

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



DIAPREL® MR 60

ÚJ standard hatáserősség

ÚJ STANDARD HATÁSERŐSSÉG¹



60 mg

■ Kiemelkedő glukózkontrol²

■ Dupla védelem a szövődmények ellen²
(renális-kardiovaszkuláris)

1. www.whocc.no 2. ADVANCE Collaborative Group. N.Engl.J.Med. 2008;358:2560-70

Diaprel® MR 60 mg módosított hatóanyagleadású tabletta 60 mg gliklazid módosított hatóanyagleadású tablettánként. **Tartalom:** 30 db tabletta. **Javallatok:** II. típusú, nem inzulindependens diabetes mellitus kezelése. **Adagolás és alkalmazás:** A javasolt kezdő adag 30 mg naponta (1 tabletta Diaprel® MR 60 mg). Ha a vércukorszint-kontroll hatékony, ez a dózis fenntartó kezelésként használható. Ha a vércukorszint-kontroll nem megfelelő, az adag fokozatosan napi 60, 90 vagy 120 mg-ra növelhető. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával, vagy egyéb szulfonilurea-származékokkal, szulfonamidokkal szembeni túlérzékenység; I. típusú diabetes; diabeteses kóma és kóma, diabeteses ketoacidosis; **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Hypoglykaemia. Minden szulfonilurea, így a Diaprel® MR 60 mg módosított hatóanyagleadású tabletta is okozhat hypoglykaemiát. **Farmakodinámiai tulajdonságok:** A gliklazid vércukorszint-csökkentő hatású orális antidiabetikum, melyet N-atomot és endociklikus kötést tartalmazó heterociklusos gyűrűje különböztet meg a többi szulfonilurea-származéktól. A postprandiális inzulin- és C-peptid-elválasztás gliklazid adása után észlelhető fokozódása 2 éves kezelés után is kimutatható. A gliklazid II. típusú diabetesben helyreállítja a glukóz adása után észlelhető első inzulin-szekréciós csúcst. Részlegesen gátolja a trombocyták aggregációját és adhesióját. **Csomagolás típusa:** Átlátszó PVC/Al buborékcsomagolás dobozban. **Kiadhatóság:** II. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). A forgalomba hozatal engedély száma: OGYI-T-8448/05 (2010.01.26) alapján. **Alapjául elf.ár: 1330 Ft Tám.összege: 732 Ft Tértéti díj: 598 Ft.**

További információkért forduljon irodánkhoz: **SERVIER HUNGÁRIA Kft.** 1062 Budapest Váci út 1-3. B torony 3. emelet. Telefon: (36-1) 238-7966. A gyógyszer alkalmazása előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási elíratot. Ez az információs anyag orvosok részére készült. Az esetleges árváltozásról kérem tájékozódjon az www.oep.hu honlapon.



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

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- DR. SZATHMÁRI MIKLÓS 251 A KALCIUMKEZELÉS HATÁSAI ÉS
MELLÉKHATÁSAI A LEGÚJABB ADATOK
TÜKRÉBEN
- DR. NEMESÁNSZKY ELEMÉR 256 A PRIMER BILIÁRIS CIRRHOSIS (PBC) KORAI
STÁDIUMBAN TÖRTÉNŐ FELISMERÉSÉNEK
JELENTŐSÉGE A SIKERES KEZELÉS
TÜKRÉBEN
- DR. EGGENHOFER JUDIT 261 BÁR „ORPHANOK”, DE MÉGSEM ÁRVÁK –
RITKA BETEGSÉGEK GYÓGYSZEREI
- DR. WERLING KLÁRA 267 A KRÓNIKUS B-VÍRUS-HEPATITIS
DR. TULASSAY ZSOLT KEZELÉSÉNEK HATÉKONYSÁGÁT ELŐRE
JELZŐ TÉNYEZŐK
- DR. BENCZE ÁGNES 274 A MYOCARDITIS MEGÍTÉLÉSÉNEK ÚJABB
DR. VÁGÓ HAJNALKA SZEMPONTJAI
DR. TULASSAY ZSOLT

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- DR. PREGUN ISTVÁN 281 A SZÉRUM KROMOGRANIN A SZINT
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ VÁLTOZÁSÁNAK DINAMIKÁJA
DR. JUHÁSZ MÁRK PROTONPUMPA-GÁTLÓK HATÁSÁRA
DR. MIHELLER PÁL
- DR. PATÓCS ATTILA
- DR. RÁCZ KÁROLY
- DR. TULASSAY ZSOLT
- LŐRINCZY KATALIN 289 CSÖKKENT CSONTSŰRŰSÉG MIKROSZKÓPOS
DR. MIHELLER PÁL COLITISBEN
DR. LAKATOS GÁBOR
- DR. MÜLLNER KATALIN
- DR. MÚZES GYÖRGYI
- DR. TULASSAY ZSOLT

ESETTANULMÁNYOK

- DR. LAKATOS GÁBOR 295 NYELŐCSŐ-NECROSIS SÚLYOS
DR. TULASSAY ZSOLT TŰDŐBETEGSÉGBEN – KÉT ESET
ISMERTETÉSE

DR. PÉTER ZOLTÁN 299 AZ EXTRAHEPATICUS EPEUTAK RITKA
DR. TULASSAY ZSOLT ANATÓMIAI VARIÁCIÓJA

DR. TÓTH JENŐ 301 COLON-ADENOCARCINOMA RITKA
DR. MATYIKÓ FLÓRA INTRAOCULARIS METASTASISA
DR. MÁJ CSILLA

306 EGY HIÁNYPÓTLÓ SZAKKÖNYV ÉS EGY
HIÁNYZÓ INTÉZET

307 A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 43.
NAGYGYŰLÉSE

310 MEGHÍVÓ – XVII. DUNÁNTÚLI DIABETES
HÉTVÉGE

311 VISSZATEKINTÉS AZ ELSŐ SOPRONI
GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ
KONFERENCIÁRA

**Legyen tagja Ön is a folyamatosan bővülő
orvosokból és egészségügyi szakemberekből álló
DRportal csapatnak!**



Szakmai anyagok tárháza – járjon
mindig kollégái előtt
Nélkülözhetetlen információk egy
helyen – legyen munkanapja kezdőlapja
Szakmai fórum - zárt terep kötetlen
beszélgetésekhez

Konferencia naptár Fórum
Életstílus rovat Szakmai protokollok
Szakmai tartalmak Webshop
Egészségügyi hírek Jogi figyelő



Az információs
orvosszakmai portál

**Regisztráljon, hogy a DRportal az Ön
mindennapi munkájának is része legyen!**

» www.drportal.hu

LEGJOBB KÖZLEMÉNY DÍJAK ÁTADÁSA

A Magyar Belorvosi Archívum 2009. évi számaiban megjelent cikkek közül három kategóriában került sor díjak átadására:

Emésztőrendszeri betegségek:

Valcz Gábor dr.: Az összejek jellemzése, mozgása és terápiás lehetőségei a humán vastagbélben (2009. 4. szám 272–278. oldal)

A díjat a Richter Gedeon Nyrt. támogatta, átadására a X. Gasztroenterológiai Továbbképző Konferencián (2010. február 18-20., Budapest) került sor.

Endokrinológia, diabetológia:

Butz Henriett dr. és mtsai: A mikro-RNS-kutatás módszerei és alkalmazásuk hypophysis-daganatokban (2009. 5. szám 355–362. oldal)

A díjat a Servier Hungária Kft. támogatta, átadására a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság XXIII. kongresszusán (2010. május 6–8., Visegrád) került sor.

