dermatitis, ekzema, étel- és szezonális légúti allergiák) jelen lehetnek.

A kórisméig eltelt idő átlagosan 4,2 év vagy több lehet. A tüneteket az 1. táblázat foglalja össze.

Krónikus betegség; a *kórlefolyást* relapszus-remisszió jellemzi intermittáló dysphagiával. A felnőtt betegek szinte kizárólag akut és rekurrens dysphagiát panasznak a szilárd étel elakadásával. Ezek az attackok néhány perctől több óráig tarthatnak. A dysphagia-epizódok között a betegek teljesen tünetmentesek lehetnek. A betegek többségének tápláltsági állapota nem romlik a nyelési nehezítettség ellenére sem. Rontja a betegek éleminőségét – 7 éves követés során a felnőtt betegek 1/3-ában a tünetek állandósultak, 1/4-ében az évek folyamán fokozódott a dysphagia. A tünetek állandosulását a tartósan fennálló eosinophil sejtes gyulladás okozta irreverzibilis szerkezeti eltérések magyarázzák.

Az EE nem befolyásolja az életkilátásokat és nem jár premalignus/malignus kórleítmények fokozott kockázatával¹⁰.

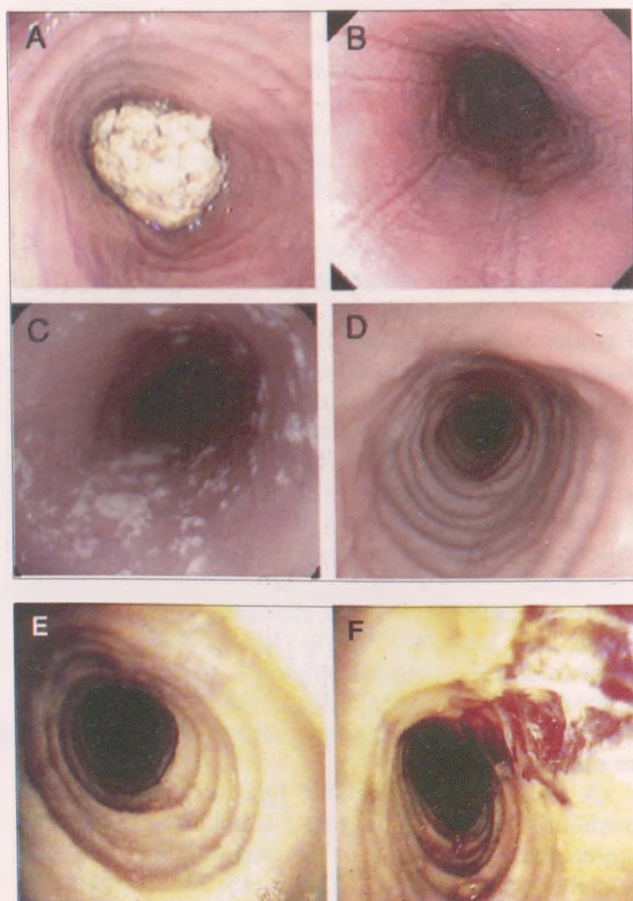
A *kórisme* a kórelőzmény, klinikum, az endoszkópos kép, megerősítő szövettani vizsgálat mellett az eosinophilia egyéb okainak kizárásán alapul.

Az *endoszkópos eltérések* változatosak, sok esetben nem szembetűnőek, félrevezetőek lehetnek, hiányozhatnak vagy egyik vizsgálatról a másikig lényegesen változhatnak – ezért nincs patognomonikus endoszkópos eltérés. Hosszanti nyálkahártya-barázdák (25,6–74%), az erek mintázatának eltűnése, fehér szemcsék, felrakódások (15–25,6%), krepp-papír-nyálkahártya, erythema (25,6%), szűkület (31%), Schatzki-gyűrű, átmeneti vagy állandó gyűrűk (18,8–81%), a nyelőcső lumen diffúz szűkülése (10%), oedema (8%) lehetnek jelen. Egyik elváltozás sem diagnosztikus EE-re, de több mint egy jelenléte utalhat rá. A betegségre a különböző endoszkópos jelek együttese, mintsem egysége jellemző. A heterogenitás, illetve az elváltozások diszkrét volta hozzájárulhat ahhoz, hogy ritkábban ismerjük fel.

A hosszanti barázdák, a jellegzetes érminta eltűnése a hámréteg megvastagodásának, a papillák hosszanti megnyúlásának következménye. A nyálkahártya

megvastagodását a lamina propria fibrosisa okozza. A fehér felrakódások oka a sűrű eosinophil sejt felszaporodás, microabscessus. Az egyedi vagy többszörös nyelőcsőgyűrűk a tracheaszerű képet adják; a gyűrűk átmenetiek lehetnek – ilyen esetben izom-összehúzó-dás következményeként láthatóak (fokozott extracelluláris MBP); az állandósult koncentrikus gyűrűk a szöveti átépülés kapcsán kialakult szűkületet jelzik (extracelluláris eosinophil granulomok tartalmának következménye). A nyelőcső lumenének diffúz szűkülete leginkább az eszköz visszahúzásakor válik nyilvánvalóvá, a sérülékeny nyálkahártya (krepp-papír) hosszanti szakadása, repedése kapcsán^{3, 10}. A leggyakoribb endoszkópos elváltozásokat a 4. ábra mutatja be.

A makroszkópos elváltozások hiánya nem zárja ki a betegséget – a nyelőcső-nyálkahártya az esetek közel 1/4-ében normális megjelenésű lehet. A betegség gyanúja esetén a nyálkahártya makroszkópos megjelenésétől függetlenül több helyről szükséges mintavétel. Az elváltozásokból célzott biopszia javasolt. Ha nincs fokális eltérés, akkor az alsó, a középső és a felső harmad kvadránsaiból szükséges mintát venni a nyálkahártya



4. ábra. Az eosinophil oesophagitis endoszkópos jelei

- A) Ételelakadás. B) Hosszanti barázdák. C) Fehér exsudatum.
D) Körkörös gyűrűk. E) Sérülékeny nyálkahártya. F) Hosszanti behasadás

eosinophil sejtes beszűrődésének kimutatásához. Többszörös mintavétel szükséges, mivel a gyulladás többgócú, nem diffúz jellegű – a megfelelő érzékenység és specificitás biztosításához összességében legalább 6 minta vételét javasolják¹⁰.

Jellegzetes szövettani elváltozás a nyelőcső-nyálkahártya hámrétegének kifejezett eosinophil sejtes beszűrődése, gyakran eosinophil microabscessusok és eosinophil degranuláció mellett. A patológusok véleménye szerint a kórisméhez egy látótérben >20, több látótérben >15 eosinophil sejt jelenléte szükséges. Gyakorik a degranulált eosinophil granulocyták. A sejtek típusosan a nyelőcső teljes hosszában diffúzan, de nem egyenletesen, elsősorban a felületi (luminalis) rétegben helyezkednek el. A betegségre a kevert sejtes gyulladással beszűrődés, a bazális sejt hyperplasia, tárgult intercelluláris terek, extracelluláris eosinophil granulomok jellemzők^{8,10}. A jellemző szövettani képet az 5. ábra mutatja.

Az eosinophil sejtes beszűrődés okozta szövettani elváltozásokat, azok makroszkópos megjelenési formáját és a következményes tüneteket a 6. ábra foglalja össze.

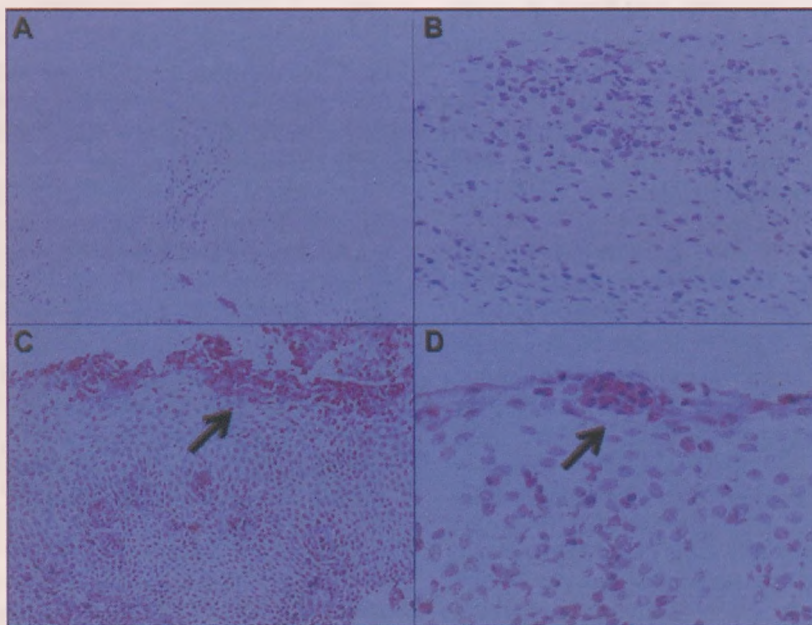
Eosinophil sejtek jelenléte kisebb számban reflux oesophagitis, parazitafertőzés (*Ascaris*, *Anisakis*, *Trichuris*, schistosomiasis, *Ancylostoma caninum*, *Enterobius vermicularis*), Crohn-betegség, kollagén vascularis betegség, egyéb fertőzés (*Candida*, herpes) nyelőcsőgyulladás, gyógyszer okozta oesophagitis (azathioprin, gemfibrozil, enalapril, carbamazepin), hypereosinophilia szindróma, eosinophil gastroenteri-

tis, coeliakia, achalasia, malignus betegség eseteiben is kimutatható. E kórképek az elkülönítő kórisme részét képezik; kizárásuk szükséges a diagnózis felállításához¹⁰.

A kórisméhez, a követéshez szükséges laboratóriumi lelet nem áll rendelkezésre. A perifériás vér eosinophil granulocyta száma és az össz-IgE-szint klinikai jelentőségű lehet. Felnőtt EE-s betegek 10–50%-ában növekszik a perifériás vérben az eosinophil sejtek száma; a növekedés rendszerint kismértékű (<2-szeres). Ilyen betegek esetében a klinikai lefolyás súlyosabb – egyes adatok szerint a perzisztáló eosinophilia összefügghet az állandósult dysphagiával, a növekedés mértéke összefügghet az EE súlyosságával. A perifériás eosinophil sejt számbeli növekedése támogatja az EE diagnózisát, de nem kórjelző, és összefüggése a betegség aktivitásával nem ismert. Bár korrelálhat a szöveti eosinophilia mértékével, a perifériás eosinophil sejt szám változását minden esetben a beteg életkorának, a pollenszezonnak, az aeroallergén elkerüléshez való adherenciának és egyéb társuló allergiás betegségek kezelésének ismeretében kell értékelnünk.

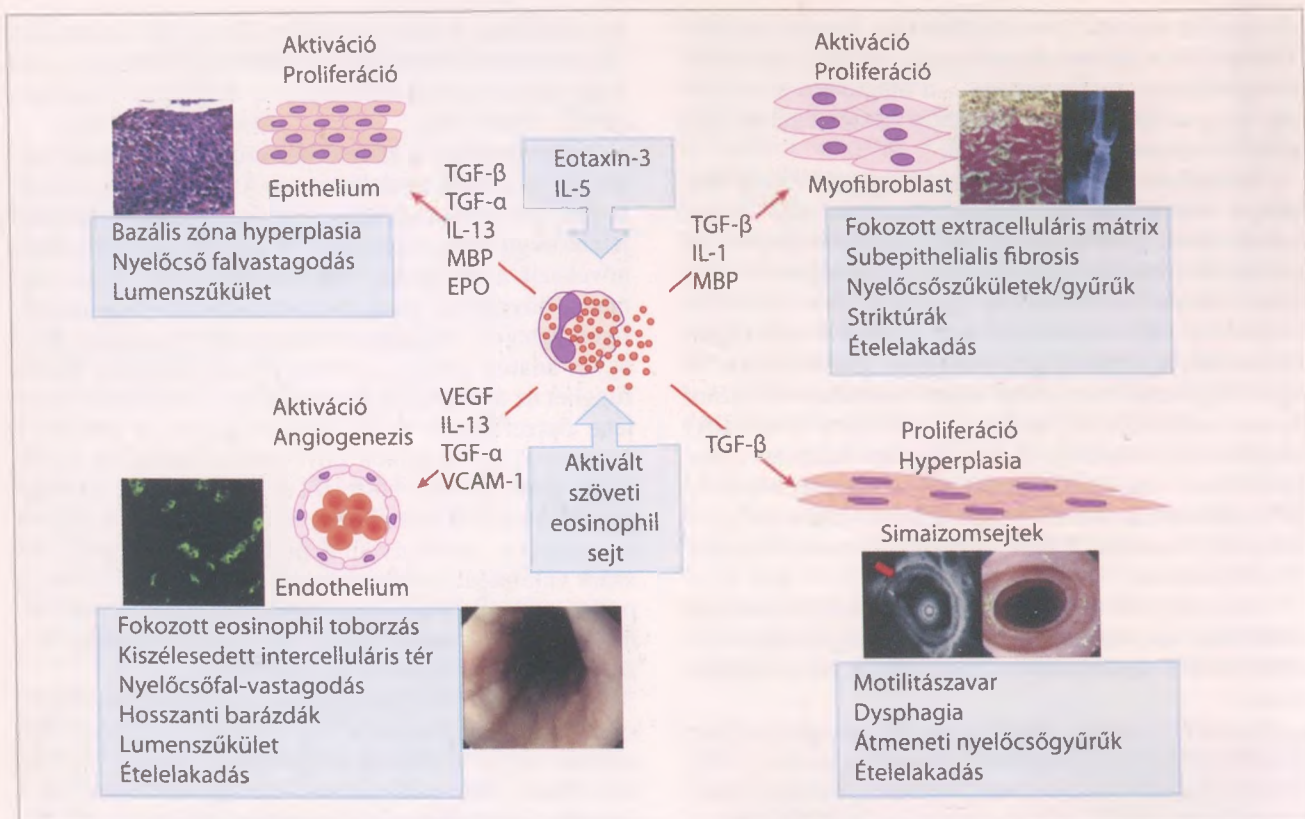
A betegek 60–70%-ában az össz-IgE-szint magasabb. Jelentőségét az adja, hogy a terápiás válasz előrejelzését segíti: a normális IgE-szintű betegek jobban reagálnak a szteroidkezelésre. Az IgE-szint mérését a kórisme felállításakor és a terápiás válasz követésére végzett endoszkópos vizsgálatok végzésekor javasolják.

Mivel ismert az aeroallergének patogenetikai szerepe, EE-s betegek aeroallergén-szenzitizációjának teljes



5. ábra. Eosinophil oesophagitisre jellemző szövettani kép

- A) Normális nyelőcső-nyálkahártya. B) Eosinophil oesophagitis (EE).
C) EE – felületesen elhelyezkedő eosinophil granulocyták. D) Microabscessusok



6. ábra. Az eosinophil sejt aktiváció szövettani hatásai, endoszkópos/szövettani megjelenési formái, tünetképző szerepük

TGF: szöveti növekedési faktor; IL: interleukin; MBP: fő bázikus protein; EPO: eosinophilperoxidáz. VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor; TNF: tumornekrózis faktor. VCAM: vascularis sejtadhéziós molekula

körü vizsgálata javasolt. Specifikus ételallergia-tesztelés nem szükséges, az empirikus vizsgálat Prick-tesztel történhet. Élelmiszer okozta specifikus IgE jelenléte gyakori, de ételindukált anafilaxiás válasz ritkán jelentkezik. Élelmiszertriggerek bizonyos ételallergének eliminációját követő remisszió, valamint az ismételt bevezetésekor jelentkező tünetek dokumentálásával igazolhatók^{5, 10, 17}.

A CD25 az eosinophil sejt aktiváció jelzője; EE-s betegek eosinophil sejtjeinek 54%-a expresszál CD25-öt, így ez az EE-s betegekben szóba jövő biomarker lehet. Az aktivált eosinophil sejtek degranulációja kapcsán tartalmuk a környezetbe jut – az eosinophil granulom fehérjék szintje mérhető (az ECP és MBP extracelluláris lerakódását is megfigyelték). EE-s betegek szérumban magasabb az IL-5-szint is. Az EE kórisméjét segíti a specifikus antitestekkel végzett immunhisztokémiai vizsgálat is. CD25 vagy eotaxin-3 elleni antitest alkalmazásával végzett festés segíthet az EE-s betegek IL-5-aktivitásának pontos megítélésében.

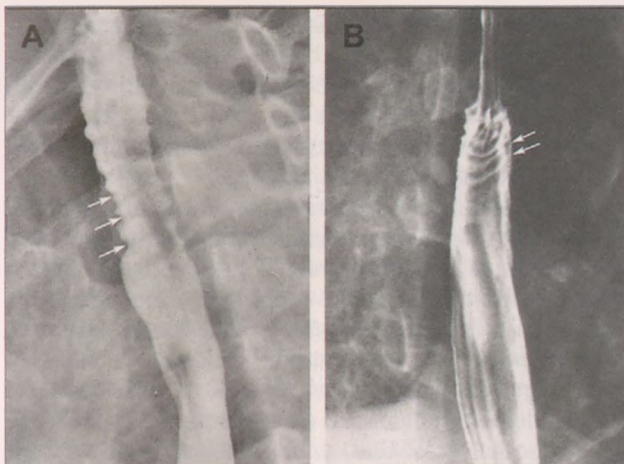
A perifériás citokinek közül az eotaxin-3 expressziója és ennek genetikai variációi reménykeltő jelzők lehetnek. EE-s betegekben az eotaxin-3 50–100-szoros emelkedését észlelték. Ez kutatási célra használható, a betegség súlyosságával és aktivitásával való összefü-

gése még tisztázásra vár. Génexpressziós vizsgálatokkal igazolták EE-s betegekben a humán genom 1%-ának diszregulációját (>50 gén módosult). Ezen gének többsége epithelialis gén volt, ami arra utal, hogy EE-ben az elsődleges hiba a megváltozott epithelsejt-fenotípus következménye lehet^{2, 10, 13}.