Szív- és érrendszeri betegségek, belgyógyászat

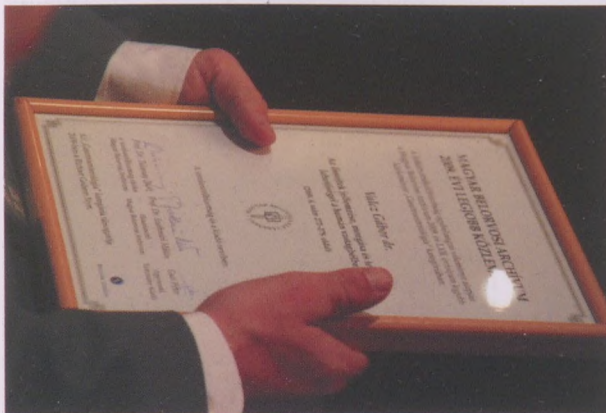
Farsang Csaba dr., Kiss István dr.: Gondolatok az új hypertonia-irányelvekről (2009. 6. szám 421-425. oldal)

A díjat a Servier Hungária Kft. támogatta, átadására a Magyar Kardiológusok Társasága 2010. évi Tudományos Kongresszusán (2010. május 5–8., Balatonfüred) került sor.

Gratulálunk a díjazottaknak!



RICHTER GEDEON



Tisztelt Kollégák!

Örömmel jelenthetjük be, hogy támogatóink nagylelkű felajánlásainak köszönhetően a Magyar Belorvosi Archívum szerkesztőbizottsága 2010-ben is meghirdeti a legjobb közlemény díjat három kategóriában:

- I. Szív- és érrendszeri betegségek, belgyógyászat*
- II. Endokrinológia, diabetológia*
- III. Emésztőrendszeri betegségek*

A 2010. évi számokban megjelenő minden közlemény (összefoglaló, eredeti közlemény, valamint esettanulmány) külön nevezés nélkül részt vesz, a döntést a szerkesztőbizottság által kijelölt független testület hozza meg. A legjobb közlemények első szerzői részesülnek díjazásban, amelynek összege kategóriánként 200 000 Ft. A díjakat ünnepélyes keretek között, a társaság kiemelkedő rendezvényén adják át.

A szerkesztőbizottság nevében:

Prof. Dr. Tulassay Zsolt

a Magyar Belgyógyász Társaság elnöke

Prof. Dr. Szathmári Miklós

a Magyar Belorvosi Archívum főszerkesztője

A szerzői tájékoztató a <http://www.tudomany-kiado.hu/mba-szerzoknek.html> weboldalon érhető el.

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

Emeritus főszerkesztő:

Dr. Lehoczky Dezső

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

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

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. de Châtel Rudolf

Dr. Herszényi László

Dr. Karádi István

Dr. Rácz Károly

Dr. Romics László

Dr. Sonkodi Sándor

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szemere Pál

Dr. Tenczer József

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vásas Livia

Dr. Wittmann Tibor

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

Dr. Jakó János

Dr. Süle Tamás

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a **TUDOMÁNY KIADÓ Kft.**

1146 Budapest, Hermina út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Gutí Péter

Borítótérv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető

a **TUDOMÁNY KIADÓ Kft.**-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek

5460 Ft, közületeknek 7245 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az

előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2010. Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelenítéséhez az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

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

E SZÁMUNK SZERZŐI

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. Belgyógyászati Klinikáján folytatta munkáját klinikai orvosként. Jelenleg kardiológus szakorvosjelölt, fő érdeklődési területe a szívbetegségek echokardiográfiás vizsgálata.

Dr. Eggenhofer Judit

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1966-ban szerzett gyógyszerési diplomát. Gyógyszerészdoktori címet klinikai farmakológiai témából írt disszertációval szerzett. Gyógyszerhatástani és toxikológiai gyógyszerési 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 (EMEA) ritka betegségek gyógyszerével foglalkozó bizottságának – COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – magyar tagja. Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástan (farmakológia, toxikológia), a gyógyszerkifejlesztés és a klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok.

Dr. Lakatos Gábor

2005-ben szerzett diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Jelenleg a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik központi gyakornokként. 2001 óta a Klinika Endoszkópos Laborjában folytat tudományos munkát. Érdeklődési területe a gasztroenterológia, ezen belül a savfüggő megbetegedések.

Lőrinczy Katalin

2010-ben végezte a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. A klinikai orvostudományok közül elsősorban a gasztroenterológia és a sürgősségi orvostan az érdeklődési köre. Tudományos diákköri munkája során a gyulladásozós bélbetegségekkel foglalkozott, több alkalommal helyezést ért el a Semmelweis Egyetem TDK konferenciáin. Témavezetője dr. Miheller Pál egyetemi adjunktus. Doktorandusz hallgatóként szeretné tovább folytatni eddigi tudományos munkáját.

Dr. Nemesánszky Elemér

A belgyógyászat, a gasztroenterológia és a klinikai laboratóriumi diagnosztika szakorvosa, címzetes egyetemi tanár, egyetemi magántanár. 1967–1971 között a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Kórélettani Intézetének munkatársa volt, 1971–1978 között az Orvostovábbképző Intézet I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 1988-tól 2003-ig az Országos Reumatológiai Intézet (később Budai Irgalmasrendi Kórház) Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztályának vezető főorvosa volt. Jelenleg a Szent János Kórház Hepatológiai Szakambulanciájának vezetője. Az Experimentális májkárosodások patomechanizmusa, illetve a májbetegségek enzimdiagnosztikája című kandidátusi értékesítését 1978-ban védte meg. Fő érdeklődési területe a gasztroenterológia, ezen belül a májbetegségek korai stádiumban történő felismerése, a hatékony kezelés lehetőségeinek kutatása. Több mint kétszáz tudományos cikket publikált, két könyvet és 8 könyvrészletet (fejezetet) írt.

Dr. Péter Zoltán

1988-ban végzett a marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 1994-ben belgyógyászatból, 1996-ban gasztroenterológiából, 1999-ben infektológiából szakvizsgázott. 2006-ban szerzett PhD-fokozatot az alkoholos májbetegség nyelőcsővének gombás kolonizációja és gyulladása témakörében. 1989-ben a marosvásárhelyi I. Belgyógyászati Klinikán dolgozott, majd 1990–2004 között a budapesti Szent László Kórház Gasztroenterológiai és Hepatológiai osztályán, közben 1997–2004 között a Szent László Kórház Endoszkópos Laboratóriumának a vezetője. 2004–2008 között a Pest Megyei Flór Ferenc Kórház Belgyógyászati-Gasztroenterológiai Osztályának osztályvezető főorvosa. 2008-tól a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa.

Dr. Pregun István

1995-ben szerzett diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Végzése óta az egyetem II.sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, egyetemi tanársegéd. 2000-ben belgyógyászatból, 2005-ben gasztroenterológiából szerzett szakvizsgát. 2002-től a klinikán működő osteoporosis centrum munkatársa. Fő érdeklődési területe a nyelőcső és gyomor betegségei, a neuroendokrin dagánatok és az idiátt májbetegségek.

Dr. Szathmári Miklós

Egyetemi tanár, a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara I. Belgyógyászati Klinikájának igazgatója. 1998 óta a Magyar Belorvosi Archívum főszerkesztője. Belgyógyász és endokrinológus szakorvos. Az MTA doktora. Fő tudományos érdeklődése a csontanyagcsere hormonális szabályozása.