A vizsgálati módszerek közül a radiológiai vizsgálat szűkületet (ennek kaliberét és hosszát), a nyelőcső trachealizációját (többszörös gyűrűképző-dést), vagy a nyelőcső teljes hosszát érintő lumenszűkületet mutathat (7. ábra). A 24 órás pH-mérés az esetek többségében normális viszonyokat tükröz. 10–20%-ban EE és GERD együttesen is előfordulhat. A manometria az esetek 40%-ában motilitászavart jelezhet; ezek egyike sem betegség-specifikus. Az endoszkópos ultrahangvizsgálat (EUS) a nyelőcső falának és az egyes rétegeknek lényeges megvastagodását igazolhatja^{2, 10}.

Kezelés

A betegek életminőségét a dysphagia jelentősen rontja. Az ételelakadás sürgős endoszkópos beavatkozást igényelhet, ami nyelőcső-károsodás kockázatával járhat. A hosszas, nem kezelt eosinophil beszűródés és gyulladás a nyelőcsőben szöveti átépüléshez vezethet, kö-



7. ábra. Radiológiai eltérések eosinophil oesophagitisben: többszörös nyelőcsőgyűrűk

vetkezményes funkcionális károsodással – ezek ismétlődésében a betegek kezelése szükséges. Aktív betegségre a hosszanti vörös nyálkahártya-barázdák és a fehér exsudatum utal, ezek az elváltozások kezelés hatására mérséklődnek. A trachealizáció azonban az aktív gyulladás mérséklődését követően is fennáll, ez az eltérés a krónikus gyulladás következménye, vélhetően a szöveti átépülés egyik jele. Irreverzibilis szerkezeti elváltozás, gyógyszeres kezelés nem befolyásolja.

Az optimális kezelésről nincs egységes állásfoglalás. Felnőttekben jelenleg hatékony kezelés szteroidok szisztémás vagy helyi alkalmazása, illetve a nyelőcső endoszkópos tágitása.

Kezdetől fogva javasolható az antireflux kezelés – a savas visszaáramlás is okozhat nyelőcső-eosinophiliát, bár általában kisebb mértékűt, mint az EE eseteiben. Elégtelen hatás esetén a kórelőzmény és allergiastesztelés ismeretében a specifikus ételallergén eliminációja vagy a betegség kiváltásában vélhetően szerepet játszó lehetséges leggyakoribb ételallergének (tejtermékek, búza, szója, tojás, mogyoró, hal/kagyló) elhagyása (elemi, aminosav-alapú diéta) is javasolható, bár felnőttekben nincs biztos adat a diéta eredményességéről. A diéta hatékonysága felnőttekben korlátozott, betartása nehéz¹⁰.

Ha endoszkópos vizsgálattal nem mutatkozik lényeges szűkület, akkor elsőként gyógyszeres kezelés javasolható, szteroid helyi alkalmazása formájában: fluticason (880–1760 µg felnőtteknek napi 3–4 részre elosztva 6–8 hétig) vagy budesonid (napi 2 × 1 mg a torok hátsó falára fújva, 2–4 hétig). Ez a betegek 70%-ában klinikai és szövettani javulást eredményezhet. A szer helyi alkalmazását követően 30 percig az evés/ivás elkerülendő. Ennek a kezelésnek nincs szisztémás mellékhatása, de oropharyngealis és nyelőcső-candidiasis jelentkezhethet. Vitatott, hogy az indukciós kezelést kövesse-e csökkentett dózisú fenntartó terápia. Rövid idejű budesonidkezelés jól tolerálható és hatékony;

mérsékli a gyulladást (eosinophil sejt szám csökkenése), kedvezően befolyásolja a tüneteket (dysphagia), az endoszkópos elváltozásokat (hosszanti barázdák és a fehér exsudatum).

A szteroidok hatásmechanizmusára az apoptózis indukciója, az eosinophil sejt specifikus növekedési faktorok (IL-5, GM-CSF), kemoattraktánsok (eotaxin) szintézisének csökkentése, proinflammatoricus citokinek, mediátorok gátlása jellemző. A szteroidok ezen hatások eredményeként lényegesen csökkentik EE-ben az eosinophil sejtek számát. A helyi készítmények adagja lényegesen kisebb, a májban gyorsan metabolizálódnak és közvetlenül a nyelőcső-nyálkahártyára juttathatóak. A kezelés felfüggesztése után a kiújulás gyakori (fluticason esetében egy év elteltével 50–60%, budesonidkezelés után 3 évvel a betegek 91%-ában jelentkezett)^{2, 10, 13}.

A helyi fluticason és orális prednison összehasonlításakor nem találtak lényeges különbséget a hatékonyság és a relapszus tekintetében; a fluticason adagoláskor kevesebb mellékhatás jelentkezett. Az orális budesonid elméletileg kevésbé kényelmetlen, mint a porlasztott részecskék lenyelése. Retrospektív tanulmányban az orális viszkózus budesonid (napi 1–2 mg 3–4 hónapig adagolva) 80%-os választ eredményezett (amit látóterenként <7 eosinophil sejtneként határoztak meg), lényeges összefüggésben a tüneti, a szövettani és az endoszkópos jellemzőkkel. Felnőtt EE-s betegek esetében a 15 napig adagolt napi 2 mg budesonid remissziót eredményezett (látóterenként <5 eosinophil sejtneként határozták meg) (61% vs. 5,7% placebo arány).

Helyi szteroid adagolásra nem reagáló esetekben szisztémás készítmény adása megfontolandó. A szisztémás szteroidok a tüneteket rövid idő alatt (7 napon belül), a szövettani eltéréseket 4 héten belül mérséklék. Hasznos olyan esetekben, amikor gyors hatás szükséges: súlyos, kórházi felvételt indokló dysphagia, nyelési nehézség okozta dehidráció, lényeges testsúlycsökkenés, nyelőcsőszűkületek. Adag: 1–2 mg/kg/nap (legfeljebb 60 mg) prednison. Potenciális toxicitás miatt hosszas adagolásuk nem javasolt. Típusosan a szteroidkezelés felfüggesztését követően a klinikopatológiai jelek és a panaszok visszatérése várható. A kezelés hatására bekövetkező tüneti javulással nem függ össze a szövettani elváltozások mérséklődése^{2, 10, 16}.

A kezelés optimális ideje nem ismert. A szteroid típusa és a kezelés időtartama függ a betegség súlyosságától, a beteg életvitelétől, a kezeléssel kapcsolatos adherenciától. A klinikopatológiai remisszió elérését követően a helyi szteroidkezelés fenntartása szükséges lehet; a hosszan tartó kezelés vezetése egyéni. Szisztémás szteroidra refrakter vagy dependens esetekben immunszuppresszáns (purinanalóg azathioprin) vagy IL-5-antagonista adása jön szóba.

Újabb kezelési lehetőség az *IL-5-ellenes monoklonális antitest*, a mepolizumab. Specifikusan azt a molekulát célozza meg, amely a nyelőcső-nyálkahártya gyulladást okozó eosinophil sejt termelését, vándorlást

sát és aktivációját szabályozza. Az anti-IL5-kezelés átlakísérletekben igen hatékony volt, és kezdeti klinikai tanulmányban is kedvezően befolyásolta a nyelőcsőben észlelhető eosinophil sejt beszűrődés mértékét, az endoszkópos eltéréseket, a klinikai tüneteket, mérsékelte a vérben az eosinophiliát, az epithelialis hyperplasiát, a proliferációt, a nyelőcsőhám mastocytainfiltrációját és összességében javította a betegek életminőségét. A kezelés viszonylag jól tolerálható. A kezelés vezetésére klinikai tanulmányok szükségesek – ezen szerek jelenleg még nem javasolhatók rutin kezelésként^{10, 15}.

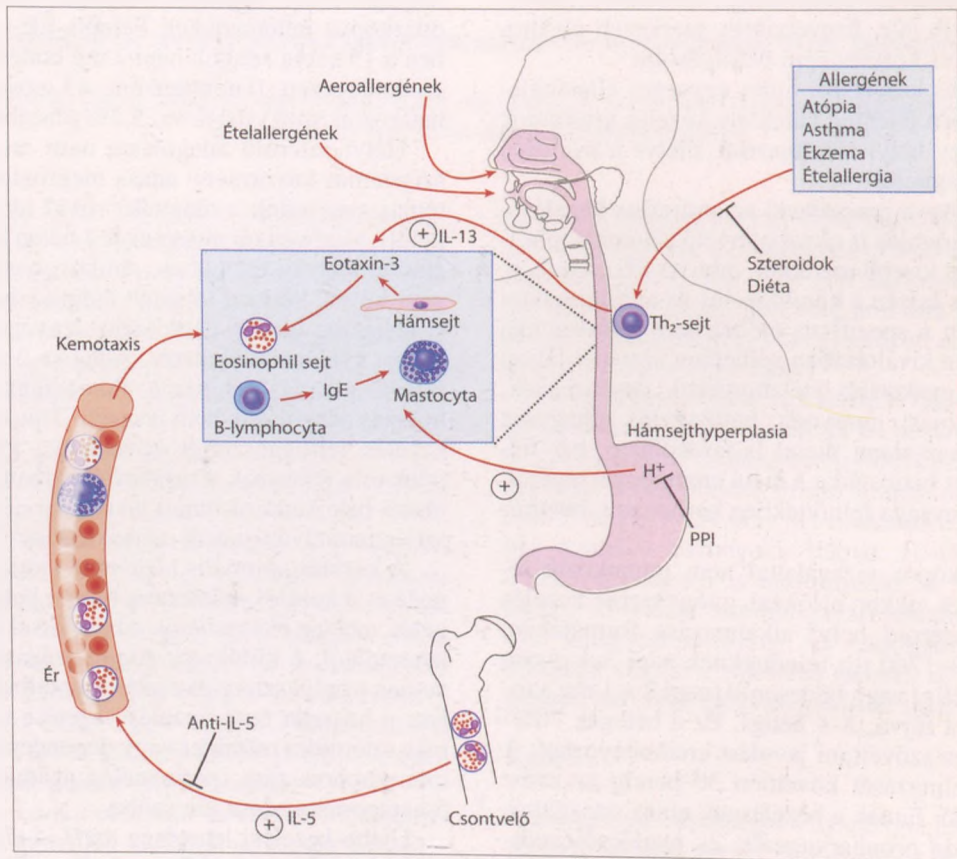
A leukotriénantagonisták és mastocytastabilizátorok esettanulmányokban mérsékeltek a panaszokat és hosszas, fenntartó kezelésként a szteroidok jó alternatívájának bizonyultak. A leukotrién (LT) C4 LTD4-gyé és LTE4-gyé metabolizálódik. Ezek a vegyületek fokozzák a nyákszécréciót, az érpermeabilitást, serkentik a simaizom-összehúzódást. Ez utóbbi hatás fontos, ételakadást okozhat. Napi 2-3 × 10 mg montelukast (vagy 4 × 200 mg nátrium-kromoglikát) mérsékli a dysphagiát és javítja az életminőséget. Ritka mellékhatás a szédülés, a hányinger. Biopsziás minták elemzése szerint a kezelés hatására nem csökken az eosinophil sejtek száma, mérséklődik viszont az eosinophil sejtek

degranulációja. A dózis csökkentését vagy a kezelés elhagyását követően 3 héten belül a panaszok ismételten jelentkeztek. A jelenlegi irodalom nem ajánlja e szerek alkalmazását¹⁰.

A rendelkezésre álló gyógyszeres kezelési lehetőségeket, azok hatásának módját a 8. ábra szemlélteti.

Nem farmakológiai kezelési lehetőség a nyelőcsőszűkületek endoszkópos tágítása. Schatzki-gyűrű vagy koncentrikus nyelőcsőgyűrűk átmeneti nyelőcsőösszehúzódást jelezhetnek – nem igényelnek mechanikus tágítást, hanem gyógyszeres kezelést. Ha jelentős, nagy kiterjedésű szűkület mutatkozik, mechanikus tágítás vagy kortikoszteroidokkal való kezelés javasolt. A szűkületek egy részében a szisztémás szteroid kezelés javasolható elsőként, ennek hatástalansága esetén tágítás. Ilyen esetek előnye, hogy a szteroid mérsékelheti az akut gyulladást. A tágítás az azt követő gyógyszeres kezelés és diéta nélkül nem befolyásolja a betegség kialakulásának alapjául szolgáló kórfolyamatokat. A szűkületbe fecskendezett szteroid hatékonyságáról nincs adat.

A betegek többségében a tágítás mérsékli a tüneteket, a dysphagia több hónapig megszűnhet. Nagyobb esetszámú tanulmányban (293 betegben végzett nyelőcsőtágítás) az endoszkópos szövödmények összes-



8. ábra. Az eosinophil oesophagitis kezelési lehetőségei

IL: interleukin; Th2: T-helper-2-sejt; IgE: immunoglobulin E; PPI: protonpumpagátló

ségben az esetek 10,5%-ában jelentkeztek: mély nyálkahártya-hasadás, repedés (9,2%), jelentősebb vérzés (0,3%) és azonnali perforáció (1%) alakultak ki. A beavatkozás sok esetben fájdalmas, a mellkasi fájdalom több napig fennállhat. A tágítást követően a nyálkahártya megtekintése (radiológiai vagy nagyon óvatos endoszkópos vizsgálattal) szükséges a nyálkahártya-laceratio mértékének megítélésére egy következő, nagyobb átmérőjű tágítás előtt (11 mm-es tágító alkalmazásakor a betegek 16%-ában, 15 mm-es eszköz esetében 81%-ában jelentkezett nyálkahártya-hasadás). A nyelőcsőtágítás mellett a biopsziás mintavétel vagy az endoszkóp levezetése kapcsán is károsodhat a nyelőcső sérülékeny nyálkahártyája. Spontán nyelőcsőrepedést is közöltek (Boerhaave-szindróma) a tágítást követően.

A tágításhoz bougie-tágítók javasolhatók – a nyelőcsőlumen több helyen, esetenként diffúzan tágítható. A through-the-scope technikának két elméleti előnye van: csak sugárirányú erők hatnak a tágítás alatt, és azonnal felismerhető az esetleges nyelőcső-károsodás. A fokozatos nyelőcsőtágítás célja 15–18 mm-es lumen elérése, esetenként nem több, mint 3 mm-nyi tágítással. Többszöri beavatkozás szükséges. A tágítás szövdményei gyakoribbak fiatalokban, többszöri beavatkozás esetében, a felső nyelőcsőharmad szűkületekor, illetve olyan esetekben, amikor a szűkület nem átjárható az eszköz számára a tágítást megelőzően. Óvatosság (kis átmérőjű eszköz, rezisztencia jelentkezésekor a

beavatkozás felfüggesztése, minden tágítást követően a nyelőcső-nyálkahártya ellenőrzése) indokolt.

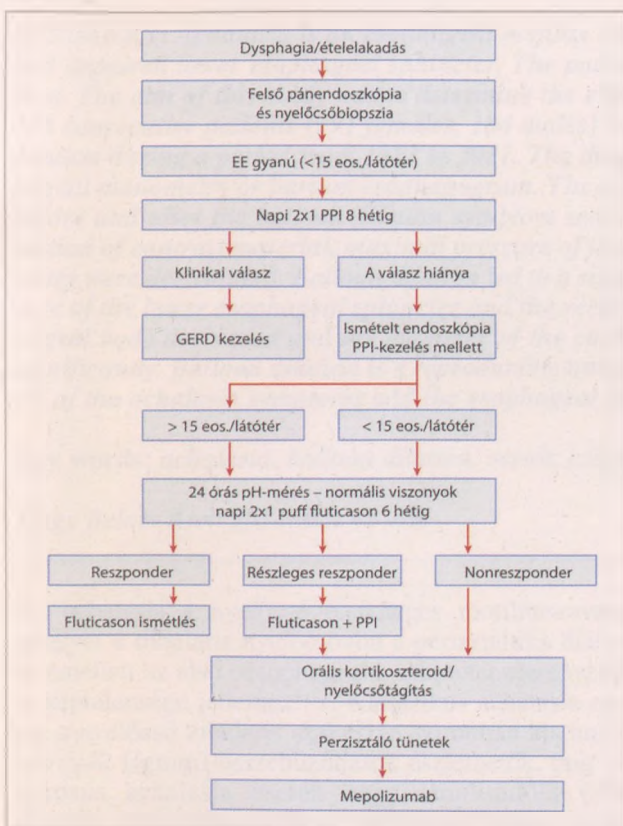
Gyakori a kiújulás: 2–24 hónap elteltével a betegek 7–50%-ában ismételt szűkület lehet jelen^{4,9}.

A klinikai gyakorlatban alkalmazható kezelési algoritmust a 9. ábra szemlélteti.