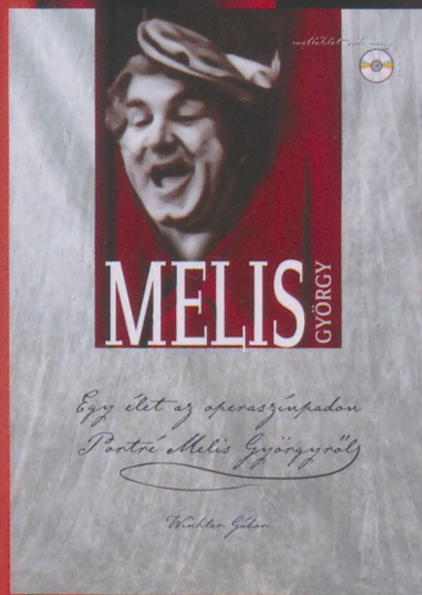
Dr. Tóth Jenő

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán 1983-ban kapott diplomát. Szemészeti szakképesítését 1987-ben szerezte meg. 1983-tól 1996-ig az Orvostovábbképző Intézet (később Orvostovábbképző Egyetem, majd Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem) munkatársa volt. 1997. január 1-től a Fejér Megyei Szent György Kórház Szemészeti Osztályának osztályvezető főorvosa. 1999-től Fejér megyei szemész szakfelügyelő főorvos. Fő szakmai érdeklődési területei a szem elülső szegmensének sebészete (phaco, iris-sugártesti tumorok) és diagnosztikája (iris fluorescein-angiográfia), valamint a diabeteses retinopathia diagnosztikája és lézerkezelése.

Dr. Werling Klára

Egyetemi tanulmányait a Pécsi Orvostudományi Egyetemen folytatta 1977–83 között, ahol „summa cum laude” végzett. 1983-tól 1988-ig a POTE I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 1988 óta a SOTE II. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa. 1993 óta osztályvezető egyetemi tanársegéd, 2010 óta egyetemi docens. A magyar hallgatók oktatásán kívül részt vesz a német hallgatók képzésében is. Belgyógyász gasztroenterológus szakorvos, tudományos érdeklődése a hepatológia. 2002-ben szerezte meg a PhD doktori fokozatot. Tudományos munkájában a hepatitisz C-vírus hatását vizsgálta a hepatocyták proliferációjára és DNS-tartalmára.

www.operakonyv.hu



A könyv megjelenésének napjaiban ünnepeltük Melis György színpadra lépésének 60. évfordulóját: 1949. október 19-én Bizet Carmen c. operájának Morales szerepében láthatta őt először a közönség a Magyar Állami Operaházban. Az évfordulóra kiadunk egy portréval készült: Winkler Gábor, a Barangolás az operák világában c. négykötetes „operalexikon” szerzője egy olvasmányos, minden részletre kiterjedő életrajzi könyvet állított össze a művészről személyes beszélgetésekből, korabeli kritikákból, újságcikkekből, illetve saját élményekből. Az életmű megismerését a művész rendelkezésünkre bocsátott közel 120 képe illusztrálja. A könyvet névmutató, valamint a művész operaházi szerepeinek, lemezfelvételeinek, filmszerepeinek és a Magyar Rádió számára készített felvételeinek tematikus listái teszik teljessé.



A kötethez CD melléklet is készült, amely igazi gyöngyszem az érdeklődők számára, hiszen eddig lemezen még meg nem jelent felvételeket tartalmaz. Részletek csendülnek fel – egyebek mellett – Mozart, Rossini, Donizetti, Giordano, Leoncavallo, Puccini, Planquette operáiból, Offenbach, Kálmán Imre, Lehár Ferenc operettjeiből, valamint elhangzik Arany János A fülemile c. verse is a művész tolmácsolásában.

A könyv CD-melléklettel kedvezményes áron (3900 Ft + postaköltség) megrendelhető közvetlenül a kiadótól. A kiadótól közvetlenül vásárolt példányokhoz hagyományos CD-tokot ajándékozunk a CD-melléklethez.

Tudomány Kiadó: (1) 273-2840
www.tudomany-kiado.hu

CalciSEDRON-D®

600 mg kalcium

70 mg alendronid

400 NE D₃-vitamin

**EGYÉNRE SZABOTT TERÁPIA
OSTEOPOROTIKUS BETEGEKNEK!**



RICHTER GEDEON

BÉRES

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Operatív Marketing Osztály: 431 5720 www.richter.hu
Gyógyszerbiztonsági Osztály: 505 7032 drugsafety@richter.hu

Gyógyszerkészítmény megnevezése: CalciSedron-D®, CalciSedron-D Trio®

Hatóanyag: Sedron 70 mg filmtabletta: 70,0 mg alendronsav, Calcivid filmtabletta: 400 NE (10µg) kolekalciferol, 600 mg kalcium **Terápiás javallatok:** Az osteoporosis olyan esztés kezelésére ajánlott, amikor a Sedron 70 mg filmtabletta javallata fennáll, a beteg napi kalcium- és D-vitamin felvétele nem elégséges, és azok pótlását a kezelőorvos Calcivid formájában tartja szükségesnek. **Adagolás:** a Sedron filmtablettát hetente egyszer a hét azonos napján, reggel, éhgyomorra, 2 dl tiszta vízzel, a Calcivid filmtablettát naponta egyszer. A bevétele után minimum fél óráig nem szabad enni, inni, lefeküdni. A Calcivid filmtablettát legalább 3 órával a Sedron filmtabletta alkalmazását követően kell bevenni. **Ellenjavallatok:** Sedron filmtabletta miatt: nyelőcső rendellenességgel, és minden olyan tényező, mely a nyelőcső ürülését csökkenti; ha a beteg nem tud állni, vagy legalább 30 perccel korábban hypokalcaemia, terhesség, szoptatás, gyermek- és serdülőkor. A Calcivid miatt: veseelégtelenség; hypercalciuria, nephrolithiasis; aktív D vitamin származék szedése; D-hypervitaminosis; primer hyperparathyreodismus; hyperkalcaemia. Mindkettő miatt: haró- vagy segédanyagokkal szembeni túlérzékenység. **Rendelhetőség:** csak vényre, „SZ” jelzéssel adható ki. **Eü tájékoztató:** 70%-os 9/a2, 9/b1 és 9/c1 igénypontra megfelelően. **Ár:** CalciSedron-D® 4x/28x: 6157 Ft, Támogatás: 3957 Ft, Eü: 2200 Ft; CalciSedron-D® 12x/84x: 15115 Ft, Támogatás: 10000 Ft; CalciSedron-D Trio® 4x/56x: 6185 Ft, Támogatás: 3957 Ft, Eü: 2228 Ft. Az új közlöny megjelenésével az árak változhatnak. Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg. Forgalomba hozatali OGYI engedély száma: OGYI-T-20189/01-03. **További részletes információkat az alkalmazási előirat tartalmaz.** Lezárás dátuma: 2010

A KALCIUMKEZELÉS HATÁSAI ÉS MELLÉKHATÁSAI A LEGÚJABB ADATOK TÜKRÉBEN

Dr. Szathmári Miklós

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

ÖSSZEFOGLALÁS: Az étrendi kalciumbevitel fokozása, annak kiegészítése kalciumtartalmú tablettával népesség-szinten ajánlott beavatkozás az osteoporosis eredetű törések megelőzésére. A kalciumpótlás csontsűrűséget növelő hatása bizonyított, azonban a csonttörési kockázatot csökkentő hatás máig nem tisztázott, sőt újabb adatok szerint az önálló kalciumkezelés a csípőtáji törési kockázatot növelheti. Ezek mellett egyre nagyobb figyelmet kap a kalcium- és D-vitamin-kezelés nem csontrendszeri hatásainak – szív-érrendszeri kockázat, vesekő stb. – értékelése. Az adatok azt mutatják, hogy míg a D-vitamin-pótlás közepes-nagy dózisban csökkenti a szív-érrendszeri kockázatot, addig a kalciumpótlás ilyen hatása csekély vagy semleges. A legtöbb adat szerint a napi 1500 mg-ot nem meghaladó kalciumbevitel nem növeli a vesekövesség kockázatát. A kalcium-citrát és kalcium-karbonát felszívódása és biológiai hatékonysága a betegek többségében nem tér el jelentősen.

Kulcsszavak: kalciumkezelés, csonttörési kockázat, kardiovaszkuláris kockázat, vesekő, kalciumsók

Szathmári M: EVALUATION OF EFFECTS AND ADVERSE EVENTS OF CALCIUM TREATMENT

SUMMARY: Increased dietary calcium intake has been suggested as a population-based health intervention to prevent fragility fractures. In contrast to the consistent evidences establishing its beneficial effect on bone density, the influence of calcium supplementation on fractures remains uncertain. Moreover, the calcium monotherapy in elderly women can increase hip fracture rather than decreasing it. Beside the role of calcium and vitamin D in bone health, they have received increasing attention for their potential effect on nonskeletal – cardiovascular, kidney stone, etc. – outcomes. The data suggest that vitamin D at moderate or high doses may influence beneficially cardiovascular risk, whereas calcium supplements seem to have minimal or neutral cardiovascular effects. Most of the studies show no increase in kidney stone risk with increasing calcium intake up to approximately 1500 mg/day. The calcium carbonate and citrate are equally absorbed and have equivalent bioavailability in majority of patients.

Key words: calcium treatment, fracture rate, cardiovascular risk, kidney stone, calcium salts

Magy Belov Arch. 2010; 63. 251–255.

Korábbi, „A kalcium és D-vitaminkezelés szerepének újraértékelése” című közleményben¹⁴ már elemeztük a kalcium- és D-vitaminkezelés csontrendszeri és csontrendszeren kívüli hatásait a jelenleg rendelkezésre álló vizsgálati adatok alapján. Két olyan vizsgálat adatait is ismertettük, amelyek joggal váltottak ki jelentős visszhangot. Az egyik Reid és mtsai metaanalízise volt, amelynek adatai szerint posztmenopauzás nőkben az önálló kalciumkezelés mellett a csípőtáji femurtörések kockázata szignifikánsan növekedett.⁹ A másikban Bolland és mtsai idős, metabolikus csontbetegségben nem szenvedő, napi 1000 mg kalciumot szedő nőkben a szívizominfarctus, az agyi vaszkuláris történés és a hirtelen szívhalál együttes előfordulását gyakoribbnak találták a placebocsoporthoz képest.¹

Mivel a kalciumpótlás ajánlása a népesség jelentős részét célozza, annak lehetséges kedvezőtlen mellékhatásai kiemelt figyelmet érdemelnek. Ezek közül

régóta kísért a vesekövesség gyakoriságát növelő mellékhatás, amihez a fentiek új adatként csatlakoztak, egyben bizonytalanságot kelteve a leírtakkal ellentétes, feltételezetten kedvező csontrendszeri és szív-érrendszeri hatást illetően.

E közlemény célja, hogy a kalciumkezelés hatásairól, mellékhatásairól összefoglalást adjon az olvasónak, valamint röviden elemezze a két leggyakrabban használt kalcium-só, a kalcium-karbonát és a kalcium-citrát alkalmazásával szerzett tapasztalatokat.

Kalciumpótlás és a csontrendszer

A kalciumpótlás, mint az osteoporosis megelőzésének eszköze, legalább 50 éve vizsgált és elfogadott gyakorlat. Posztmenopauzás nőkben a kalciumpótlás kismértékben csökkenti a szérum parathormonszintjét és a csontturnover, és ezek a hatások éveken át

fennmaradnak. Ennek megfelelően a csontsűrűségérték 5 év alatt kb. 1–3%-kal nő, a növekedés elsősorban a jelentős részben kortikális szerkezetű csontokban progresszív.

A kalciumpótlás csonttörési kockázatot befolyásoló hatása a BMD-t növelő hatásánál lényegesen bizonytalanabb, világosan fogalmazva, jelenleg nem rendelkezünk a töréskockázat csökkenését igazoló adattal. A csonttörési kockázatot csökkentő hatás igazolása a kalciumpótlással kapcsolatban nem könnyű. Mivel a hatás bizonyosan csekélyebb, mint a ma használt más, hatékony anti-reszorptív szerek esetében, a vizsgálatba több egyént kell bevonni, és annak hosszabb ideig kell zajlania ahhoz, hogy a töréssel szembeni hatás igazolható legyen. A hosszú távú vizsgálatokban azonban probléma a kalciumkezeléssel kapcsolatban rossz együttműködés. A klinikai vizsgálatokban általában a kezeltek alig több mint 50%-a veszi be hosszú távon, kellő együttműködéssel a gyógyszert. Ennek oka lehet a nagy tablettaméret, de legtöbbször az emésztőrendszeri mellékhatások, különösen az obstipatio. Ha a klinikai farmakológiai vizsgálatokban átlagosan 50%-ot alig meghaladó az elfogadható együttműködésű betegek aránya, akkor valószínű, hogy a rutin klinikai gyakorlatban még ennél is rosszabb az arány. A betegek rossz együttműködése magyarázhatja azt a nagy vizsgálatokban gyakran tapasztalt jelenséget, hogy az ún. intention-to-treat értékelésben a töréscsökkentő hatás nem igazolódik, ugyanakkor az ún. per-protokoll elemzés a töréscsökkentő hatást vagy annak tendenciáját igazolja. *Seeman* a megoldást egy olyan vizsgálati elrendezésben látja, ahol a kalciumban gazdag és kalciumhiányos étrendű kohorszokban rendelünk minden kalciumpótlásban részesülő egyénhez egy placebokezelésben részesülőt.¹² Egy ilyen vizsgálati elrendezéssel külön lehetne értékelni a kalciumszegény étrend, illetve a kalciumpótlás csonttörési gyakoriságra gyakorolt hatását, azonban a kalciumszegény étrendű csoportban a kalcium helyett placebo adása etikai problémát is felvet. Addig azonban, amíg bizonyítékok tisztázzák a kalcium töréskockázatot befolyásoló hatását, *Tang* véleményével egyetértésben az önálló kalciumkezelés esetleges csípőtáji törési kockázatot fokozó hatásának hangsúlyozása helyett a kalcium + D-vitamin együttes adásának több nagy vizsgálatban igazolt, csípőtáji törési kockázatot csökkentő hatását érdemes hangsúlyozni és szem előtt tartani a kezelés megválasztásakor.¹⁵

A csontrendszerre gyakorolt hatásán túl egyre nagyobb figyelem fordul a kalcium- és D-vitaminkezelés egyéb, csontrendszeren kívüli hatásai felé. Ezek közül is kiemelkedő jelentőségű lehet a szív-érrendszeri hatás értékelése.