A betegek követése klinikai és endoszkópos vizsgálat formájában valósulhat meg. Felnőtt betegeknél egyes szerzők rendszeres, a tünetektől függetlenül endoszkópos követést javasolnak, mások tünetektől függően végeznek ellenőrzést. A tünetek, a kezeléshez való adherencia és a mellékhatások követése rendszeres ellenőrzéssel valósítható meg.

Irodalom

1. **Atkins D, Kramer R, Capocelli K, Lovell M, Furuta GT:** Eosinophilic esophagitis: the newest esophageal inflammatory disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2009; **6:** 267–278.
2. **Attwood SEA, Lamb AC:** Eosinophilic esophagitis and other non-reflux inflammatory conditions of the oesophagus: Diagnostic imaging and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; **22:** 639–660.
3. **Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME:** Eosinophilic esophagitis: Pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **118:** 1054–1059.
4. **Dellon ES, Gibbs WB, Rubinas TC, Fritchie KJ, Madanick RD, Woosley JT, Shaheen NJ:** Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: safety and predictors of clinical response and complication. *Gastrointest Endosc* 2010; **71:** 706–712.
5. **Fulkerson PC, Rothenberg ME:** Origin, regulation and physiological function of intestinal eosinophils. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; **22:** 411–423.
6. **Furuta G., Straumann A:** Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **24:** 173–182.
7. **Garcia-Compeana D, González JA, García CA, Flores GJ, Barboza QO, Galindo RG, Mar RM, Valdez de D, Jaquez QJ, Maldonado GH:** Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liv Dis* 2011; **43:** 204–208.
8. **Hurrell JM, Genta RM, Melton SD:** Histopathologic Diagnosis of Eosinophilic Conditions in the Gastrointestinal Tract. *Adv Anat Pathol* 2011; **18:** 335–348.
9. **Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, Arora AS, Romero Y, Katzka D, Francis D, Schreiber J, Dierkhising RA, Talley NJ, Smyrk TC, Alexander JA:** Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2011; **73:** 15–21.
10. **Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, Richter JE, Romero Y, Ruchelli E, Sampson HA, Schepfer A, Shaheen NJ, Sicherer SH, Spechler S, Spergel JM, Straumann A, Wershil BK, Rothenberg ME, Aceves SS:** Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **128:** 3–20.



9. ábra. Az eosinophil oesophagitis kezelési algoritmus

11. **Powell N, Walker MM, Talley NJ:** Gastrointestinal eosinophils in health, disease and functional disorders. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2010; **7:** 146–156.
12. **Robert DO:** Pathology of Eosinophilic Esophagitis: What the Clinician Needs to Know. *Am J Gastroenterol* 2009; **104:** 485–490.
13. **Rothenberg ME:** Biology and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol* 2009; **137:** 1238–1249.
14. **Shifflet A, Forouhar F, Wu YG:** Eosinophilic Digestive Diseases: Eosinophilic Esophagitis, Gastroenteritis, and Colitis. *J. Formos. Med. Assoc* 2009, **108:** 11, 834–843.
15. **Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, Filipovich AH, Assa'ad AH, Rothenberg ME:** Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **118:** 1312–1319.
16. **Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, Busmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU:** Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol* 2010; **139:** 1526–1537.
17. **Wong T, Alexandropoulou K:** Eosinophilic esophagitis and food allergy. *Med* 2010, 149–153.

Levelezési cím: Dr. Székely Hajnal
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika,
MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: szhajni75@yahoo.com

A CARDIA PNEUMATIKUS TÁGÍTÁSÁNAK HATÉKONYSÁGA ACHALASIÁBAN

Dr. Illés Anita⁽¹⁾, Dr. Sarlós Géza⁽²⁾, Dr. Vincze Áron⁽¹⁾, Dr. Solt Jenő⁽¹⁾

(1) Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

(2) Radiológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: Az achalasia a nyelőcső elsődleges motilitászavara, amelyet a tubularis nyelőcső perisztaltikájának hiánya és az alsó nyelőcsősphincter (LES) elernyedési képtelensége jellemez. Kialakulásának pontos patomechanizmusa nem ismert. A szerzők achalasia cardia-ban szenvedő betegekben vizsgálták az endoszkópos ballon dilatáció hatásosságát. 1981 és 2011 között achalasia cardia miatt kezelt 375 beteg (191 nő és 184 férfi) adatait dolgozták fel. Valamennyi beteg esetében oesophago-gastro-bulboscopiát végeztek a dysphagia egyéb okainak kizárására, majd az achalasia diagnózisának felállítása céljából nyelési röntgenvizsgálat és/vagy nyelőcső-manometria történt. Az endoszkópos ballon dilatációt megelőzően és azt követően is pontrendszer segítségével értékelték a betegek panaszait, valamint a nyelési röntgenvizsgálat során mérhető nyelőcső- és cardia-átmérőt, a retenció mértékét, míg az esetek egy részében nyelőcső-manometria során az alsó nyelőcsősphincter alapnyomását, vektor volumenét és aszimmetriáját vizsgálták. Az eredményeket áttekintve azt találták, hogy a tüneti pontérték jelentősen javult a beavatkozást követően, ugyancsak szignifikánsan csökkent a röntgenvizsgálat során mérhető retenció. A nyelőcsőátmérő csökkent és a cardia átmérője nőtt. Az alsó nyelőcső-záróizom alapnyomása és vektor volumene szignifikánsan csökkent. Összefoglalva megállapíthatják, hogy a cardia ballonos tágitása igen hatásos a betegség tüneteinek csökkentésében és a nyelőcsőfunkció javításában.

Kulcsszavak: achalasia, ballon dilatáció, hatékonyság, nyelőcsőfunkció

Illés A., Sarlós G, Vincze Á., Solt J: EFFECT OF BALLOON DILATION ON ESOPHAGEAL FUNCTION OF PATIENTS WITH ACHALASIA

SUMMARY: Achalasia is an esophageal motility disorder characterised by aperistalsis of the esophageal body and impaired lower esophageal sphincter. The pathophysiology of the motor abnormalities is not well understood. The aim of this study was to determine the efficacy of balloon dilation in patients with cardiac achalasia. 375 consecutive patients (191 females, 184 males) were included in the study who had been treated by balloon dilation during a period from 1981 to 2011. The diagnosis was suggested by endoscopy and confirmed by esophageal manometry or barium esophagogram. The severity of achalasia was determined by esophagogram. Both before and after the balloon dilation symptom score, diameter of esophageal body, diameter of the cardia, retention of contrast material, maximal pressure of the lower esophageal sphincter, vector volume, sphincter asymmetry were determined. Balloon dilation led to a significant decrease of the symptom score. Both the basal pressure of the lower esophageal sphincter and the vector volume decreased significantly. The diameter of the esophageal body decreased and the diameter of the cardia increased. Retention of the contrast material decreased significantly. Balloon dilation is a reproducible and effective technique, which achieves a very satisfactory control of the achalasia symptoms and the esophageal function.

Key words: achalasia, balloon dilation, result, esophageal function

Magy Belorv Arch 2012; 65: 45–49.

Az achalasia a nyelőcső elsődleges motilitászavara, amelyet a tubularis nyelőcsővön a perisztaltika hiánya és emellett az alsó oesophagealis sphincter elerenedési képtelensége jellemez^{4, 23}. Klasszikus achalasia esetén a nyelőcső tubularis szakaszán szimultán kis hullámú (≤ 40 Hgmm) összehúzódások észlelhetők, míg vigorousus achalasia esetén nagy amplitúdójú (> 40 Hgmm), visszatérő, diffúz nyelőcsőspazmusra emlékeztető hullámok láthatók⁷. A vigorousus achalasia a

klasszikus achalasia kezdeti stádiumának tekinthető¹⁴. Az achalasia első leírója Sir Thomas Willis volt 1674-ben, aki szivaccsal burkolt bálnacsontot használt a betegek kezelésére^{3, 17}. Ritka kórkép, incidenciája 1,63/100 000 lakos/év, míg prevalenciája: 10,82/100 000 lakos/év¹⁹. A nyelőcső motilitászavara a plexus myentericus (Auerbach) degeneratív károsodása következtében jön létre, kialakulásának pontos patomechanizmusa azonban a mai napig sem ismert. Szövetteni vizsgálat

során a plexus myentericus ganglionsejtjeinek pusztulását és a ganglionsejtek körül lymphocytaszaporulatot észleltek. Ez a gyulladáshoz degeneráció a simaizom-relaxációért felelős, nitrogén-oxid-szintetáz tartalmazó gátló neuronokat érinti, míg a kolinerg motoros rostok működése nem változik. Egyes betegekben a dorsalis motoros neuron, illetve a nervus vagus rostjainak pusztulása is kimutatható. A betegség hátterében felmerült vírusfertőzés, genetikai eltérés vagy autoimmun eredet lehetősége is. Feltehetően azonban egy kezdeti gyulladást provokáló vírus vagy egyéb környezeti tényező hatására a genetikailag arra fogékony egyénekben autoimmun válasz következtében krónikus gyulladás alakul ki, ami a myentericus rostok pusztulását okozza, de erre egyértelmű bizonyíték egyelőre nincs²⁴.

Másodlagos achalasia esetén mindig találunk egy azonosítható, kiváló okot, amely szerepet játszik a kórkép kialakulásában. Másodlagos achalasia hátterében állhat *Trypanosoma cruzi* által okozott Chagas-betegség. Pseudoachalasiáról beszélünk abban az esetben, amikor valamilyen organikus nyelőcsőszűkület (lymphoma, a nyelőcsövet infiltráló proximalis gyomortumor, mediastinalis tumor) az achalasia klinikai és radiológiai tüneteit utánozza.

Achalasia esetén a motilitási zavar a nyelőcsőben stasist eredményez, ennek következtében jelentkeznek a klinikai tünetek, így a dysphagia, regurgitáció, hányás, testsúlycsökkenés és mellkasi fájdalom^{18, 22}. Éjszakai regurgitáció, aspiráció következtében tartós köhögés, illetve akár recidív pneumonia is kialakulhat. A betegség diagnosztikájában elsődleges az oesophago-gastro-bulboscopia és a nyelési röntgenvizsgálat elvégzése a dysphagia organikus okainak kizárása, valamint a nyelőcső tágasságának és a retenció mértékének megítélése céljából. A motilitászavar egyértelmű tisztázása nyelőcső-manometria elvégzésével történik. Nyelőcső-manometria minden olyan esetben kötelező, amikor invazív kezelés – a cardia ballonos tágítása vagy myotomia – elvégzése jön szóba¹⁷.

A betegség kezelésében gyógyszeres terápia, endoszkópos ballon dilatáció, endoszkópos botulinum toxin injektálás és műtéti megoldás jön szóba^{16, 17}. Valamennyi terápiás forma célja a LES nyomásának csökkentése, ezáltal a nyelőcső-clearance javítása és a nyelőcső további dilatációjának megakadályozása^{8, 17}. Mára már egyértelművé vált, hogy a gyógyszeres kezelés, így a nitrátok és a kalciumcsatorna-blokkolók csak átmenetileg javítják a betegek panaszait, hatásuk rövid, hosszú távú alkalmazásuk mellett tolerancia fejlődik ki, ezek miatt tartós kezelésre nem alkalmasak. Emellett számos mellékhatásuk, mint a fejfájás, hypotonia, lábszároedema is korlátozza alkalmazhatóságukat^{1, 17}. A botulinum toxin gátolja az acetil-kolin preszinaptikus felszabadulását, így lokálisan az alsó oesophagealis sphincterbe injektálva csökkenti annak alacsonyosságát, ezáltal javítja a betegség tüneteit. Hátránya, hogy hatása átmeneti a receptorok regenerációja következtében, illetve miután idegen fehérje, antitesttermelést

provokál, ami csökkentheti az újabb injektálás hatékonyságát¹⁷, mindemellett drága. Emiatt a botulinum toxin injektálást elsősorban idős, rossz általános állapotú betegek esetében javasolják, akiknél minden más, invazív beavatkozás nagy kockázattal jár. A legújabb endoszkópos kezelési lehetőség az endoszkópos myotomia (peroral endoscopic myotomy, POEM), mely jelentősen csökkenti az achalasia tüneteit^{9, 10}, azonban a módszer újdonsága miatt egyelőre hosszú távú hatékonysága nem ismert.

Az achalasia leginkább elfogadott és hatékony terápiaja az endoszkópos ballon dilatáció és a Heller-myotomia⁶. Az achalasia legelső kezelési módja az alsó oesophagealis sphincter tágítása volt, amelynek célja az alsó nyelőcső-sphincter (LES) gyengítése. Kezdetben fémeszközöket (Stark-dilatátor) és többrétegű dilatátorok különböző formáit használták, míg ma kétlumenű, műanyag, pneumatikus ballonkatétert alkalmazunk. A ballon dilatáció jelenleg az achalasia leghatásosabb nem sebészi kezelése. A pneumatikus ballon dilatáció a LES alacsonyosságát 60%-kal csökkenti, a beteg panaszait közel 90%-kal javítja^{1, 2}. Legsúlyosabb szövődménye a nyelőcső-perforáció, ami 1–3%-ban fordul elő^{1, 5, 6, 12, 17}. Az achalasia műtéti megoldása a német Ernest Heller nevéhez fűződik, aki 1913-ban végzett első alkalommal sikeresen kettős, anterior és posterior myotomiát, amit később módosítottak szimpla anterior myotomiává, amit 1992 óta laparoszkópos technikával végeznek. A Heller-myotomia 90%-kal csökkenti a betegek panaszait, amely 5 éves követés mellett csökken 80%-ra¹. Leggyakoribb szövődménye a posztoperatív gastroesophagealis reflux, ezért a myotomiát inkomplett anterior (Dor) vagy posterior (Toupet) funduplicatióval együtt végzik. Állandó dilemma a gasztroenterológusok körében, hogy vajon a ballon dilatáció vagy a Heller-myotomia a hatékonyabb eljárás. Ennek vizsgálatára számos tanulmány készült, amelyek alapján nincs szignifikáns különbség a myotomia és a ballon dilatáció hosszú távú hatásossága között^{2, 17}. A legújabb kutatási eredmények azt mutatják, hogy a 40 év alatti fiatal férfiakban, illetve azon betegek esetében, akiknél az első ballonos tágítás követően a LES alacsonyosság 10–15 Hgmm felett van, nagyobb arányban térnek vissza a tünetek, emiatt fiatal férfi betegek, különösen magas alacsonyosságú záróizmokkal rendelkező betegek esetében elsődlegesen a Heller-myotomiától várható jobb eredmény¹⁶. Általában a ballon dilatáció az elsőként választandó eljárás, amelynek ismételt hatástalansága esetén végzendő myotomia. Feldolgozásunk célja a ballonkatéteres tágítás hatásosságának vizsgálata saját achalasiás beteganyagunkban.

Betegek és módszerek

1981 és 2011 között a Baranya Megyei Kórházban, majd a PTE I. Sz. Belgyógyászati Klinikán achalasia cardiaea miatt kezelt betegek adatait dolgoztuk fel. Az áttekintett 30 év alatt összesen 375 beteget, 191 nőt és

184 férfit kezeltünk, akiknek átlagéletkora 53,7 (12-94) év volt. Valamennyi beteg esetében özofago-gasztro-bulboszkópia történt a dysphagia egyéb okainak kizárása céljából. A diagnózis felállítása minden beteg esetében nyelési röntgenvizsgálat, míg 98 beteg esetében a nyelési röntgen mellett nyelőcső-manometria elvégzésével történt. A betegség súlyosságát a nyelési röntgenvizsgálat eredménye alapján, a módosított Olsen-féle stádiumbeosztás (1. táblázat) segítségével ha-

1. táblázat. Az achalasia Olsen-beosztásának (1953) módosított változata²⁰

I. stádium	Normál tágasságú nyelőcső, retenció nem észlelhető.
II. stádium	A nyelőcső középső harmada orsószerűen tágult, de átmérője nem haladja meg az 5 cm-t, már kismértékű retenció észlelhető.
III. stádium	A nyelőcső teljes hosszában kitágult, átmérője 5-8 cm között van, jelentős retenció észlelhető.
IV. stádium	A nyelőcső széles, elongált, sigmoid alakot vesz fel, átmérője 8 cm-nél nagyobb, súlyos esetben nem jut át a kontrasztanyag a cardián.

tároztuk meg¹⁵. Ennek alapján a betegeket négy súlyossági stádiumba soroltuk. Az egyes súlyossági stádiumokba tartozó betegcsoportok adatait a 2. táblázat mutatja. A beavatkozást megelőzően a betegek panaszait Mikaeli és munkatársaihoz¹³ hasonlóan tüneti pont-

2. táblázat. Az egyes súlyossági stádiumokba tartozó betegcsoportok adatai

	Betegszám	Férfi/nő arány	Átlagéletkor (év)
I. stádium	48	26/22	60,2
II. stádium	81	43/38	48,1
III. stádium	143	57/86	50,74
IV. stádium	103	58/45	61,75

rendszer segítségével értékeltük (3. táblázat), amelynek alapján valamennyi beteg esetében felmértük a dysphagia, a regurgitáció és a mellkasi fájdalom gyakoriságát. A beavatkozást követően, a dilatáció hatássosságának lemerése céljából valamennyi beteg esetében ismételtén meghatároztuk a nyelési vizsgálat paramétereit, a nyelőcső és a cardia átmérőjét és a retenció mértékét, felmértük a tüneteket a pontrendszer segítségével, valamint 98 beteg esetében a kontroll nyelőcső-manometria adatait, így a LES alacsonyosságát, az alsó

3. táblázat. Tüneti pontrendszer
(Mikaeli és mtsai. World J. Gastroenterol, 2009)¹³

	Minden étkezéskor	Naponta	Hetente	Nincs
Dysphagia szilárd étel esetén	3	2	1	0
Regurgitáció	3	2	1	0
Mellkasi fájdalom	3	2	1	0
Dysphagia folyékony étel esetén	3	2	1	0
Regurgitáció	3	2	1	0
Mellkasi fájdalom	3	2	1	0

nyelőcsősphincterben mérhető vektor volument és a záróizom aszimmetriáját.