A kalciumpótlás és szív-érrendszeri események

Számos kísérletes adat igazolja, hogy a kalcium és a D-vitamin részben egymástól függetlenül, részben

egymással kölcsönhatásban több olyan élettani folyamatot befolyásol, amelyek módosíthatják a szív-érrendszeri kockázatot. Több epidemiológiai vizsgálat összefüggést talált a nem megfelelő kalcium- és D-vitaminbevitel és a szív-érrendszeri események fokozott kockázata között,^{18,19} más tanulmányok ezt nem tudták igazolni. A kalcium- és D-vitaminkezelés szív-érrendszeri eseményeket befolyásoló hatását elsődleges végpontként vizsgáló prospektív és randomizált vizsgálat azonban alig van. *Wang és mtsai* 2010-ben közzétették metaanalízisüket arról a 17 vizsgálatról, amely a szakirodalomban fellelhető.²⁰ Adataik szerint az önálló kalciumkezelés négy prospektív vizsgálatot elemezve nem gyakorol jelentős hatást a szív-érrendszeri események kockázatára. A négy randomizált vizsgálat közül három hasonló, semleges hatást igazolt, egy vizsgálatban¹ posztmenopauzális nőkben a napi 1000 mg-os kalciumpótlás a placebo-csoport-hoz képest ötéves követés során a szívizominfarktus, stroke és a hirtelen szívhalál nagyobb előfordulásával társult (RR: 1,21). Az adatok értékelésével kapcsolatban azonban több módszertani probléma is felmerült, amiről a korábbi közleményben már beszámoltunk.¹⁴ A D-vitaminkezeléssel kapcsolatban a metaanalízis biztatóbb adatokat ismertet. A dialíziskezelésben részesülő krónikus vesebetegekben az aktív D-vitaminkezelés az ilyen kezelést nem kapókhöz képest, több vizsgálatban, következetesen kisebb kardiovaszkuláris morbiditással és mortalitással társult. A nem vesebeteg általános népességben az összefüggés kevésbé látványos, de úgy tűnik, hogy a napi 400 NE D-vitaminnal nagyobb adag kismértékben csökkenti a szív-érrendszeri események előfordulását. A kedvező szív-érrendszeri hatás hátterében a D-vitamin esetében a renin-angiotenzin rendszer alulszabályozása, az inzulinelválasztás és -érzékenység növelése, az érfali simaizomsejtek proliferációjának gátlása, a normális endothelműködés megőrzése, valamint a gyulladással kapcsolatos folyamatok gátlása állhat. A kalciumbevitel a sejten belüli kalciumszint növelésével a zsírsavszintézist csökkentheti, serkenti a lipolízist, ugyancsak növeli az inzulinelválasztást és -érzékenységet, gátolja a trombocyták aggregációját és értágulatot vált ki.

A jelenleg rendelkezésre álló klinikai adatok azonban még nem elégségesek ahhoz, hogy egyértelműen meg tudjuk válaszolni azt a kérdést, hogy ezek a kísérletesen igazolt kedvező hatások valóban jelentősen befolyásolják-e a szív-érrendszeri klinikai események előfordulását.

A kalciumpótlás és a vesekövesség

A tüneteket okozó vesekövesség élettartamra szóló előfordulása férfiakban 12%, nőkben 5%. A vesekövesség keletkezésének fő meghatározója a kristálykicsapódást elősegítő anyagokkal, így a kalciummal, az oxaláttal, a nátriummal vagy a húgysavval túltelített vizelet. További tényezők a kristályosodást gátló anya-

gok – citrát és glukozaminoglikánok – kisebb koncentrációja, valamint a kis vizelettérfogat és a vizelet-pH eltérései.

Az epidemiológiai vizsgálatok egyértelműen igazolják, hogy a vesekőbetegség összefüggésben van a nagyobb testtömeggel.¹⁶ Egy vizsgálatban a testtömegindex egyenes összefüggést mutatott a húgysav-, a nátrium-, ammónium- és foszfát kiválasztással, valamint fordított összefüggést a vizelet pH-jával, jelezve a túlsúly vesekő kockázatát fokozó hatását.

Több vizsgálat eredménye a kalcium obesitas-ellenes hatására utal,²¹ mások ezt az összefüggést nem találták.¹³ A háttérben álló mechanizmusok többfélék lehetnek. A kalcium csökkenti a PTH és az 1,25(OH)2D-vitamin szintjét, ezáltal csökkentve az intracelluláris kalciumkoncentrációt, ami gátolja a lipogenezist, serkenti a lipolízist. Másrésztől a szájon át bevitt kalcium a bélben megkötheti a zsírsavakat, ezzel gátolva a zsírfelszívódást.

A legutóbbi időkig a veseköves betegeknek ajánlott volt a vizelettel történő kalciumürítés csökkentése. Egy hypercalciuriás férfiakban végzett vizsgálat azonban kimutatta, hogy az állati fehérjék és a sóbevitel megszorítása lényegesen hatékonyabban csökkenti a vesekőképződést, mint a kalciumbevitel korlátozása.² Egy lehetséges ok a jelenség háttérében az, hogy a kevés kalcium fogyasztása mellett több oxalát marad szabadon a bélben, ami felszívódik, és másodlagosan hyperoxaluriát okoz.

Menon és mtsai visszatérő kalciumvesekő-betegségben szenvedő, elhízott betegekben vizsgálta a napi 400 mg elemi kalciumkezeléssel (étrendi kalciumbevitellel együtt kb. 1000 mg/nap) vagy e nélkül alkalmazott kalóriamegkorlátozás hatásait a súlyvesztésre és a vesekőképződés befolyásoló paraméterekre.⁶ Adataik szerint a kalcium adása nem fokozta a súlyvesztést, mérsékelten csökkentette a szérumszintjét és nem befolyásolta a vizelet litogén paramétereit.

Mindezen adatokat összegezve úgy tűnik, hogy a napi teljes 1500 mg kalciumbevitel – tehát a csontrendszer szempontjából ajánlott adag – nem fokozza a vesekőképződést, sőt több adat szerint éppen ellenkezőleg, visszatérő kalciumvesekő-betegség esetén csökkentheti a kőképződés esélyét.

A kalcium-karbonát és a kalcium-citrát hatásának összehasonlítása

Az elmúlt években folyamatosan vita tárgya, hogy a két leggyakrabban használt kalciumvegyület között van-e jelentős különbség a hatékonyságot illetően. Sokan előnyben részesítik a kalcium-citrát alkalmazását a kevesebb gyomor-bélrendszeri mellékhatás és a feltételezetten erősebb csontreszorpciót csökkentő hatás miatt. Mások a ritkább bevétel szükségessége és az olcsóbb ár miatt a kalcium-karbonátot részesítik előnyben. Az irodalomban fellelhető adatok a kérdés eldöntésére nem adnak egyértelmű választ.

Heaney és mtsai posztmenopauzás nőkben az 500 mg elemi kalciumot tartalmazó kalcium-citrát és kalcium-karbonát egyszeri adagjának a szérumszintjére kifejtett, 24 órán belüli hatását vizsgálták.³ Adataik szerint a két különböző kalcium-só hatása a jelzett paraméterekre nem tért el jelentősen egymástól. *Thomas és mtsai* este egy alkalommal bevett 500 mg elemi kalciumot tartalmazó kalcium-citrátnak és 1000 mg elemi kalciumot tartalmazó kalcium-karbonátnak a szérumszintjére, ionizált kalcium, parathormon- és béta-crosslaps értékére gyakorolt hatását hasonlították össze posztmenopauzás nőkben.¹⁷ Eredményeik szerint a feleannyi elemi kalciumot tartalmazó kalcium-citrát legalább olyan mértékben növelte a szérumszintjét és csökkentette a parathormon- és béta-crosslaps mennyiségét, mint a dupla mennyiségű kalcium karbonátsó formájában. Ennek legésszerűbb magyarázata az lehet, hogy a kalcium-citrát jobban felszívódik, mint a kalcium-karbonát. *Heller és mtsai* a két kalcium-só 500 mg elemi kalciumot tartalmazó adagjának egyszeri dózisa után a szérumszintjében jelentősen nagyobb emelkedést, valamint jobban fokozódó kalciumürítést találtak a citrátsó alkalmazása során.⁵ A kalcium-citrát jobb biológiai hozzáférhetősége különösen azokban az egyéneknél volt látványos, akikben a kalcium-karbonát szérumszintjét emelő hatása a leggyengébb volt. Azokban az egyéneknél, akikben a szérumszintjét emelő hatása okozta emelkedése a medián felett volt, a különbség nem volt jelentős, sőt néhányukban a kalcium-karbonát váltott ki nagyobb kalciumszint-emelkedést, illetve jelentősebb parathormonszint-csökkenést. A szerzők szerint a jelenséget valószínűleg a gyomorsavtermelés különbözősége magyarázza. Míg a kalcium-karbonát oldódása arányos a savtermeléssel, addig a kalcium-citrát részben vízoldékony, ezért savhiány esetén is felszívódik.⁸ Ezt látszik igazolni az az adat is, amely szerint a protonpumpa-gátlót szedőkben a kalcium-citrát jobban felszívódik, mint a kalcium-karbonát.⁷

A vizsgálatok ellentmondó eredményei felvetik annak lehetőségét is, hogy a különböző kalcium-sók felszívódását más tényezők is befolyásolhatják. *Helle és mtsai* azt vizsgálták, hogy az ösztrogén- és a D-vitaminkezelés hogyan befolyásolja a kalcium-karbonát, illetve a kalcium-citrát biológiai hozzáférhetőségét.⁴ Eredményeik szerint az ösztrogénnel nem kezelt nőkben a kalcium-citrát jobban emeli a szérumszintjét, mint a kalcium-karbonát, azonban ez a különbség az ösztrogénnel kezelt nőkben nem tapasztalható. Az alacsony 25OHD-vitamin-szintű nőkben ugyancsak a kalcium-citrát jobb felszívódása volt igazolható.

A vízoldékony mellett a kalcium citrátsójának egyéb előnye lehet annak csekély mértékű alkalizáló hatása. Az alkalizálás több támadásponton is csontvédő lehet. Ilyen hatás a kalcium tubuláris visszaszívódásának fokozása valószínűleg az epithelialis kalciumcsatornák aktiválásával, a bélrendszerben a kal-

cium felszívódásának fokozása, a csontrendszerben pedig a csontreszorpció gátlása és az osteoblastműködés serkentése. *Sakhaee és mtsai* a kálium-citrát, a kalcium-citrát, illetve a két kezelés kombinációjának hatását vizsgálták posztmenopauzás nők kalcium- és csontanyagcseréjére.¹¹ A napi 2×400 mg kalcium-citrát adása során a csontreszorpciós markerek szintje úgy csökkent, hogy eközben a szérum parathormonszintje alig változott (jelentősen nem csökkent). A vizelettel ürülő kalcium mennyisége nőtt, jelezve a bélből felszívódó kalcium mennyiségének fokozódását. Ezek az adatok felvetik, hogy a kalcium-citrát-kezelés csontreszorpciót mérséklő hatását nem vagy nem csak a parathormon elválasztásának csökkenése, hanem egyéb mechanizmus magyarázza. Ilyen lehet a kalcium-citrát alkáli lökés hatása. Valóban, a vizelet pH-ja, ha csak kismértékben is, de nőtt, a vizelet ammóniumkoncentrációja csökkent. Ha kalcium-citrátot az önmagában a csontreszorpciós jelzőket nem befolyásoló, de erősebb alkáli lökést jelentő kálium-citráttal együtt adták, akkor a csontreszorpciós jelzők csökkenése még kifejezettebb volt. A szerzők azt a következtetést vonják le, hogy az alkáli lökés – leginkább a kalcium- és kálium-citrát kombinálásával – elsősorban azokban az egyégekben lehet kedvező hatású, akiknek étrendje sok állati fehérjét tartalmaz, mert ilyenkor az étrend savas jellegének ellensúlyozása különösen kedvező lehet.

Következtetések

Minden, az előzőekben felvetett kétség ellenére nem vitatható, hogy a megfelelő kalciumbevitel biztosítása az osteoporosis megelőzésében és kezelésében alapvető szerepet tölt be. Mivel a népesség átlagos étrendi kalciumfogyasztása kb. a fele a tapasztalati adatokon alapuló ajánlásnak, az érintett betegek szinte kivétel nélkül kalciumpótlásra szorulnak. Az ilyen nagyságrendű – étrendi bevitel és pótlás együttesen 1300–1500 mg – kalciumbevitel elsősorban a parathormon elválasztásának csökkentésével fejt ki csontreszorpciót gátló hatását. Ezzel együtt azonban a periosteális csontlerakódás gátlódik, aminek kedvezőtlen hatása lehet a csontszilárdságra, különösen csökkenő csontsűrűség esetén. Ha a kalciumot D-vitaminnal együtt adjuk, akkor ez a kedvezőtlen hatás kompenzálódik. Mivel a D-vitamin-hiány előfordulása kisebb-nagyobb mértékben az 50 év feletti népesség legalább kétharmadát érinti, a kombinált kalcium- és D-vitaminkezelés indokoltsága az osteoporotikus betegek túlnyomó többségében fennáll.

A kombinált kalcium- és D-vitaminkezelésnek a jelenleg rendelkezésre álló adatok szerint a szív-érrendszeri események szempontjából is csekély mértékű kedvező hatású lehet. Az önálló kalciumkezelés esetében ma leginkább semleges szív-érrendszeri hatásról lehet beszélni.

A vesekövesség kérdésben az adatok egyértelműnek tűnnek. Az osteoporosis kezelésére alkalmazott és ajánlott dóziszú kalciumpótlás mellett nem kell számítani a vesekövesség gyakoribbá válására, a tartósan kalciumszegény étrend a kalciumvesekövesség recidívájának megelőzésére elavult ajánlás.

A kalcium-karbonát és -citrát közötti választásnál több szempontot érdemes figyelembe venni. A gyomorsavtermelés csökkenése esetén a kalcium-citrát bizonyosan jobban szívódik fel, megtartott savtermelés esetén nincs bizonyíték arra, hogy a kalcium-citrát előnyösebb lenne az olcsóbb kalcium-karbonátnál. Ha ismert az achlorhydria, akkor indokolt a kalcium-citrát előnyben részesítése. Legtöbbször azonban nem ismert a kalcium- és D-vitamin-pótlásra szoruló beteg savtermelése, ilyenkor érdemes a beteg figyelmét felhívni, hogy a kalciumot étkezésben közben vegye be, így a felszívódás előnyösen befolyásolható. Általában a kalcium esti bevitelét javasoljuk, az egyszeri adag az 500 mg-ot ne haladja meg. Ha ennél nagyobb adagú kalciumpótlás szükséges, akkor a napi többszöri bevitel javasolt.

A kalcium szedése során a betegek együttműködése jellemzően nem jó. Az ún. fix kombinációs csomagolások (biszfoszfonát + kalcium + D-vitamin) használata igazoltan javítja a betegek együttműködését, terápiás hűségét.¹⁰

Irodalom

1. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RH, Mason B, Horne A, Ames R, Gamble GD, Grey A, Reid IR: Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; **336**: 262-266.
2. Borghi L, Schianci T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A: Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; **346**: 77-84.
3. Heaney RP, Dowell S, Bierman J, Hale CA, Bendich A: Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *J Am Coll Nutr* 2001; **20**: 239-246.
4. Helle HJ, Poindexter JR, Beverly A-H: Effect of estrogen treatment and vitamin D status on differing bioavailabilities of calcium carbonate and calcium citrate. *J Clin Pharmacol* 2002; **42**: 1251-1256.
5. Heller HJ, Greer LG, Haynes SD, Poindexter JR, Pak CY: Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2000; **40**: 1237-1244.
6. Menon VB, Baxmann AC, Froeder L, Martini LA, Heilberg IP: Effects of calcium supplementation on body weight reduction in overweight calcium stone formers. *Urol Res* 2009; **37**: 133-139.
7. O'Connell D, Madden A, Murray A, Heaney R, Kerzner L: Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005; **118**: 778-781.