A nyelőcső pneumatikus ballon tágítását valamennyi esetben ugyanaz a vizsgáló (Solt J.) végezte, 243 beteg esetében – endoszkópos ellenőrzés mellett – fiberoszkópra rögzített ballonkatéterrel, míg 132 beteg esetében – endoszkópos és röntgenellenőrzés mellett – kétlumenű ballonkatéterrel történt az alsó oesophagealis sphincter tágítása. Fiberoszkópra rögzített 40 mm átmérőjű ballonkatéter esetében a tágítás 300 Hgmm nyomással 3 × 2, illetve 2 × 2 percre, míg 35 mm átmérőjű, Microvasive ballonkatéterrel átlagosan 7-8 psi (360–410 Hgmm) nyomással 2 × 2 percre tartott. A beavatkozás előtt a betegek részletes felvilágosítást követően beleegyező nyilatkozatot tölthettek ki. A statisztikai elemzéshez egymintás t-próbát használtunk.

Eredmények

A 375 beteg vizsgálata során 36 esetben (9,6%) találtunk vigorosus achalasiát és 339 esetben (90,4%) klasszikus achalasiát. A betegek tüneteit áttekintve azt tapasztaltuk, hogy a tünetek megjelenésétől a diagnózisig eltelt átlagos idő 70,54 hónap volt, szemben az irodalomban talált 5 évvel¹⁷. A tüneti score átlagos összértéke a beavatkozás előtt 7,36 volt, mely a tágítást követően szignifikánsan, 0,33-ra ($p < 0,05$) csökkent. A nyelési röntgen során vizsgáltuk a nyelőcső legnagyobb átmérőjét, a cardia átlagos átmérőjét és a retenció mértékét. A nyelőcső átmérője csökkent (5,52 vs. 3,4 cm, $p = 0,056$), bár nem szignifikánsan, míg a cardia átmérője jelentősen nőtt (4,9 vs. 9,32 mm, $p < 0,05$). A retenció mértéke szignifikánsan csökkent (14,39 vs. 2,49 cm, $p < 0,05$). A 98 beteg esetében, akiknél a tágítás előtt és után elvégeztük a nyelőcső-manometriát, meghatároztuk az alsó oesophagealis sphincter alacsonyosságát, a LES vektor volumenét és aszimmetriáját. A LES alacsonyosság szignifikánsan csökkent (47,9 vs. 16,37 Hgmm, $p < 0,05$) a tágítás után, a normál inter-

vallum alsó értékhatárához közeli nyomásokat észleltünk. A vektor volumen a záróizom alapnyomásával párhuzamosan szignifikánsan csökkent (49,3 vs. 12,47 Hgmm, $p < 0,05$), míg az alsó nyelőcső-záróizom aszimmetriája növekedett (34,7% vs. 52,8%, $p = 0,054$), bár ez nem bizonyult szignifikánsnak. A 375 beteg esetében összesen 702 alkalommal történt tágitás, a beavatkozások során 6 alkalommal alakult ki szövődményként nyelőcső-perforáció, amely 1,6%/beteg, 0,85%/tágitás gyakoriságnak felelt meg, míg 17 alkalommal (4,5%/beteg, 2,42%/tágitás) észleltünk mucosarepedést, ami spontán gyógyult, műtéti beavatkozást nem tett szükségessé.

Megbeszélés

Az elmúlt 30 év során változtak az achalasia kezelési lehetőségei. Mára egyértelművé vált, hogy a gyógyszeres kezelés gyenge, és annak rövid távú hatásossága és mellékhatásai miatt nem alkalmas az achalasia tartós kezelésére. A botulinum toxin injektlás ma hazánkban még meglehetősen drága beavatkozás, mindemellett hatása átmeneti. Az achalasia leginkább elfogadott és hatékony terápiája az endoszkópos ballon dilatáció és a Heller-myotomia. Számos tanulmány készült annak eldöntésére, vajon melyik a hatékonyabb eljárás, Boeckxstaens és munkatársai nagy betegszámú vizsgálatban azt találták, hogy a ballon dilatáció hatékonysági rátája 1 éves követés után 90%, míg 2 éves követés után 86%, a Heller-myotomia hatékonysága ehhez hasonló, 1 éves követés után 93%, míg 2 év után 90%². A szövődmények tekintetében a ballon dilatáció legsúlyosabb szövődménye a nyelőcső-perforáció, mely 1–3%-ban fordul elő^{2, 11}. Heller-myotomia esetében 12%-ban észlelhető mucosarépedés², amit azonban azonnal – a műtét során – zárnak, és így hosszú távon következményei nincsenek. Egyéves követés során a két terápia beavatkozás között szignifikáns különbséget a refluxbetegség kialakulásában sem tudtak igazolni. Mindkét eljárás azonos módon hatékony és biztonságos, így változatlanul fennáll a kérdés, vajon melyik terápiás módszert válasszuk. Az egyes kezelések esetében a hatékonyság megítélésére különféle prognosztikai tényezőket próbálnak felállítani. A legújabb kutatások eredményei alapján a 40 év alatti, magas alapnyomású alsó nyelőcső-záróizmossal rendelkező férfiak esetében jobb hatékonyságú a Heller-myotomia¹⁶. Más megfigyelések szerint mindkét eljárás esetén jelentős szerepe van a beavatkozás sikerességében a nyelőcső kezelés előtti átmérőjének, 4 cm alatti nyelőcsőátmérő esetén jobb eredményeket észleltek².

Munkánk során a ballonkatéteres tágitás hatásosságát vizsgáltuk saját achalasiás betegeinkben. Cardiatágitást az achalasia leírása óta, 1674 óta végeznek³. A különböző módszerek alkalmazását és módosítását elsősorban a hatékonyság és a biztonság növelése motiválta. A tágitás lényege az izomrostok túlfeszítése, mely a sphincter funkcionális károsodásához vezet²¹, koráb-

ban vértelen myotomiának” is nevezték²². Eredménye, hogy az alsó nyelőcső-záróizom nyomása csökken, ezáltal a cardia a nyelőcsőbe jutó táplálék nyomására megnyílik. Előnye a myotomiával szemben, hogy kevésbé invazív, ugyanakkor megmarad a beteg bőfögési és hányási képessége. A ballonos tágitás a myotomiához hasonlóan csak tüneti kezelésnek tekinthető, a dysphagia megoldását jelenti, azonban a nyelőcső motilitászavara megmarad. Vizsgálatunkban a tágitás hatékonyságát a beteg tüneteinek változása, nyelési röntgen adatainak elemzése és a betegek egy részében manometria segítségével mértük fel. A betegek panaszai a beavatkozást követően szignifikánsan csökkentek, a panaszok közül a dysphagia és a regurgitáció szinte maradéktalanul megszűnt. Nyelési röntgen eredményeit áttekintve a nyelőcső ürülése gyorsult, a retenció mértéke, mely a nyelőcső dilatációjában és a beteg panaszainak fenntartásában a legfontosabb szerepet játssza, szignifikánsan csökkent a beavatkozás után. A cardia átmérője jelentősen javult, míg a nyelőcső átmérője csökkent – bár nem szignifikáns mértékben. Az ürülés üteme, a cardia és a nyelőcső tágassága, a retenció mértéke döntő annak megítélésében, hogy a tágitás ismétlése szükséges-e. Azon 98 beteg esetében, ahol alkalmunk volt nyelőcső-manometria végzésére, az alsó nyelőcső-sphincter alapnyomásának szignifikáns csökkenését, a kezdeti magas alapnyomású sphincter esetében a nyomás normalizálódását, ezzel párhuzamosan a vektor volumen szignifikáns csökkenését és a záróizom aszimmetriájának nem szignifikáns növekedését találtuk. A szövődményrátát tekintve, beteganyagunkban a szövődmények gyakorisága a nemzetközi irodalmi adatokhoz viszonyítva kifejezetten alacsony, 0,85%-ban alakult ki perforáció, míg 2,42%-ban műtéti megoldást szükségessé nem tevő mucosarepedés.

Összefoglalva, a cardia pneumatikus ballon dilatációja achalasia esetén hatékony a beteg panaszainak csökkentésében és a nyelőcsőfunkció javításában, ugyanakkor ismételhető, biztonságos eljárás, amely jó alternatívája a Heller-myotomiának. A beavatkozás alacsony szövődményrátáját figyelembe véve a betegek nagy részében a ballonos tágitás elsőként alkalmazható terápiaként ajánlható.

Irodalom

1. Adamu A: Achalasia: What is the treatment? *Ann Afr Med.* 2008; 7: 141-148.
2. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, Elizalde JI, Fumagalli U, Gaudric M, Rohof WO, Smout AJ, Tack J, Zwinderman AH, Zaninotto G, Busch OR: Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1807-1816.
3. Dughera L, Chiaverina M, Cacciottola L, Cisaró F: Management of achalasia. *Clin Exp Gastroenterol.* 2011; 4: 33-41.
4. Eckardt AJ, Eckardt VF: Current clinical approach to achalasia. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3969-3975.

5. **Ghoshal UC, Kumar S, Saraswat VA, Aggarwal R, Misra A, Choudhuri G:** Long-term follow-up after pneumatic dilation for achalasia cardia: factors associated with treatment failure and recurrence. *Am J Gastroenterol*, 2004; **9**: 2304-2310.
6. **Ghoshal UC, Rangan M:** A review of factors predicting outcome of pneumatic dilation in patients with achalasia cardia. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; **17**: 9-13.
7. **Goldenberg SP, Burrell M, Fette GG, Vos C, Traube M:** Classic and vigorous achalasia: a comparison of manometric, radiographic, and clinical findings. *Gastroenterology* 1991; **101**: 743-748.
8. **Hirano I:** Achalasia. *Clin. Perspectives in Gastroenterology* 2002; **5**: 165-172.
9. **Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S:** Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010; **42**: 265-271.
10. **Inoue H, Tianle KM, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Minami H, Kudo SE:** Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: technique, indication, and outcomes. *Thorac Surg Clin*. 2011; **21**: 519-525.
11. **Katzka DA, Castell DO:** Review article: an analysis of the efficacy, perforation rates and methods used in pneumatic dilation for achalasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; **34**: 832-839.
12. **Khan AA, Shah SW, Alam A, Butt AK, Shafiqat F:** Sixteen years follow up of achalasia: a prospective study of graded dilatation using Rigiflex balloon. *Dis Esophagus*, 2005; **18**: 41-45.
13. **Mikaeli J, Islami F, Malekzadeh R:** Achalasia: a review of Western and Iranian experiences. *World J Gastroenterol* 2009; **15**: 5000-5009.
14. **Misra A, Chourasia D, Ghoshal UC:** Manometric and symptomatic spectrum of motor dysphagia in a tertiary referral center in northern India. *Indian J Gastroenterol* 2010; **29**: 12-16.
15. **Olsen AM, Holman CB, Andersen HA:** The diagnosis of cardiospasm. *Dis Chest* 1953; **23**: 477.
16. **Pratap N, Kalapala R, Darisetty S, Joshi N, Ramchandani M, Banerjee R, Lakhtakia S, Gupta R, Tandan M, Rao GV, Reddy DN:** Achalasia cardia subtyping by high-resolution manometry predicts the therapeutic outcome of pneumatic balloon dilatation. *J. Neurogastroenterol Motil*. 2011; **17**: 48-53.
17. **Richter J:** Achalasia-An update *J. Neurogastroenterol Motil* 2010; **16**: 232-242.
18. **Richter J:** Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001; **358**: 823-828.
19. **Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW:** Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *J. Neurogastroenterol. Motil*. 2010; **22**: 256-261.
20. **Solt J:** Kandidátusi értekezés. 1988.
21. **Solt J, Papp Zs, Nemessányi Z, Patty I:** Late results of endoscopic-pneumatic dilatation in achalasia. *Orv Hetil*. 1988; **129**: 2571-2576.
22. **Solt J, Rauth J, Bohenszky G, Papp Z:** Dilation therapy of achalasia using a ballon catheter attached to a fiberoscop. *Orv Hetil*. 1984; **125**: 1883-1886.
23. **Villanacci V, Annese V, Cuttitta A, Fisogni S, Scaramuzzi G, De Santo E, Corazzi N, Bassotti G:** An immunohistochemical study of the myenteric plexus in idiopathic achalasia. *J. Clin Gastroenterol*. 2010; **44**: 407-410.
24. **Woosuk P, Vaezi M:** Etiology and pathogenesis of achalasia: The current understanding etiology and pathogenesis of achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2005; **100**: 1404-1414.

Levelezési cím: Dr. Vincze Áron
 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 7624 Pécs, Ifjúság útja 13.
 E-mail: Aron.Vincze@aok.pte.hu

INTRACARDIALIS TERIME VESERÁKBAN

Dr. Bencze Ágnes, Dr. Müllner Katalin, Dr. Szabó Emese, Dr. Tulassay Zsolt

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

ÖSSZEFOGLALÁS: Az echokardiográfiás vizsgálat során felismert kóros intracardialis képletek számos kérdést vetnek fel az elkülönítő kórismében (thrombus, vegetáció, tumor). Esettanulmányunkban egy veserákban szenvedő betegben echokardiográfiás vizsgálatral kimutatott kóros intracardialis terime jelentőségét elemezzük.

Kulcsszavak: intracardialis terime, echokardiográfia, világossejtes veserák

Bencze Á, Müllner K., Szabó E., Tulassay Zs: CARDIAC MASSES IN A PATIENT SUFFERING FROM RENAL CELL CARCINOMA

SUMMARY: Abnormal cardiac masses detected by echocardiography raise several problems when establishing differential diagnosis (thrombus, vegetation or tumor). In this case study questions raised by abnormal intracardiac masses detected by echocardiography in a patient suffering from renal cell carcinoma is discussed.

Key words: cardiac masses, echocardiography, clear cell renal cell carcinoma

Magy Belorv Arch 2012; 65: 50–52.

Az echokardiográfiás vizsgálat során látott intracardialis képletek lehetnek műtermékek vagy a normális szív-szerkezet alkotóelemei (a jobb pitvarban Chiari-hálózat, Eustach-billentyű, crista terminalis, a jobb kamrában moderátor köteg, a bal kamrában álinhúrok), illetve kóros intracardialis terimék. Ez utóbbi csoportot a tumorok, a thrombusok és a vegetációk alkotják. Jelenlétükre véletlenszerűen, vagy egyéb okok miatt, leggyakrabban emboliaforrás kutatása céljából elvégzett vizsgálat során derülhet fény⁶. A kóros intracardialis képletek elkülönítésében a kórtörténet alapos ismerete, a kóros terime körültekintő echokardiográfiás elemzése (morfológia, elhelyezkedés), esetleg más kiegészítő képalkotó vizsgálatok alkalmazása (CT, MRI) jelenthetik a megoldás kulcsát.

A leggyakoribb intracardialis terimék a thrombusok és a vegetációk. A kórtörténetben szereplő pitvarfibrilláció vagy szívizominfarktus thrombus lehetőségét veti fel. Vitiumok, műbillentyű vagy pacemaker jelenléte lázas betegség fennállása esetén a vegetáció gyanúját erősíti meg.

Thrombusok

A bal szívfélben elhelyezkedő thrombusok ischaemiás szívbetegségben vagy pitvarfibrillációban fordulhatnak elő. A bal kamrában nagy kiterjedésű anterior vagy csúcsi szívizominfarktus után, a bal kamra károsodott

szisztolés funkciója esetén (EF 50% alatt) az akinetikus vagy hipokinetikus területen, illetve az aneurysmákban láthatunk thrombusokat. Azonosításukban a színes Doppler- vagy a kontraszt-echokardiográfia segíthet. Napjainkban a szívizominfarktus revascularizációs és fibrinolitikus kezelésének alkalmazása mellett ritkábban fordulnak elő ezek a szövődmények, mint korábban. A bal pitvarban, de legfőképpen a bal pitvari fülcsében elhelyezkedő thrombusok pitvarfibrillációban, mitralis stenosisban szenvedő betegekben láthatók. A fülcsethrombusok kimutatására csak a transoesophagealis echokardiográfia alkalmas⁶. A jobb szívfélben látott thrombusok a thromboemboliás betegség részjelenségei⁵.

A vegetációk a fertőzőes endocarditis egyértelmű bizonyítékai. Transthoracalis echokardiográfiával a natív billentyűk vitorláin, ritkábban az endocardium felszínén vagy a papillaris izmokon láthatjuk. Műbillentyű-endocarditis vagy pacemaker-elektroda-endocarditis gyanúja esetén a vegetációk kutatására transoesophagealis echokardiográfia szükséges⁶.