8. **Pak CYC, Poindexter J, Finlayson B:** A model system for assessing physicochemical factors affecting calcium absorbability from the intestinal tract. *J Bone Miner Res* 1989; **4:** 119-1127.
9. **Reid IR, Bolland MJ, Grey A:** Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int* 2008; **19:** 1119-1123.
10. **Ringe JD, Fardellone P, Kruse H-P, Amling M, van der Goest SAP, Möller G:** Value of a new fixed-combination pack of bisphosphonate, calcium and vitamin D in the therapy of osteoporosis. *Drug Aging* 2009; **26:** 241-253.
11. **Sakhae K, Maalouf NM, Abrams SA, Pak CYC:** Effects of potassium alkali and calcium supplementation on bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90:** 3528-3533.
12. **Seeman E:** Evidence that calcium supplements reduce fracture risk is lacking. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5 (Suppl 1.):**3-11.
13. **Shapses SA, Heshka S, Heymsfield SB:** Effect of calcium on weight and fat loss in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89:** 632-637.
14. **Szathmári M:** A kalcium- és D-vitamin-kezelés szerepének újraértékelése. *Current Medical Literature: Reumatológia (magyar kiadás)* 2009; **2:** 3-7.
15. **Tang BMP:** Does calcium supplementation really cause more hip fractures? *Osteoporos Int* 2009; **20:** 833-834.
16. **Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC:** Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; **293:** 455-462.
17. **Thomas SDC, Need AG, Tucker G, Slobodian P, O'Loughlin PD, Nordin BEC:** Suppression of parathyroid hormone and bone resorption by calcium carbonate and calcium citrate in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2008; **83:** 81-84.
18. **Unesawa M, Iso H, Ishihara J, Saito I, Kokubo Y, Inoue M:** Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: the JPHS Study Cohort I. *Stroke* 2008; **39:** 2449-2456.
19. **Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD:** Dietary intake of dairy products, calcium and vitamin D, and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008; **51:** 1073-1079.
20. **Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD:** Systemic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010; **152:** 315-323.
21. **Zemel ZB, Thompson W, Milstead A, Morris K, Campbell P:** Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes Res* 2004; **12:** 582-590.

Levelezési cím: Dr. Szathmári Miklós
 Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, Budapest, I. Belgyógyászati Klinika
 1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a.
 E-mail: szatmik@bell.sote.hu

A PRIMER BILIÁRIS CIRRHOSIS (PBC) KORAI STÁDIUMBAN TÖRTÉNŐ FELISMERÉSÉNEK JELENTŐSÉGE A SIKERES KEZELÉS TÜKRÉBEN

Dr. Nemesánszky Elemér

Fővárosi Önkorm. Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai, I. Belgyógyászati Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A primer biliáris cirrhosis (PBC) közel fél évszázada ismert, cholestatikus szindróma tünetivel kísért krónikus májbetegség. A májszövet, illetve az epeutak struktúrájában bekövetkező jellemző morfológiai torzulások jól ismertek, de az etiopatogenezis számos kérdése még ma is vitatott. A PBC természetes lefolyására jellemző a lassú progresszió, amely két-három évtized alatt irreverzibilis fibrotikus-cirrhotikus átépülést, következményes portális hipertenziót, esetenként hepatocelluláris carcinomát okoz. A diagnózis pillérei: a laboratóriumi paramétereiben kialakuló, a PBC-re jellemző kóros eltérések, az antimitochondriális antitest (AMA) pozitívitás, valamint a májbiopsziás vizsgálattal igazolható morfológiai eltérések. Igen fontos a szimptómák és a kóros leletek változásának követése, a betegek rendszeres kontrollálása. A betegség korai stádiumban történő felismerését jelentősen nehezíti az a tény, hogy a klinikai tünetek larváltak, a betegek többnyire panaszmentesek, legfeljebb fáradékonyaságról, pruritusról vagy a „sicca-szindrómára” jellemző tünetekről tesznek említést. A helyes diagnózis felállítását a multidiszciplináris együttműködés jelentősen segítheti, amelyben a háziorvos szerepe kiemelkedően fontos. Az első választható gyógyszer az ursodeoxycholsav (13–15 mg/tskg/nap dózisban). Az új alkalmazási előirat értelmében bevétele egyetlen adagban, esténként ajánlott. A kezelés eredményessége szempontjából nagyon fontos a korai stádiumban megkezdett kezelés és a betegek együttműködésének megnyerése. Terápiás lehetőségeink révén a progresszió megállítható, vagy annak dinamikája jelentősen lassítható. Előrehaladott stádiumban az ursodeoxycholsav hatékonysága csökken, gyógyulást egyedül a májtranszplantáció nyújthat.

Kulcsszavak: primer biliáris cirrhosis, diagnózis korai stádiumban, cholestasis, ursodeoxycholsav

Nemesánszky E: IMPORTANCE OF RECOGNIZING PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS AT AN EARLY STAGE, AS REFLECTED BY THE OUTCOME OF THERAPY

SUMMARY: Primary biliary cirrhosis (PBC) – a disorder known to exist since almost half a century – is a chronic hepatic disease accompanied by the broad spectrum of signs of cholestasis. Although the morphological dearangements occurring in the structure of liver tissue and of biliary passages are well known, many aspects of the etiology and pathogenesis are still controversial. The natural course of PBC is characterized by slow progression, which results in irreversible fibrotic-cirrhotic transformation with consecutive portal hypertension – and occasionally hepatocellular cancer – over two to three decades. The mainstays of diagnosis include ascertaining the occurrence of a constellation of abnormal laboratory values specific to PBC, the presence of antimitochondrial antibodies (AMA), along with the characteristic morphological changes revealed by liver biopsy. Monitoring the evolution of symptoms and abnormal findings, as well as following up patients at regular intervals are extremely important. Recognizing the disease at an early stage is rather difficult, because its signs and symptoms are non-specific. Patients are usually symptom-free and mention – if at all – fatigability, pruritus or complaints suggestive of the ‘sicca syndrome’. Establishing the accurate diagnosis may be greatly enhanced by multidisciplinary co-operation, in which the family practitioner has a key-role. The treatment of choice is ursodeoxycholic acid in a daily dose of 13 to 15 mg/kg, which – according to the renewed prescribing information – should be taken as a single dose at bedtime. Initiating the management of patients at an early stage and ensuring their compliance are instrumental to the success of therapy. Current therapeutic options afford stopping disease progression or at least mitigating its dynamics substantially. In advanced stage, the efficacy of ursodeoxycholic acid declines and liver transplantation remains the only potential cure.

Key words: primary biliary cirrhosis, diagnosis at early stage, cholestasis, ursodeoxycholic acid

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 256–260.

Előzmények

A primer biliáris cirrhosis (PBC) közel fél évszázada ismert, cholestasissal kísért krónikus májbetegség. Bár a klinikai kép, illetve az autoimmun háttér, valamint a máj szövettani elváltozásainak jellemzőit *Sherlock* már 1959-ben leírta,²⁶ ismereteink az etiopatogenezis részleteiről számos helyen még ma is hiányosak.