Tumorok

A kóros intracardialis terimék elkülönítő kórisméjében a szívtumorok gyanúját is fel kell vetnünk. Kórbonctani adatok szerint elsődleges malignus szívtumorok igen ritkán, 0,001–0,03%-ban fordulnak elő, a szövetség

RÖVIDÍTÉSEK: CT: komputertomográfia, EKG: elektrokardiográfia, EF: ejekciós frakció, MRI: mágneses rezonancia vizsgálat

tani adatok alapján leginkább sarcomák lehetnek. Gyakrabban láthatunk a szívben másodlagos rosszindulatú daganatokat, tüdő-, emlődaganat-, melanomaát-tétet. A leggyakoribb szívdaganatok viszont benignus jellegűek, a pitvari myxomák az esetek több mint 50%-át alkotják². A transthoracalis és transoesophagealis echokardiográfia nem invazív vizsgálómódszer, amelynek segítségével elemezhető a tumorok morfológiája, mérete, elhelyezkedése, mobilitása, fontos adatokat nyújt az embolisatio veszélyéről, illetve meghatározhatjuk a tumor által okozott hemodinamikai következményeket. Néhány esetben a látott kép nagy biztonsággal adhat választ a tumor jellegéről (pl. pitvari myxoma, papillaris fibroelastoma), de más esetben kiegészítő képalkotó vizsgálatok (MRI) segítenek a pontos kórismében. Az MRI, nagy felbontóképessége miatt, egyes szívdaganatok esetén pontosabb információt szolgáltat a szöveti szerkezetről és a daganat jellegzetességeiről, mint az echokardiográfia¹.

Esettanulmányunkban egy veserákban szenvedő beteg echokardiográfias vizsgálata során felismert kóros intracardialis terime jelentőségét elemezzük.

Esetismertetés

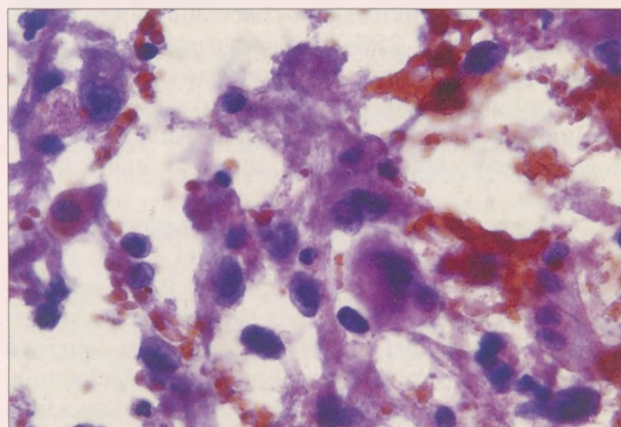
A 74 éves nőbeteg 2011 nyarán vizsgáltuk klinikánk ambulanciáján étvágytalanság, néhány hónap alatt bekövetkező 10 kg-os testsúlycsökkenés, hasi puffadás miatt. Szívelégtelenségre utaló klinikai tünete nem volt. Fizikális vizsgálata során a sovány, sápadt küllemű nőbetegnél 2 harántujjal megnagyobbodott, lekerekített szélű májat, illetve bal oldalon a bordaív alatt csipőlapáig érő rezisztenciát tapintottunk. Ritmusos szívhangokat és normális tartományban lévő vérnyomásértékeket mértünk, zörejt nem hallottunk, szívelégtelensége nem volt. EKG-n sem ritmus-, sem vezetési zavarra utaló eltérést nem regisztráltunk. Laboratóriumi vizsgálatai gyorsult süllyedést (74 mm/l óra) emelkedett alkalikus foszfatáz aktivitást (696 U/l, normális érték 64-300 U/l), gamma-glutamil-transzferázt (194 U/l, normális 5-32 U/l) és LDH-t (1406 U/l, normális 230-460 U/l) mutattak. Mellkas-röntgenvizsgálattal több, kisméretű, éles szélű lágyrész-intenzitású árnyékot észleltünk. Hasi ultrahangvizsgálat során a bal oldali vesében nagyméretű (15 × 85 mm-es) térfoglaló folyamat, a vena renalist és a vena cava inferiori kitöltő tumoros képlet, illetve a májban számos echódús göcos laesio volt látható (1. ábra). Echokardiográfia a jobb szívfél érintettségének gyanúja miatt történt. Ennek során a jobb pitvarban 22 × 24 mm-es, enyhén mobilis képletet találtunk, amely az alapbetegségre való tekintettel áttét vagy thrombus lehetőségét vetette fel (2. ábra). A hasi és mellkasi CT szerint a bal vesében hypervascularizált térszűkítő folyamat észlelhető, amely betérjed a vena renalisba, a vena cava inferiorba és a jobb pitvarba, többszörös máj-, tüdő- és csontát-tétet adva. A retroperitoneumban számos kóros nyirokcsomó, a hasban kevés szabad folyadékot (ascitist) is láthattunk. A jobb vese ép volt. A bal veséből vékonytű-aspirációval nyert minta citológiai vizsgálata vesesejtes carcinomát igazolt (3. ábra). A jobb pitvari terime miatt szívsebészeti konzílium is történt. Az előrehaladott malignus betegség és a vérzés fokozott kockázata miatt szívsebészeti beavatkozás nem történt. A kemoterápiás kezelést a beteg elutasította. A kórismét követő egy hónap múltán otthonában elhunyt, boncolás nem történt.



1. ábra. Hasi ultrahangvizsgálat: a bal vese középső és alsó harmadában nagyméretű, vegyes echogenitású, vascularizált terime



2. ábra. Kétdimenziós echokardiográfias felvétel, csúcsi 4 üregű metszetről: kóros intracardialis terime a jobb pitvarban (22 × 24 mm-es echódús, kissé mobilis képlet)



3. ábra. Világos sejtes veserák szövettani vizsgálata: világos vakuolizált cytoplasmájú, szabálytalan magvú tumorsejtek hatalmas prominens nucleolusszal (dr. Székely Eszter anyaga)

Megbeszélés

A vesecarcinómák a felnőttkori rákos megbetegedések 2-3%-át teszik ki. Férfiakban kétszer gyakrabban fordul elő, mint nőkben, az esetek többségében 50 éves kor fölött alakul ki. Hajlamosító tényezők a dohányzás, az elhízás, az idült veseelégtelenség talaján kialakult szerzett cystás vesebetegség. Előfordulása sporadikus, családi halmozódás sclerosis tuberosában és von Hippel-Lindau-szindrómában fordulhat elő. Szövettanilag világos sejtes (60%), papillaris (5-15%), kromofób carcinómát (5-10%) és Bellini-tumort (1%) különböztetünk meg⁸.

A veserák leggyakoribb formája a világossejtes veserák, amelynek külleme a mellékvese kéregállományára hasonlít, ezért Grawitz ezt a daganatot mellékvesecsisírákból származtatta. Ebből adódik a hypernephroma vagy Grawitz-tumor elnevezés. Ezek a daganatok a proximalis kanyarulat csatornák hámszejtjéből származnak, így adenocarcinómának tarthatók. Napjainkban a nemzetközi némenklatúrában a vesesejtes rák (renal cell carcinoma) elnevezés használatos. A daganat növekedése során áttörheti a vesetokot, beszűrheti a környező szöveteket, nyirok- és érinvázió kapcsán áttétek alakulhatnak ki a nyirokcsomókban vagy távoli szervekben (tüdő, csont, agy, máj, mellékvese)⁷. A veserákra jellemző a vena renalison át a vena cava inferior felé terjedés. A tumorfragmentumok leszakadása és a vérárammal történő sodródása tüdőembóliát vagy tüdőáttétet okozhat. A tumormassza, valamint a rákódott thrombus betérjedhet a jobb pitvarba vagy a tricuspidalis szájadékon át a jobb kamrába, és súlyos kerin-gési zavart okozhat³.

A veserákra jellemző klinikai hármastünetegyüttes: deréktáji fájdalom, tapintható hasi terime (30%) és haematuria, további lehetséges tünetek a láz, anaemia, fogyás, illetve varicokele férfiakban. A képalkotó vizsgálatok fejlődésével egyre gyakrabban tünetmentes betegekben azonosítják. Nincs jellegzetes laboratóriumi eltérés. Haematuria 60%-ban fordulhat elő, de esetünkben még mikroszkópos haematuriát sem mutattunk ki. A betegek 25%-ában paraneoplasztikus jelenségek figyelhetők meg (erythrocytosis, hypercalcaemia, Cushing-szindróma)⁸. Képalkotó vizsgálatok (hasi ultrahang-, CT- vagy MRI-vizsgálat) elvégzése szükséges a kórkép felismeréséhez, illetve az áttétek kimutatására.

A kóros intracardialis terime esetünkben áttét és/vagy thrombus lehetett. Az irodalmi adatok szerint számos malignus kórképben láthatunk kóros echokardiográfiás eltérést. Pericardialis áttét tüdő- és emlőcarcinómában fordulhat elő. Haematogen úton létrejövő szivizomáttétet melanoma, lymphoma, leukaemia, csontsarcoma esetén láthatunk. Érinvázió kapcsán a vena cava inferioron keresztül a vesecarcinoma, a hepatocellularis carcinoma, az uterus leiomyomatosis okozhat áttétet a jobb pitvarban vagy a jobb kamrában⁴.

Következtetés

A leggyakoribb kóros intracardialis terimék thrombusok vagy vegetációk. Ha felmerül a tumor gyanúja, alapos körültekintéssel kell eljárunk. A kórtörténetben szereplő malignus alapbetegség, a tumoros képlet morfológiája, elhelyezkedése, képalkotó vizsgálatokkal észlelhető szöveti jellegzetességek értelmezése vagy bizonyos esetekben célzott biopsziás vizsgálat segíthet a kóreredet tisztázásában.

A másodlagos szívtumorok és/vagy a társuló thrombusok echokardiográfiás kimutatása történhet véletlenszerűen vagy célzott vizsgálat kapcsán, ugyanis nemritkán ezek a folyamatok panaszt is okozhatnak.

Malignus kórképekben megjelenő szív- és érrendszeri panaszok vagy tünetek esetén (új zörej, ritmuszavar, szívelégtelenség, tüdőembólia, tamponád) a panaszok hátterében szívüregi áttét állhat, amelyek kimutatására az echokardiográfia gyors és szakszerű elvégzése szükséges.

Köszönetnyilvánítás: Köszönjük dr. Székely Eszternek, a Semmelweis Egyetem II. Sz. Patológiai Intézet egyetemi adjunktusának, hogy rendelkezésünkre bocsátotta a szövettani vizsgálat képanyagát.

Irodalom

1. **Altbach MI, Squire SW, Kudithipudi V, Castellano L, Sorrell VL:** Cardiac MRI is complementary to echocardiography in the assessment of cardiac masses. *Echocardiography* 2007; **24:** 286-300.
2. **Bruce CJ:** Cardiac tumours: diagnosis and management, *Heart* 2011; **97:** 151-160.
3. **Dzsinich Cs:** A nagy vénák és daganatos betegségek összefüggései *Háziorvos Továbbképző Szemle* 1996; **1:** 329-330.
4. **Leitman M, Kuperstein R, Medalion B, Stamler A, Porat E, Rosenblatt S, Konen E, Krakover R, Vered Z:** A highly unusual right atrial mass presented in two women. *Eur J Echocardiogr* 2008; **9:** 833-834.
5. **Laissy JP, Fernandez P, Mousseaux E, Dacher JN, Crochet D:** Cardiac tumors. *J Radiol* 2004; **85:** 363-9.
6. **Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, Habib G, Ringelstein EB, Sicari R, Zamorano JL, Sitges M, Caso P:** Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2010; **11:** 461-76.
7. **Szokoly V:** A vesedaganatok felismerése és kezelése, *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 1996; **1:** 232-234.
8. **Tulassay Zs (szerk):** A Belgyógyászat alapjai, *Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest* 2011; 1137-1138.

Levelezési cím: Dr. Bencze Ágnes
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi
Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: bencezagnes@hotmail.com

AZ ANTACIDÁK ÉS A GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK

Dr. Eggenhofer Judit

GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerző a közlemény elején bevezetésként a gyógyszerkölcsonhatásokról ad ismertetést. Ezt követi az antacidák rövid jellemzése. A közlemény főtémája az antacidák és egyes gyógyszerek közötti interakciók leírása és értékelése. Befejezésként a hazai antacidák alkalmazási előírásainak 4.5 pontjából ad választást.

Kulcsszavak: gyógyszerinterakciók, antacidák, antacidák és más gyógyszerek közötti interakciók

Eggenhofer J: ANTACIDS AND DRUG INTERACTIONS

SUMMARY: The author in the introduction of the article summarises the basic knowledge of drug-interactions and gives a short review on antacids. The main topic of this article is the description and assessment of the interactions between antacids and other drugs. Finally we can find some examples for 4.5 section of SmPC of antacids on the market in Hungary.

Key words: drug interactions, antacids, interactions between antacids and other drugs

Magy Belorv Arch 2012; 65: 53–58.

Mit nevezünk gyógyszerkölcsonhatásnak?⁵

Kölcsonhatásnak – latin szóhasználattal interakciónak – nevezzük a kettő vagy több gyógyszer egyidejű adásakor kialakuló hatást. Ez az úgynevezett gyógyszer-gyógyszer kölcsonhatás. Befolyásolhatja akár pozitív vagy akár negatív irányban az alkalmazott készítmények terápiás hatásait, megváltoztathatja a hatóanyagok farmakokinetikáját, esetleg metabolizmusát, de kiválthat egyéb hatást, például káros mellékhatásokat is. A kölcsonhatások definíciójának megfogalmazásakor számtalan esetben találkozhatunk az „előre nem látható” kifejezéssel. Ez nem fogadható el teljes mértékben, mivel a gyógyszerek kölcsonhatásai a legtöbb esetben jól ismertek, igenis előre láthatóak. Bizonyíték erre a minden forgalomban lévő gyógyszerre vonatkozóan kötelezően összeállított „Alkalmazási előírás”, és ennek a 4.5 „Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók” című pontja, amelyben részletes, mindenre kiterjedő tájékoztatást kaphatunk a várható és ismert kölcsonhatásokra. Természetesen nem zárható ki az előre nem ismert kölcsonhatás megjelenése sem, a fogalom elfogadott és alkalmazott meghatározása mégis tévesen mondja ki az előre nem ismert jelleget.

Ismert azonban olyan kölcsonhatás is, amely egyetlen gyógyszer adásakor jelentkezik. Ilyen esetben természetesen nem beszélhetünk gyógyszer-gyógyszer kölcsonhatásról. Klasszikus példaként ismert a nem szelektív monoaminoxidáz-gátlóknak (MAO-bénítók) tiraminban gazdag ételek fogyasztásakor súlyos hipertóniás krízist kiváltó hatása. Az antacidák között a

Rennie Duo rágótabletta Alkalmazási előírása² tesz említést ilyen típusú interakcióra:

„4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Antacidumok hatása a laboratóriumi értékekre:

Az antacidumok alkalmazása befolyásolhatja a fiziológias értékeket/elemezéseket. A kiválasztó rendszerben emelkedhet a pH, míg a foszfát és kálium szérumszintje csökkenhet az antacidumok hosszú ideig, nagy mennyiségben történő alkalmazásakor.”

Terápiás interakciók

A gyógyszerkölcsonhatások egyik leggyakoribb formája a terápiás interakció. Ezek a gyógyszerek klinikai hatásait és/vagy farmakokinetikai tulajdonságait befolyásolhatják. Ez utóbbi kölcsonhatások megváltoztatják a farmakokinetika legjellemzőbb lépéseit, így a felszívódást, a megoszlást, a metabolizmust és a kiürülést. A metabolizmus vagy más néven a biotranszformáció során a szervezet a testidegen gyógyszermolekulákat enzimmatikus úton lebontja. A folyamat főenzime a citokróm P-450 enzimcsalád a maga mintegy 500 izoenzimével. Ezek közül a gyógyszer-metabolizmusban a CYP3A, a CYP2D és a CYP2C játszik döntő szerepet. Ha két együtt adott gyógyszer ugyanazon az izoenzimen metabolizálódik, akkor metabolizmusuk sérül, aminek következménye lehet a gyógyszer plazmaszintjének emelkedése (mivel lassul a lebontás) vagy csökkenése (mivel gyorsabb a kiürülés). Mindkét

változás, azaz interakció befolyásolhatja mind a terápiás hatást, mind a mellékhatásokat.

Az antacidák

Az antacidák – melyeknek legősibb képviselője a szó-dabikarbóna – gyógyszerként történő alkalmazása visszanyúlik a XIX. századig. Hatásukról kezdetben csak az volt ismert, hogy a gyomorban gyengén lúgos, azaz bázikus tulajdonságuk révén a sósavat megkötik. Ez volt az ún. „klasszikus” antacida hatás. Az utóbbi évek felismerései azonban bővítették hatásspektrumukat. Ma már ismert, hogy a gyomornyálkahártyát védőréteggel vonják be. Ez a bevonat erősíti a gyomor sósavval szembeni védekező mechanizmusát, és egyben védelmet is biztosít a nyálkahártyát károsító anyagokkal szemben. Az antacidák bár nem sorolhatóak a modern gyógyszerkutatók kiemelkedő eredményei közé, jelentőségük a gyógyszeres terápiában még napjainkban is elfoglalt fontos szerepükben rejlik.^{1,2}

Gyógyszerként történő rendszeres alkalmazásuk Bertram Welton Sippy (1866–1924) nevéhez köthető, aki New Yorkban 1915-ben elsőként adta betegeinek étkezések között, többek között a napjainkban is használt magnézium-hidroxidot. Ez volt a Sippy-diéta. Hosszú időn át a gyomorsavval összefüggő, a gyomor-bél rendszer felső szakaszát érintő kórképek kezelésében az elsőként választandó, az ún. the drugs of choice készítmények az antacidák voltak. Bár az elmúlt évtizedekben megjelenő, a gyomorsav hatásait befolyásoló, különböző hatásmechanizmusú modern gyógyszerek jelentősen beszűkítették alkalmazásukat a peptikus fekély kezelésében, de azokat kiszorítani nem tudták.

Az antacidák gyenge bázisok. Gyógyszerek hatóanyagaként több vegyértékű, azaz polivalens kationokkal – kalciummal, alumíniummal, magnéziummal – képzett só formájában vannak jelen. Farmakokinetikájukra jellemző, hogy felszívódva a bélrendszerből a szervezethez vagy a vizelettel, vagy gyenge bázisok lévén, a sósavval bázikus sókat (pl. hidroxidot, karbonátot, foszfátot, kloridot) alkotva, a széklettel ürülnek ki. Számos antacida hatóanyaga lokálisan fejti ki hatását, azaz nem szívódik fel. Ezeknél szisztémás mellékhatásokkal nem kell számolni.

Az antacidák kölcsönhatásai

Az antacidák napjainkban a vény nélküli, az OTC készítmények széles körét alkotják, így alkalmazásuk igen gyakran orvosi vagy gyógyszerészi javallat, orvosi vagy gyógyszerészi ellenőrzés nélkül történik. Éppen ezért az sincs ellenőrizve, hogy milyen egyéb gyógyszerrel egyidőben kerülnek alkalmazásra, milyen gyógyszerkölcsönhatás alakulhat ki alkalmazásuk során. Így nehéz a kölcsönhatások kivédése, nyomon követése. Bár a gyógyszerekhez mellékelte Betegtájékoztatók segítséget, felvilágosítást nyújthatnak a betegek számára a lehetséges kölcsönhatásokra vonatkozóan,

azonban nem biztos, hogy ez megfelelően helyettesítheti a szakemberek szerepét.

Az antacidák gyógyszerkölcsönhatásainak mechanizmusai⁴

Az antacidák gyomorsavfüggő gyógyszerkölcsönhatásai

Az antacidák többsége szilárd gyógyszerformában (tabletta, kapszula) jelenik meg törzskönyvezett készítményként. A terápiás hatás megjelenéséhez a hatóanyagoknak a gyógyszerkészítményből a gyomor-, illetve a bélnedvbe történő kioldódása, illetve onnan történő felszívódása szükséges. Ezt a folyamatot elsősorban – számos egyéb faktor mellett – a gyomornedv pH-értéke befolyásolja, mivel a gyenge bázisok és savak oldhatósága kifejezetten pH-függő folyamat. Jól ismert, hogy a gyomornedvben a gyógyszerforma disszoluációs sebessége számos gyógyszer felszívódásának meghatározó lépése. A szilárd gyógyszerformáknál a felszívódás sebessége és bizonyos esetekben mértéke is kifejezetten lassúbb, összehasonlítva azt a folyékony gyógyszerformáknál tapasztaltakkal.

Vegyük példának az imidazol szerkezetű antifungális szereket, így a ketokonazolt és az itraconazolt. Ezek a vegyületek savas disszociációs állandóval (pKa) rendelkező gyenge bázisok, amelyek 4 feletti pH-értéknél gyakorlatilag oldhatatlanok. Antacidával történő egyidejű alkalmazásukkor a gyomornedvben a pH-érték az antacida hatásából eredően 4 fölé emelkedik. Ha ez hosszabb ideig áll fenn, mint a gyomor ürülése, akkor mindkét antifungális szer hatóanyaga kioldódása nélkül éri el a vékonybelet, ami felszívódásukat és terápiás hatásukat jelentős mértékben csökkenti. A gastroenterológia népszerű készítményei közül a H₂-receptor-blokkolók és a protonpumpagátlók oldhatóságának pH-függősége okoz az antacidával történő együttadásakor jelentős AUC-érték-változást, ami a felszívódott hatóanyag-mennyiség megváltozását jelzi.

Ellenkező példák is ismertek. Számos, gyenge savas karakterrel rendelkező gyógyszer – például a nem szteroid gyulladásgátlók – szinte oldhatatlanok az erősen savas gyomornedvben, de jól oldódik semleges pH-értéknél. Ezért a gyomornedv pH-értékének antacida okozta emelkedése növelheti a gyomorban való oldhatóságukat, és ennek következtében felszívódásuk sebességét és bizonyos esetekben mértékét is.

A hatóanyagok oldhatóságát a pH-függő tulajdonság mellett az alkalmazott gyógyszer technológiai forma is befolyásolhatja. Érdekes módon az antacida a mikronizált glibenclamid esetében a C_{max} - vagy az AUC-értéket nem befolyásolja, de jobb oldhatóságot biztosít. A pH-függő disszoluációval rendelkező gyógyszer hatását befolyásolhatja az alkalmazott gyógyszerforma disszoluációs karaktere.

Kelátképződés

A kelátképződés más szóval gyűrűképződés. (A chele görög eredetű szó, jelentése rákolló, hiszen a többfogú ligandum úgy veszi körbe a központi iont, mint ahogy a rák ollója fog be egy tárgyat.) A kelátképződés fogalma az 1800-as években jelent meg, amikor felfedezték, hogy a fémek azzal a képességgel rendelkeznek, hogy különböző molekulákhoz több kötéssel kapcsolódhatnak. A folyamat során kialakuló komplex vegyület úgy határozható meg, mint egy olyan kémiai szerkezet, amelyben egy vagy több molekula koordinatív kötéssel megköt egy fématomot.

Az antacidák esetében a kelátreakció vagy kelátképződés akkor jelenik meg, amikor egy többértékű fém – így az alumínium vagy a magnézium – szerves molekulával gyűrűs komplexet képez.

Klasszikus példa a kelátképződésre az antacidák világában a tetraciklin antibiotikumnak alumínium-hidroxiddal, magnézium-hidroxiddal történő egyidejű adása. Ismert tény, hogy ebben az esetben a tetraciklin és analógjainak biohasznosulása a kontrollértékhez viszonyítva több mint 80%-kal csökken. Mivel ez az interakció H_2 -receptor-blokkolók és protonpumpagátlók antacidával történő egyidejű alkalmazásakor nem játszódik le, a gyógyszer-gyógyszer interakció mechanizmusa inkább magyarázható az antacidák kelátképző tulajdonságával, mint a gyomornedv pH-értékének emelkedésével. A tetraciklin-molekula szerkezetében különböző helyek alkalmasak fém kationokkal kelátképzésre. A tetraciklin kelátok rendkívül stabil komplexek. Gyakorlatilag oldhatatlanok és ennek megfelelően nem képesek a nyálkahártyán át történő felszívódásra.

Az alumíniumionok rendkívül stabil és oldhatatlan komplexet képesek képezni kinolonokkal. Ezek a kelátok sem képesek a bélből történő felszívódásra.

A tetraciklineknek és a kinolonoknak antacidákkal történő kelátképződése az alkalmazásuk közötti megfelelő, elegendő idő beiktatásával védhető ki. Ez a mindennapi gyakorlatból jól ismert.

Gyomor-bél rendszer motilitását befolyásoló hatás

Az antacida-hatóanyagként leggyakrabban alkalmazott ionok az alumínium és a magnézium eltérő módon befolyásolják a gyomor-bél rendszer motilitását.

Az alumíniumtartalmú antacidák lassítják a gyomorürülést, míg a magnéziumtartalmúak olyan mértékben is gyorsíthatják a bélrendszer motilitását, hogy az akár hasmenést is okozhat. A napjainkban gyakran használt, alumínium- és magnéziumsót is tartalmazó kombinált antacidák azonban nem befolyásolják a gyomorürülés idejét, azaz a két hatóanyag kiegyensúlyozza az önmagában jelentkező motilitást befolyásoló hatásukat. Elméletben, az időben elhúzódó gyomorürülés rontja a hatóanyag felszívódásának sebességét (például csökkent C_{max} , elhúzódó t_{max}), de nem befolyásolja a felszívódás mértékét (például csökkent AUC). Ennek

megfelelően a gyógyszer az erősen savas gyomornedvben is stabil. A szakirodalomból nem ismert olyan antacida gyógyszer-gyógyszer interakció, amely klinikai mértékben jelentős változást okozott volna a gyomor motilitásában.

A vizelettel történő kiürülést befolyásoló hatás

Az antacidák bázikus vegyületek, ezért emelhetik a vizelet pH-értékét. Ez a hatás elsősorban a felszívódó antacidáknál – nátrium-hidrokarbonát, kalcium-karbonát – jelentkezik. Tartós alkalmazásukkor károsíthatják a vese működését. Fel nem szívódó alumínium-hidroxidot és magnézium-hidroxidot tartalmazó antacida terápiás dózisban alkalmazva szignifikáns mértékben megemeli a vizelet pH-értékét (pH = 5,8–6,8).

Az antacidák és az egyes gyógyszer-csoportok interakciói

Antibakteriális/antivirális hatóanyagok

Tetraciklin antibiotikumok

Már az ötvenes években megfigyelték, hogy az alumínium-hidroxid-tartalmú gél és a klórtetraciklin-tartalmú készítmény egyidejű adásakor interakció lép fel. Az ezt követő vizsgálatok más tetraciklin antibiotikumnál is igazolták ezt az interakciót. A vizsgálatok során tapasztalták, hogy az alumínium- és magnézium-hidroxid átlagosan 90%-ban befolyásolták a tetraciklin, a doxiciklin és a demeklociklin felszívódását. Számos klinikai vizsgálatban a tetraciklin AUC-értéke antacidával történő alkalmazáskor megváltozott. Mint azt már az előzőekben leírtuk, az interakció mechanizmusa a kelátképződés.

Fluorokinolinok

Az 1980-as évektől ismert és azóta már széles körben alkalmazott fluorokinolinok alkalmazásakor gyorsan felismerték, hogy az alumínium- vagy magnézium-hidroxid és ciprofloxacín egyidejű adásakor a ciprofloxacín C_{max} - és AUC-értéke mintegy 90%-kal alacsonyabb az önmagában alkalmazott ciprofloxacín esetében mért értékhez viszonyítva.

A fluorokinolinok és az antacidák klinikai jelentőségű interakciójára példa az az eset, amikor norfloxacinérzékeny *P. aeruginosa*-infekcióban elmaradt a norfloxacintól jogosan várt terápiás hatás a norfloxacín extrém alacsony plazmakoncentrációjának következtében. Az ezt követő farmakokinetikai vizsgálatok megerősítették azt, hogy az alumínium-, a magnézium- és a kalciumtartalmú antacidák egyrészt számos fluorokinolin AUC-értékét csökkentetik, másrészt azt tapasztalták, hogy a vizeletből történő visszaszívás mértéke 50%-kal kisebb. A H_2 -receptor-blokkolók nem okoznak észrevehető változást a ciprofloxacín AUC-értéké-

ben, ami jelzi, hogy a fluorokinolinok és az antacidák interakciója a kelátképző tulajdonsággal függ össze.

Béta-laktám antibiotikumok

A béta-laktám antibiotikumokhoz tartozó penicillinek és kefalosporinok kémiai szerkezete eltérő. Ez a kémiai szerkezetbeli különbözőség eltérő interakciókat eredményez. Így például az első és második generációjú kefalosporinok (cefalexin, cefixim) esetében antacida egyidejű adása jelentősen nem változtatja meg az AUC-értéket. Ugyanakkor a harmadik generációs kefalosporinok közül néhány, például a prodrugként ismert cefpodoxim-proxetil érzékeny az antacida gyógyszer-interakcióra. Klinikai vizsgálatban az antacida-val történő együttadás szignifikáns mértékben csökkentette az AUC-értéket. A harmadik generációs kefalosporinok közül a ceferam-pivotil vagy a cefetamet-pivotil esetében nem jelentkezett antacida interakció.

Antiretrovirális gyógyszerek

A HIV/AIDS betegség kezelésben az antiretrovirális szerek megjelenése jelentős előrehaladást hozott. Az ebbe a gyógyszer-csoportba tartozó HIV-proteáz-inhibitorok gyakori mellékhatása a hasi diszkomfort. Ezért itt az antacidák adása – a H_2 -receptor-blokkolók és a proton-pumpagátlók mellett – igen gyakori. Néhány HIV-proteáz-inhibitor oldékonysága pH-függő. Klinikai megfigyelés szerint egészséges vizsgálati alanyokban az egy-szeri dózisu puffert, magnézium-hidroxid és kalcium-karbonát segédanyagot tartalmazó didanosin tabletta (Videx tabletta) és az atazanavir kombinált terápiában alkalmazva az atazanavir C_{max} - és AUC-értéke közel 90%-kal csökkent. Ugyanakkor a gyomormedv-ellenálló (enterocoated), puffert nem tartalmazó didanosin tabletta (Videx EC) nem változtatta meg a C_{max} - és AUC-értékeket. Ez azt valószínűsíti, hogy nem maga a didanosin, hanem annak puffertkomponensei felelősek az atazanavir farmakokinetikájának megváltozásáért.

Antivirális hatóanyagok

Az oseltamivir és a valaciclovir bélrendszerből történő felszívódását az antacidák nem befolyásolták.

Gyulladásgátlók

Nem szteroid gyulladásgátlók

A nem szteroid gyulladásgátlónak antacidákkal való gyógyszerinterakcióinak értékelést megnehezíti az a tény, hogy mindkét gyógyszer-csoportban számos OTC szer van, tehát egyidejű alkalmazásuknál a szakmai kontroll hiányozhat és hiányzik is. A problémát tovább fokozza, hogy mivel a nem szteroid gyulladásgátlók mellékhatásként gyakran okoznak dyspepsiát és gyomornyálkahártya-károsodást, így szinte előírászerű az

antacidák egyidejű alkalmazása. Emiatt biztosan számolni kell az antacidák és a nem szteroid gyulladásgátlók közötti interakcióval. Nyomon követésük azonban szinte lehetetlen, mert alkalmazásukkor előfordulhat, hogy mindkét gyógyszer-csoportból OTC szert vesz be a beteg, minden szakmai felügyelet nélkül. Éppen ezért nehezen ismerhető meg e két csoport tagjai közötti interakció. Ismert, bár teljes mértékben nem igazolt, hogy a magnézium-hidroxid- vagy nátrium-hidrokarbonát-tartalmú készítmények igen, de az alumínium-tartalmúak nem emelik a nem szteroid gyulladásgátlók felszívódásának sebességét és esetleg annak mértékét.

Kortikoszteroidok

A kortikoszteroidok is eltérő módon adnak gyógyszer-gyógyszer interakciót antacidákkal. Klinikai vizsgálatokban az antacidák és prednizon egyidejű alkalmazása átlagosan 40%-kal csökkentette az utóbbi C_{max} - és AUC-értékét. A prednizonon ugyanakkor nem váltott ki gyógyszer-gyógyszer interakciót, ha antacida-val együtt adták. Ismert, hogy a prednizon prednizonná metabolizálódik, ezért a kölcsönös átalakulás lehetősége igen nagy mértékű. Mivel az említett vizsgálatban csak a prednizonon szérumkoncentrációját mérték, ennek az antacida/kortikoszteroid interakciónak klinikai jelentősége nem tisztázott.

Cardiovascularis gyógyszerek

Béta-receptor-blokkolók

A béta-adrenerg receptor antagonisták, a béta-receptor-blokkolók és az antacidák interakcióinak megítélése ellentmondásos. Egy klinikai vizsgálatban atenolol és antacidák egyidejű alkalmazásakor az atenolol C_{max} - és AUC-értéke 35%-kal csökkent. A csökkenés klinikai jelentősége nem értékelhető.

Renin-angiotenzin rendszert blokkolók

ACE-gátlók. Az ACE-gátlók közül csak kaptopril/antacida interakció ismert. Itt a kaptopril AUC-értéke 42%-kal lett alacsonyabb.

Angiotenzin-II-receptor-gátlók. Klinikai vizsgálatok szerint az ehhez a gyógyszer-csoportba tartozó olmesartan C_{max} - és AUC-értékét az egyidejűleg adott alumínium- és magnézium-hidroxid 36, illetve 22%-kal csökkentette.

Szívre ható glikozidok

Ebben a gyógyszer-csoportban is ellentmondásos az interakciók megjelenése. A digoxin farmakokinetikáját a magnézium- illetve az alumíniumsók egyes esetekben befolyásolták (csökkent az AUC-érték), más vizsgálatban pedig nem találtak klinikai szempontból jelentős változást.

Orális antidiabetikumok

Szulfanilurea antidiabetikumokra vonatkozóan található irodalmi adatok. A magnézium-hidroxid fokozta, az alumínium-hidroxid nem befolyásolta a nem mikro-nizált formájú glibenklamid és a tolbutamid felszívódásának sebességét.

A fel nem szívódó, hatását a bélcsatornában kifejtő akarbóz és antacida interakciót farmakodinámiás válasszokkal értékelték a szérum glükóz- és inzulinszintjének mérésével. A vizsgálatokban a mért paraméterek értékeiben nem találtak változást.

Fekélygátlók

A gyomor-bél rendszer felső szakasza gyomorsavfüggő kórképeinek terápiájában mindennapos az antacidák és a H₂-receptor-blokkolók, illetve a protonpumpagátlók egyidejű alkalmazása.

Számtalan klinikai adat ismert arra vonatkozóan, hogy az antacidák szignifikánsan csökkentik a H₂-receptor-blokkolók C_{max}- és AUC-értékét, azonban ez a csökkenés olyan kismértékű, hogy klinikai jelentőséggel nem bír.

Tirozinkináz-gátlók

Az antacidák közül az alumínium- és magnézium-hidroxid a tirozinkináz-gátló dazatinib C_{max}- és AUC-értékét 58, illetve 48%-kal csökkentette. Az imatinib farmakokinetikáját az antacidák nem befolyásolták.

Bifoszfonátok

A bifoszfonátok fő indikációs területe az osteoporosis és más csontrendszeri megbetegedések. Mivel a bifoszfonátok nagy affinitást mutatnak a kalciumhoz és más többértékű kationhoz, elméletileg kézenfekvő a kelátképzés lehetősége, ami megváltoztathatja a felszívódást. Ezt figyelembe véve a gyógyszercégek a bifoszfonátok és az antacidák bevétele között legalább félórás eltérést javasolnak.

Központi idegrendszerre ható szerek

A központi idegrendszerre ható anyagok (benzodiazepinek, levodopa, litium-karbonát, ondanszetrón, fenitoin, szulpirid, szertindol, ziprazidon) célzott klinikai vizsgálatai nem igazoltak az antacidákkal gyógyszerinterakciót.

Mit olvashatunk a hazai antacidák „Alkalmazási előírásaiban” és „Betegtájékoztatóiban”?

A bevezetőben kritikát olvashatunk a gyógyszerinterakciók definícióira vonatkozóan, azaz, hogy ezek „előre nem látható” kölcsönhatások. Már ott is utaltunk arra, hogy a gyógyszerek „Alkalmazási előírásai” (4.5

pont) részletes tájékoztatást adnak a lehetséges interakciókra vonatkozóan, igazolva azt, hogy ezek előre ismertek.

A hazai antacidakínálatból néhány készítmény „Alkalmazási előírásának” 4.5 pontjából idézünk részletet, bemutatva egyrészt azt, hogy lám ezek előre ismertek, másrészt, hogy az antacida gyógyszercsoport egyes tagjai nagyon hasonló interakciókat adnak, így természetes, hogy a megnevezett interakciók szinte azonosak, közöttük tulajdonképpen csak fogalmazásbeli eltérések találhatóak.³ Íme a példák:

Tisacid 500 mg tableta

„A gyógyszer a gyomorsav pH-értékének változtatásával megváltoztathatja más gyógyszerek szétesését, felszívódását, biológiai hozzáférhetőségét, renális kiválasztását és farmakodinámiáját, ezért javasolt, hogy a Tisacid 500 mg tableta és más gyógyszer bevétele közt 1-2 óra teljen el.”

Talcid 0,5 g rágótableta

„Talcid rágótableta nem alkalmazható egyidejűleg az alábbi gyógyszerekkel, mert a felszívódásukat befolyásolhatja: glikozidok; tetraciklin- és kinolonszármazékok, mint a ciprofloxacín és ofloxacín, nátrium-fluorid, H₂-receptor-blokkolók; kenodezoxikólsav; kumarin-származékok.

Általánosságban minden más gyógyszert 1-2 órával a Talcid rágótableta alkalmazása előtt vagy után kell bevenni felszívódásuk megváltozásának elkerülése érdekében.”

Maalox rágótableta, Maalox belsőleges szuszpenzió

„A következő gyógyszerek felszívódása a gyomor-bél rendszerből egyidejű szedés esetén csökken, ezért javasolt, hogy az alumíniumtartalmú antacidumok bevétele jóval más gyógyszerek előtt vagy után történjen.

Lehetőség szerint legalább 2 óra teljen el a következő gyógyszerek és a Maalox tableta bevétele között.” (Ezt hosszú felsorolás követi.)

Rennie Duo rágótableta

„Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek felszívódásának mértékében jelentkező lehetséges változások miatt nem ajánlott a savkötő készítmények és egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása. Az antacid készítményeket az egyéb gyógyszerek beviteléhez képest nem egyszerre, hanem 1-2 óra múlva javasolt alkalmazni.”

Gaviscon borsmenta ízű belsőleges szuszpenzió tasakban

A Gaviscon ez egyik legújabb bevezetett antacida. A példaként itt megemlített készítmények közé nem

elsősorban újdonsága, hanem összetétele miatt került beválasztásra.

Hatóanyagai: nátrium-alginát, nátrium-hidrogén-karbonát, kalcium-karbonát.

Az *alginsav* és nátriummal alkotott sója, a *nátrium-alginát* egyes barna algák sejtfalának alkotóeleme. Hatásmechanizmusa alapján tulajdonképpen nem is antacida, hogy mégis ebbe a gyógyszercsoportba sorolható, annak oka egyrészt speciális hatása, másrészt az, hogy gyógyszerekben „valódi” antacidákkal kombinálva található meg. Hatásmechanizmusa speciális. A gyomorban (a nátrium-alginát azonnal alginsavra bomlik) a gyomorsavval reakcióba lépve közel semleges pH-értékű, viszkózus alginsavgél réteget képez, amely a gyomortartalom felszínén lebegve, fizikális védőréteggént megakadályozza a gastrooesophagealis refluxot. Előfordulhat, hogy maga az alginsavréteg kerül vissza a nyelőcsőbe a gyomortartalom helyett, ez fájdalomcsillapító hatású lehet. A hatás fizikai és lokális jelle-gű.²

Kiválasztásra került még ez a készítmény azért is, mivel ez az egyetlen olyan forgalomban lévő gyógyszer-specialitás, amelynek hatóanyaga a „jó öreg szó-dabikarbóna”, hivatalos nevén a *nátrium-hidrogén-karbonát*.

„A savlekötőként ható kalcium-karbonát jelenléte miatt a Gaviscon bevétele és más gyógyszerek, különösen H₂-antihisztaminok, tetraciklinek, digoxin, fluorokinolon, vassók, ketokonazol, neuroleptikumok, tiroxin, penicillamin, béta-blokkolók (atenolol, metoprolol, propranolol), glükokortikoidok, klorokvin és bifoszfónátok beadása között 2 órának kell eltelnie.”

Az alkalmazási előírásban a 4.5 pont nem említi a nátrium-alginátot, feltehetően azért, mivel nem szívódik fel, és így nem okozhat szisztémás gyógyszerinterakciót.

Összefoglaló megjegyzések

Az antacidák ugyan nem sorolhatóak a modern gyógyszerkutatás kiemelkedő eredményei közé, jelentőségük még napjainkban is a gyógyszeres terápiában elfoglalt fontos szerepükben rejlik. Széles körben jelentik a vényköteles gyógyszerek kiegészítő terápiáját, forgalmuk nagy részét OTC szerenkénti alkalmazás adja. Gyógyszer-interakciójuk nyomán követése éppen ebből eredően nehéz és legtöbbször nem lehet teljes.

Az „*Alkalmazási előírások*” adhatnak és adnak is biztos tájékoztatást a gyógyszerek interakcióira vonatkozóan, de mint tudjuk, ezek elsősorban szakemberek – orvosok és gyógyszerészek – számára elérhetőek. A kötelező ún. kísérő iratok közé tartoznak azonban a *Beteg-tájékoztató* szövegek is, amelyek minden gyógyszer mellé kötelezően elhelyezésre kerülnek. Ezek a betegek részére is hozzáférhetőek és információt adnak. A szövegek itt sokszor igen részletesek, és némely esetben talán kicsit „ijesztőek” is. Ezért ajánlott azok józan megítélése.

Irodalom

1. **Eggenhofer J:** Antacidumok. *Gyógyszereink* 2009; **59:** 211-222.
2. **Eggenhofer J:** Antacidák. *Magyar Belorvosi Archivum* 2011; **2:** 112-117.
3. **Hivatalos alkalmazási előírások:**
Gaviscon borsmenta ízű felsőleges szuszpenzió tasakban.
Maalox rágótabletta/belsőleges szuszpenzió
Rennie Duo rágótabletta
Talcid 0,5 g tabletta
Tisacid 500 mg tabletta
www.ogyi.hu
4. **Ogawa R, Echizen H:** Clinically Significant Drug Interactions with Antacids. *Drugs* 2011; **71:** 1839-1864.
5. **Vizi E Sz:** *Humán Farmakológia.* Budapest, Medicina Könyvkiadó Rt. 2002, 48.

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
GYEMSZI – Országos Gyógyszerészeti Intézet
1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
E-mail: eggenhofer.judit@ogyi.hu

A SZÉKESFEHÉRVÁRI ORVOSOK SZENT MÁRTON-ÉRME

Dr. Süle Tamás

Szent Márton 316-ban (vagy 317-ben) született a pannoniai Sabaria (vagy Savaria, ma Szombathely) városában. Kalandos életéhez számos legenda és hagyomány fűződik. Sok templom, egyházközség védőszentje, sőt hazánk és Franciaország is oltalma alá tartozik. Elneveztek róla helységeket, hegyet (pl. a Pannonhalmi Bencés Főapátság is Szt. Márton hegyre épült), utakat, vendégházakat, éttermeket, még borrendet is, Budapesten pedig gyermekmentő szolgálatot. 2001-ben Szent Márton-díjat alapított a Pannonhalmi Főapátság, a Herendi Porcelánmanufaktúra és a Bábolnai Nemzeti Ménesbirtok, amelyet minden évben olyasvalakinek adnak, aki az előző évben a legtöbbet tette nemzeti örökségünk és kulturális értékeink megismertetéséért és megőrzéséért. Rangosnak számít a díj, legalábbis erre utal a kitüntettek személye, mint pl. Mádl Ferenc, Melocco Miklós, Nemeskürty István, Sebestyén Márta, hogy csak néhányat említsek közülük. Külön kiemelem, hogy a Győr-Moson-Sopron megyei Halászi község általános iskolája is a szent nevét viseli, és a 2002/2003-as tanévtől a kiváló teljesítményű tanulók a nyolcadik év végén Szent Márton-émlékérem kitüntetésben részesülnek. De adományoznak a világ más országaiban is róla elnevezett medáliákat, mint pl. az Amerikai Egyesült Államokban a katonai Szent Márton-érdemrendet arany, ezüst és bronz fokozatban.

Az Európa Tanács 2005-ben a Szombathelytől a franciaországi Tours városáig vezető útvonalat Európai Kulturális Utvonallá nyilvánította, hogy Európa legnépszerűbb szentjének, Szent Mártonnak – aki a halála előtt majd három évtizedig toursi püspök volt – életének és kultuszának kiemelkedő emlékeit bemutassa. Hívei szeretetétől övezve 397-ben halt meg. Ünnepe november 11-én, temetésének napján van.

Örömünkre, 2005 óta a székesfehérvári orvosoknak is van Szent Márton-érme, amit a helyi kamara adományoz nyugalomba vonuló tagjainak. (Itt említem, hogy a Baranyai Orvosi Kamara már régóta oklevéllel búcsúztatta nyugdíjasait.) Az érme megszületésének történetét és jelentéstartalmát megismerhetjük dr. Altorjay András belgyógyász-kardiológus kolléga, a Székesfehérvári Városi Orvosi Kamara elnökének beszédéből, amelyet 2005. december 16-án, az első Szt. Márton-érem átadó ünnepségén mondott el. Íme:

„Évek óta részt veszek a Magyar Orvosokért Alapítvány munkájában, mint a kuratórium egyik tagja, és hallgatom a kollégák történetét, a szerencsétlen helyzetbe került kartársak kéréseit vagy az özvegyek panaszait. Egy ilyen kuratóriumi ülésről hazafelé jövet jutott eszembe először, hogy nekünk, azaz a székesfehérvári orvosi kamarásoknak is valamilyen módon törőd-

nunk kellene a nyugdíjba vonult senior pályatársakkal. Ismertetve elképzelésemet az elnökség tagjaival, egy emberként helyeselték azt. Ezek után tettük meg az első lépéseket és jutottunk el a mai naphoz.

Jómagam immár 30 éve dolgozom a magyar egészségügyben, de ezen idő alatt néhány üdítő kivételtől eltekintve, alig láttam „szép” búcsúztatást, amikor eljött annak az ideje. Már az is felmerült bennem, lehet, hogy bennünk, orvosokban van a hiba, az igenis aktív és önálló, döntésekkel és sikerekkel teli életünk után, mi nem tudunk szépen, csendben nyugalomba vonulni. Ma sem tudom, hogy esetünkben melyik az elsődleges: hogy egy orvos addig él, amíg dolgozik, vagy addig dolgozik, amíg él...

Felkértük kedves barátunkat, Nagy Benedek, Mórton élő szobrászművészt, hogy készítsen egy érmét, amivel kifejezhetjük összetartozásunkat és együttérzésünket a senior orvosokkal. Nemsokára a művész ezzel a Szt. Márton-éremmel rukkolt elő, mi pedig mementóként íratuk a kompozíció fölé: ARS LONGA, VITA BREVIS (1. ábra).

Az a fiatalember, akit a későbbiekben Szt. Márton néven tisztelünk, az egyik verzió szerint a Római Birodalomhoz tartozó Pannónia tartománynak Savaria városában, a mai Szombathelyen született egy pogány légiós katona gyermekeként. Szülei tiltakozása ellenére jelentkezett a kereszténységet vállaló hittanulók közé.



1. ábra: Nagy Benedek: Szent Márton megfelel a köpenyét a koldussal. Ø105 mm, egyoldalas, öntött bronzérem

15 évesen letette a katonai esküt, és a keresztség felvétele előtt 3 éven át katonáskodott. Készült hivatására, tettekkel bizonyította, hogy méltó a keresztségre, a szegényeket mindig támogatta.

Sulpicius Severus azt írja: „Akkortájt, amikor már katonaruháján és fegyverein kívül más tulajdona nem volt, a tél kellős közepén, Amiens városka kapujánál szembe találkozott egy ruhátlan koldussal, aki a mellette elhaladóktól kérte, hogy könyörüljenek meg rajta. Azonban mindenki csak elment mellette. Márton ekkor értette meg, hogy ez a koldus őreá vár. Mit tehetne? A rajta lévő köpenyén kívül nem volt semmije, mert min-

den egyebét már elajándékozta. Oldaláról leoldva, megragadta kardját, köpenyét középen kettévágta, egyik *felét* odanyújtotta a koldusnak, a másikat pedig magára vetette.”

Ilyen az Orvos élete is, idejének, azaz életének *felét* a betegekre áldozza. Vegyék hát ezt az érmet erkölcsi kárpótlásnak, korábbi munkájuk kései elismerésének a fiatalabb pályatársaktól, a Magyar Orvosi Kamara székesfehérvári helyi szervezete nevében.”

Dicséretre méltó hagyomány született Székesfehérváron, reméljük sok követőre talál!

12. GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAM, 2012. FEBRUÁR 16–18.

Minden év februárjában a hazai gasztroenterológiai élet nagy eseményére kerül sor, amelyet a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és az Orvostudományi Egyetemek egyaránt támogatnak. Ez évben február 16–18. között rendezték meg a 12. Gasztroenterológiai továbbképző tanfolyamot a Ramada AquaWorld Hotelben. A továbbképző tanfolyamot ebben az évben is támogatta az European Association of Gastroenterology and Endoscopy. A konferencia elnöke Tulassay Zsolt akadémikus, a szervezőbizottság titkára pedig Herszéni László egyetemi tanár voltak. A rendszeresen sorra kerülő gasztroenterológiai tanfolyam célja az új ismeretek összefoglalása, közreadása, megvitatása és hazai álláspontok kialakítása. A továbbképző tanfolyam programjának összeállításában a hazai gasztroenterológiai élet jelesei vettek részt, akik vállalták az összefoglalók és az előadások megtartását is.

A továbbképző tanfolyam 12 szimpóziumban foglalta össze a gasztroenterológia és hepatológia aktuális kérdéseit. A korlátozott időtartam miatt nem kerülhetett sor minden aktuális kérdés megbeszélésére, a hazai gasztroenterológiai élet képviselőinek találkozása azonban a kongresszus hivatalos programján kívül is lehetővé tette a felmerülő kérdések megbeszélését, egységes álláspont kialakítását. A továbbképző tanfolyam a májbetegségek kérdésének külön figyelmet szentelt. Bemutatta a HCV kezelésének új lehetőségeit, a portális hipertónia befolyásolásának újabb módját, és összefoglalta az alkoholos hepatitis kórisméjének és kezelésének újabb szempontjait. A májbetegségben szenvedők gondozása különös figyelmet indokol. A kiemelt gondoskodás azért is alapvető, mert az idült májbetegségek rákelőző állapotnak tekinthetők, és alapját adják az elsődleges májrák kialakulásának. Az elsődleges májrák az utóbbi években egyre gyakrabban fordul elő, és ezért indokolt volt, hogy e kérdést külön szimpózium foglalja össze. Az aktualitást növelte az a tény, hogy az elsődleges májrák kezelésében alkalmazott célzott kezeléssel jelentős hazai tapasztalatok összegzésére került sor.

A gyulladáshoz vezető bélbetegségek változatlanul a gasztroenterológusok érdeklődésében állnak. A biológiai kezelések lehetősége új fejezetet nyitott a gyulladáshoz vezető bélbetegségek befolyásolásában. Ismertté váltak a kezelés eredményességét előre meghatározó tényezők, és a szakemberek keresik annak a módját, hogy a biológiai kezelés hatástalansága esetén miképp lehet befolyásolni a betegség aktivitását. A *Clostridium difficile* egyre nagyobb problémát jelent a mindennapos gasztroenterológiai gyakorlatban. A fertőzés szövődményeként a gyulladáshoz vezető bélbetegségekkel, és az azzal kapcsolatos tennivalókat az utóbbi időben ismertük meg, ezért ezek bemutatása és összefoglalása is indokoltá vált a továbbképző tanfolyam során.

A képző eljárások az emésztőrendszeri betegségek kórisméjének alapvető módszerei, ezért volt szükséges az endoszkópia fejlődésének és újabb lehetőségeinek bemutatása a továbbképző tanfolyam során. Különleges kérdés az endoszkópia és a véralvadást gátló szerek összefüggése. A PET CT helye a gasztroenterológiai gyakorlatban még nem kellően ismert, és mértékadó szakemberek interpretálásában ez a kérdés is szerepelt a továbbképző tanfolyam programjában. A molekuláris medicina egyre nagyobb szerepet kap a mindennapos klinikai gyakorlatban, ezért volt fontos, hogy a hasnyálmirigy-betegségek molekuláris jelzői, a májrák keletkezésének molekuláris háttere különös hangsúlyt kapjon a továbbképző tanfolyamon.

Az emésztőrendszeri betegségekkel foglalkozó szakemberek a mindennapos gyakorlatban egyre gyakrabban találkoznak az emésztőrendszer daganataival. Ezért a továbbképző tanfolyamon két szimpózium is foglalkozott az emésztőrendszeri daganatok aktualitásaival. Ebben a témakörben a genetika és a klinikum kapcsolata, az áttétképzés módjai és az emésztőrendszeri daganatok célzott kezelése egyaránt kiemelt témaként szerepelt.

A protonpumpagátló kezelés az emésztőrendszeri terápia változatlanul fontos fejezete. Több előadás is foglalkozott a protonpumpagátló kezelés különböző szempontjaival, a lehetséges kockázatokkal, a protonpumpagátló kezelés terhesség és szoptatás alatti alkalmazásával és a GERD-kezelés újabb szempontjaival. A *Helicobacter pylori* patológia eddigi tanulságait és a Maasstrich IV. konferencia összefoglalását külön előadások mutatták be a nagyszámú hallgatóságnak.

A továbbképző tanfolyam fontos hagyománya, hogy a hazánkban működő gasztroenterológiai iskolákat bemutassa. Ez alkalommal a debreceni gasztroenterológiai iskolával ismerkedhetett meg a hallgatóság 7 előadáson keresztül, amelyek a gasztroenterológia valamennyi aspektusát nagy sikerrel vonultatták fel.

A továbbképző tanfolyamot két kollokvium is kiegészítette. Az egyik a GERD extraoesophagealis kezelésének új protokollját vitatta meg, a másik pedig a biológiai kezelés új szabályozásának kérdéseit. Ez utóbbi kollokviumon a biológiai kezelésben akkreditált gasztroenterológiai centrumokon kívül a Magyar Gasztroenterológiai Társaság elnöksége, a Gasztroenterológiai Kollégium tagjai, az OEP képviselői, a nagykereskedelmi cégek és a gyógyszerbiztosító cégek egyaránt részt vettek.

A kongresszus hallgatósága, a több mint 400 gasztroenterológus és családorvos az előadásokat nagy tétsséggel fogadta, a kongresszus nagy sikert aratott.

adam

EGYÉNRE TERVEZETT ONKOLÓGIA

A Semmelweis Egyetem Onkológiai Továbbképző előadássorozata
2012. november 23-24.

Helye: Danubius Thermal Hotel Margitsziget

Magyar Belgyógyász Társaság, Magyar Gasztroenterológiai Társaság, Magyar Klinikai Onkológiai Társaság, Magyar Patológus Társaság, Magyar Sebész Társaság, Magyar Személyre Szabott Orvoslás Társaság, Magyar Szenológus Társaság, Magyar Tüdőgyógyász Társaság támogatásával.

A Továbbképzés elnökei:

Prof. Dr. Tulassay Zsolt
akadémikus, egyetemi tanár

Prof. Dr. Matolcsy András
egyetemi tanár

A Továbbképzés titkára:
Dr. Dank Magdolna
egyetemi docens

Szervezési információk:
Bagdi Károly, ügyvezető igazgató
Convention Budapest Kft.
H-1461 Budapest, Pf. 11.
Tel.: 06-1-299-0184, -85, -86
e-mail: kbagdi@convention.hu

PROGRAM

2012. november 23. péntek

08:00–08.45. Regisztráció

08:45–09:00. Köszöntés

09:00–10:30. **Az egyénre tervezett onkológia általános kérdései**
Üléselnök: Matolcsy András
Jelátviteli utak és daganatképződés
Előadó: Timár József
Molekuláris célpontok kórisméje
Előadó: Kovalszky Ilona
Paradigmaváltás a daganatok kezelésében
Előadó: Dank Magdolna

10:30–11:00. Szünet

11:00–13:00. **Az emlődaganatok egyénre tervezett megközelítése**
Üléselnök: Kahán Zsuzsa
A korszerű morfológiai kórisme
Előadó: Kulka Janina
Egyénre tervezett képalkotás
Előadó: Ormándy Katalin
PET –CT klinikai alkalmazása
Előadó: Lengyel Zsolt
Egyénre tervezett onkológiai kezelés
Előadó: Kahán Zsuzsa
A sebészi kezelés szűkülő korlátai
Előadó: Harsányi László

- 13:00–14:00. Ebédszünet**
- 14:00–15:30. A tüdőrák onkológiai szemléletének változatossága**
Üléselnök: Losonczy György
A kórisméhez vezető út
Előadó: Müller Veronika
A mikroszkópos kép szinessége
Előadó: Moldvay Judit
A mellkas onkológiai sebészete
Előadó: Langh György
A tüdőrák célzott kezelésének távlatai
Előadó: Losonczy György

15:30–16:00. Szünet

- 16:00–17:00. A daganatok többoldalú megközelítésének példái**
Üléselnök: Rácz Károly
Neuroendokrin daganatok ellátásainak kihívása
Előadó: Igaz Péter
Melanoma malignum
Előadó: Oláh Judit
Nőgyógyászati rosszindulatú daganatok aktualitásai
Előadó: Szánthó András

2012. november 24. szombat

- 09:00–11:00. Az elsődleges májrák egyénre tervezett ellátása**
Üléselnök: Schaff Zsuzsa
A morfológiai kórisme sokszínűsége
Előadó: Schaff Zsuzsa
Melyik képalkotó eljárást válasszuk?
Előadó: Doros Attila
Az elsődleges májrák célzott kezelése
Előadó: Sréter Lídia
A sebészi kezelés változatos szempontjai
Előadó: Fehérvári Imre

11:00–11:30. Kávészünet

- 11:30–13:30. A vastagbélrák egyénre tervezett megközelítése**
Üléselnök: Pintér Tamás
A vastagbélszűrés egyéni megítélése
Előadó: Hersényi László
Szempontok a vastagbélrák egyénre tervezett kezeléséhez
Előadó: Pintér Tamás
A daganatellenes kezelés emésztőrendszeri szövődményei
Előadó: Pápay Zsuzsa
Sebészi töprengés a műtét megválasztásában
Előadó: Oláh Attila

13:30. Tesztírás



A Magyar Belgyógyász Társaság 44. Nagygyűlése 2012. december 13-tól 15-ig

Budapesten, a NOVOTEL Accor Hotels – Budapest Centrumban kerül megrendezésre
(1088 Budapest, Rákóczi út 43-45.)

A rendezvény a Magyar Belgyógyász Társaság és a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszék közös, akkreditált, pontszerző kurzusa.

A Nagygyűlés programjában a belgyógyászat szinte minden ága szerepel. A pulmonológia, az onkológia és a toxikológia kiemelt témakörein kívül újdonságként szerepelnek az igazságügyi orvostan és az orvosi etika aktualitásai. A kiemelt témákkal foglalkozó plenáris ülések mellett szatellita szimpóziumokra, szabad előadásokra és poszterbemutatókra, valamint a családorvosok fórumára is sor kerül. Az élő videóközvetítéses eszterbemutatók igen értékes részei a kongresszusnak.

Jelentkezés és az előadás/poszter összefoglalók benyújtása: elektronikus úton
a <http://www.mbt44ngy.hu> honlapon keresztül.

Terjedelem: címmel, szerzőkkel együtt maximum 2500 karakter.

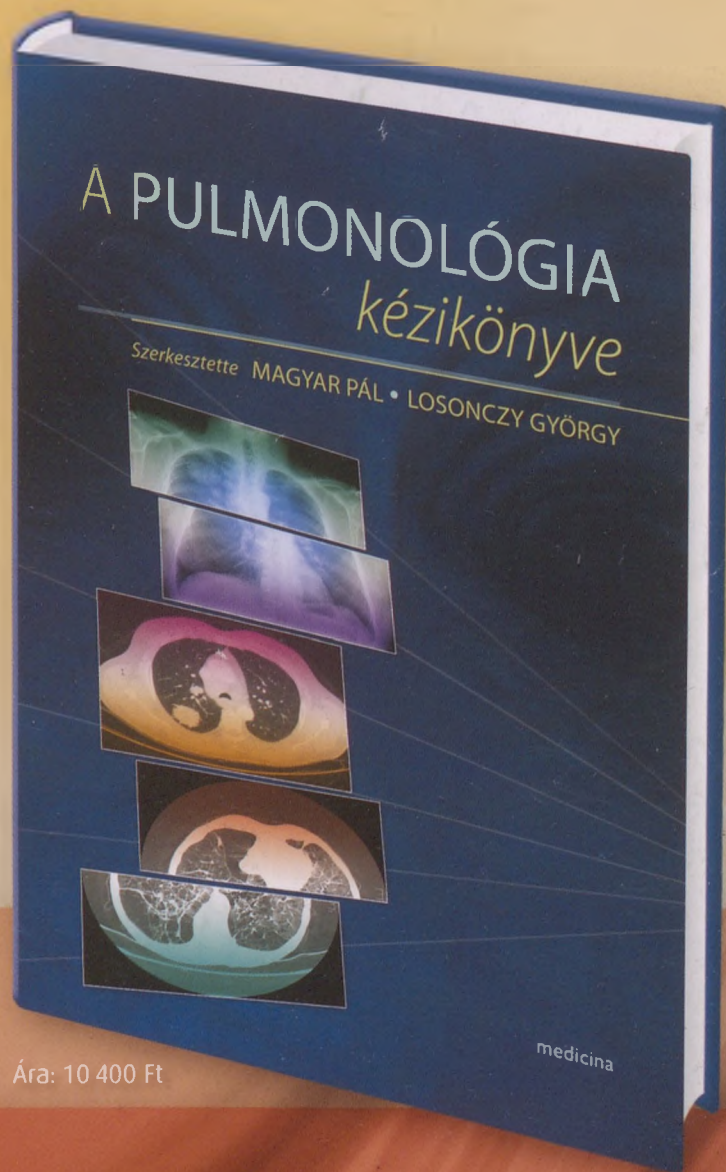
Határidő: 2012. október 10.

Az előadás-kivonatokat a Magyar Belorvosi Archivumban közlésre kerülnek.

Technikai szervező: Felabor Hungary Kft., Dr. Szalay Ferenc, Tel.: 215-1224 vagy Tel./Fax: 210-1007
E-mail: mbt44ngy@gmail.com vagy szalay@bel1.sote.hu

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ kínálatából

A modern pulmonológia szervesen együttműködik az intenzív terápiával, az onkológiával, a mellkassebészettel, a klinikai immunológiával és az alvásmedicinával. Az elmúlt évtizedekben Magyar Pál pótolhatatlan szerepet játszott a magyar tüdőgyógyászat fejlődésében. Magyar Pál, Hutás Imre és Vastag Endre nevéhez fűződik a közel két évtizeddel ezelőtt megjelent első modern, a teljes pulmonológiát tárgyaló kézikönyv elkészítése, amely javított és frissített kiadásban néhány év múlva ismét megjelent. Jelen kézikönyv a korábbi kiadások nyomdokába lép. A szerkesztést jelentős mértékben Magyar Pál végezte, a megjelenést nem érhetette meg. Tudását és munkáját őrzi a kötet.



Ára: 10 400 Ft



medicina

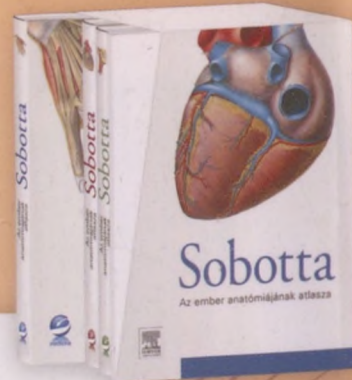
Medicina Könyvkiadó Zrt.

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)536 001/1720 • 6720 Szeged, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

Megjelent!



I-III. kötet ára: 42 000 Ft

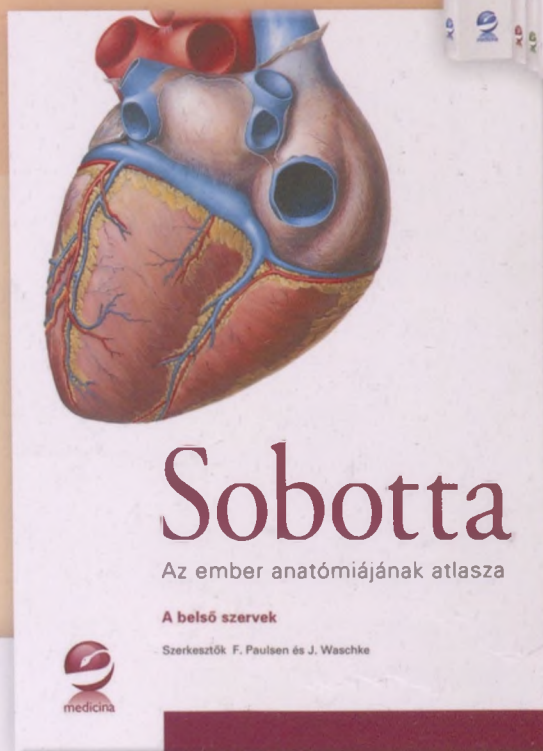


Sobotta

Az ember anatómiájának atlasza

Általános anatómia és a mozgás szervrendszere

Szerkesztők: F. Paulsen és J. Waschke

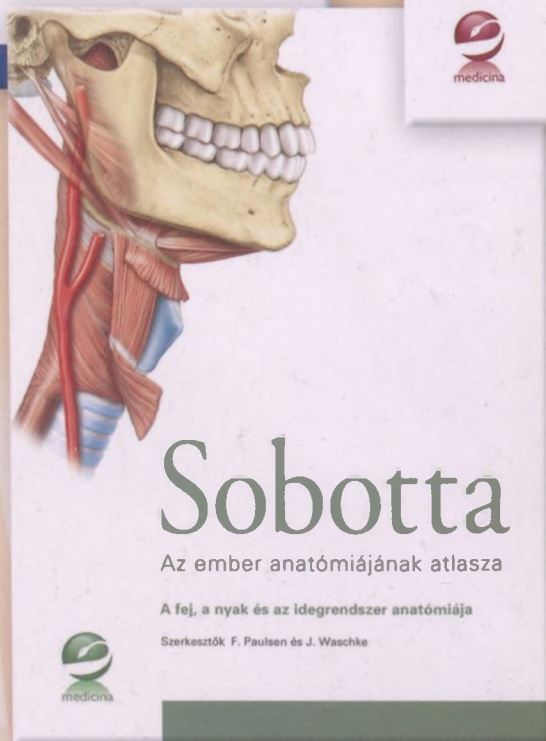


Sobotta

Az ember anatómiájának atlasza

A belső szervek

Szerkesztők: F. Paulsen és J. Waschke

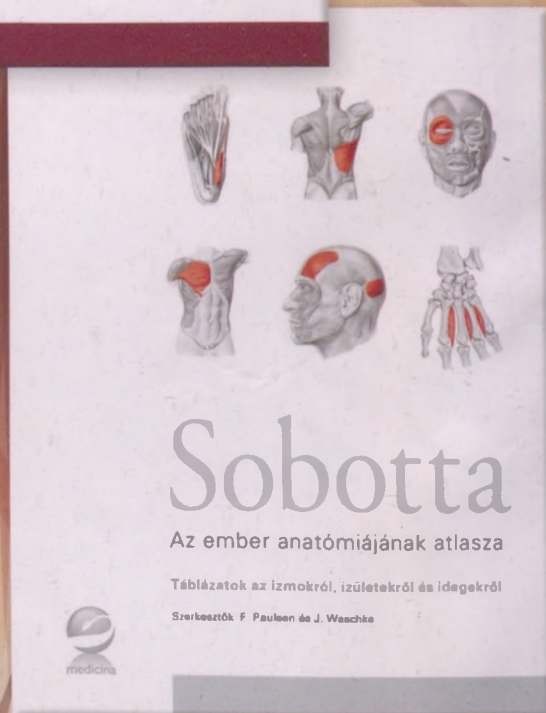


Sobotta

Az ember anatómiájának atlasza

A fej, a nyak és az idegrendszer anatómiája

Szerkesztők: F. Paulsen és J. Waschke



Sobotta

Az ember anatómiájának atlasza

Táblázatok az izmokról, ízületekről és idegekről

Szerkesztők: F. Paulsen és J. Waschke



medicina

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

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