Nem vitatott, hogy az intrahepatikus epeutak progresszív destruktívájával, az epeszekréció következményes károsodásával, a fokozatosan kialakuló fibrotikus átépüléssel kísért kórkép kialakulásában autoimmun kórtényezőknek van elsődleges szerepe. A target-folyamatok anatómiai szubsztátja az epeutak epitelsejtjeinek receptorai. A máj sokirányú tevékenysége közül a kiválasztó funkció, az epeszekréció károsodása van előtérben, de a krónikus májlézió kivül változatos formában számos szerv-, illetve szövettárossodás is társul a klinikai képhez: autoimmun thyreoditis, hypothyreosis, rheumatoid arthritis, vasculitis, scleroderma, Sjögren-szindróma, diabetes mellitus, neuropathia.^{8,16} A betegség tehát nem tekinthető izolált hepatológiai kórképnek, a kórfolyamat az egész szervezetet érinti.¹⁶

A betegség prevalenciájára, illetve incidenciájára vonatkozó adatok jelentős „szórást” mutatnak. Az okok között genetikai tényezők, a családi halmozódás, a földrajzi régiók különbözőségei szerepelnek, de a diagnózis buktatói, a korai felismerés elégtelensége miatt az esetek jelentős része nem kerül felismerésre és ilyen módon kezelésre sem.

A legújabb irodalmi adatok szerint a prevalencia az USA-ban 402/millió lakos. Magyarországon minden bizonnyal több mint 5000 PBC-s beteg van, jelentős részük felismerése azonban még nem történt meg.^{13,16,17,22,23,24}

A kórisme

A kórisme felállítása (nemzetközi konszenzus értelmében) az alábbi paraméterek jelenlétén alapul:

1. Legalább 6 hónapja észlelhető cholestasisra utaló kóros enzimaktivitások: alkalikus foszfatáz (ALP), gamma-glutamil-transzferáz (GGT).
2. Antimitokondriális antigén (AMA) pozitívítás >1:40 titerben. A piruvát-dehidrogenáz E2-komponensére reagáló AMA a betegek 95%-ában kimutatható.
3. A kórképne jellemző szövettani elváltozás a májbiopsziás mintában.

Megjegyzendő, hogy a májbiopszia ma már nem tekinthető kötelezően elvégzendő vizsgálatnak. Amennyiben a fent jelzett paraméterekből csak kettő van jelen (pl. nem történt májbiopszia), akkor igen fontos a klinikai jeleknek és a kiegészítő vizsgálatok leleteinek összképe, illetve a kóros vizsgálati leletek dinamikájának követése.^{13,23,24} A májbiopsziával nyert szövettani minta elemzése elsősorban a beteg

ség súlyosságának megítéléséhez, a stádium meghatározásához nyújt segítséget.

A PBC progressziója során kialakuló szöveti elváltozások alapján az alábbi négy stádiumot különböztetjük meg *Peter Scheuer* 1967-ben közölt javaslata szerint:

- I. florid epeúti (ductalis) lézió;
- II. ductalis proliferáció;
- III. áthidaló (bridging) fibrosis megjelenése;
- IV. cirrhosis szövettani képe.

A fentiekből nyilvánvaló, hogy a máj anatómiai struktúrájának irreverzibilis torzulása, fokozatos kötőszövetes átépülése (fibrosis-cirrhosis) csak a PBC előrehaladott eseteiben, azaz a betegség III., és IV. stádiumában figyelhető meg. Bár széleskörűen a fenti kritériumok használatosak, mégis kritikával kell említeni a nevezéktani kategóriákból adódó problémákat. A PBC korai felismerése esetén (I.-II. stádium) ugyanis félreértésre adhat okot, hogy a klinikai kórismében a „cirrhosis” szó szerepel. Erre mind a beteg, mind kezelőorvosának figyelmét fel kell hívni.^{13,16}

PBC lehetőségét támogatja, ha az immunglobulinok közül az IgM dominanciája igazolódik. Az IgM-szint emelkedésének ténye az AMA-negatív PBC esetén különösen fontos eredmény. A PBC-s beteg szérumban egyéb antitestek is jelen lehetnek, pl. antinukleáris antitest (ANA), reumatoid faktor, illetve simaizomellenes-antigén (SMA).

A klinikai spektrum változatos (sok esetben „szegényes”), kórjelző szimptomák azonban nem ismertek. Mint minden autoimmun háttérű megbetegedés esetén, PBC-ben is jelentős a női dominancia (9:1 arány).^{23,24}

A fáradékonyság és a pruritus a leggyakoribb panasz. Menopauza időszakában lévő nők esetén PBC lehetőségére irányítja figyelmünket (a fáradékonyságon kívül) a testszerte észlelt száraz és viszkető bőr, a sicca-szindróma tünetei (könyv- és nyáltermelés csökkenése), az ALP és GGT aktivitás progresszív fokozódása, a normális értékhatárt meghaladó koleszterinszint. Sok esetben ezek a korábbi orvosi dokumentációkban már hosszú évekkel a betegség felfedezését megelőzően fellelhetők. A szérumbilirubinszintjének növekedése, az icterus megjelenése kedvezőtlen prognosztikus jel, és általában már az előrehaladott kórfolyamatot jelzi. A túlélés 100 mmol/l feletti bilirubinszint esetén nem haladja meg a két évet, különösen akkor, ha az albuminszint csökken és a protrombinérték is kóros (INR > 2).

A betegség előfordulhat AMA-pozitivitás nélkül, és férfiakban is (az esetek <10%-a!).

Kórlefolyás

A PBC természetes lefolyására jellemző a lassú progresszió, sokszor két-három évtized alatt kialakuló irreverzibilis fibrotikus-cirrhotikus átépülés, következményes portális hipertensióval, icterussal, esetenként hepatocelluláris carcinomával szövődve.

A korai szakaszban a betegek tünetmentesek, vagy a panaszok csak larvált állapotban vannak jelen. A PBC I.-II. stádiumának szövettani elváltozásait talá-
lóbban jellemzi a korábban használt diagnózis: „krónikus non-szuppuratív cholangitis”.²⁵

A betegség korai felismerésének jelentősége

A PBC (mint mindegyik autoimmun hátterű megbetegedés) nem gyógyítható, de korai stádiumban való felismerése, megfelelő terápia alkalmazása, illetve a beteg jó együttműködésével szakambulancián megvalósuló gondozása révén a progresszió (szövődmények kialakulása) meggátolható.

A korai felismerés jelentősége:

1. A betegség progressziója meggátolható és/vagy a természetes lefolyás következményeként kialakuló irreverzibilis következmények kialakulása lassítható.
2. A PBC kezelésének lehetőségei a korai stádiumban igen kedvezőek, ez kiemelendő prognosztikus tényező. A PBC-t kísérő szövődmények (pl. felszívódási zavarok, osteoporosis) megelőzhetőek, illetve hatékonyan kezelhetők.
3. A betegek panaszai megszüntethetők vagy csökkenthetők, az életminőség egyértelműen javítható. Irodalmi adatok szerint az ilyen módon gondozásba vett betegek életkilátásai (morbidity, illetve mortalitási mutatói) nem rosszabbak, mint az egészséges kontroll népességé.^{3,12,16}
4. A korai stádiumban elkezdett kezeléssel jó eséllyel elkerülhető a cirrhosis stádiumában egyedüli megoldást jelentő májtranszplantáció, vagy annak időpontja jelentősen kitolható.^{16,17}

A korai diagnózist támogató klinikai és vizsgálati paraméterek az 1. táblázatban tanulmányozhatók.

Hangsúlyozni szükséges, hogy a kórkép lefolyását csak a beteg gondozása, sorozatos kontrollvizsgálatai eredményeinek ismeretében egyénenként lehet megítélni. Egyértelműen állítható, hogy korai felismerés

és megfelelő kezelés révén a betegek döntő többsége nem kerül a kedvezőtlen prognózisú, olyan szimptomákat mutató fázisba, amikor már csak a májtranszplantációtól remélhető gyógyulás. Molekuláris biológiai és genetikai vizsgálatok eredményei magyarázatot adnak a gyors progressziót mutató, ún. „terápiarezisztens” esetekre is. E csoport azonban nem haladja meg az összes beteg 5–10%-át.^{3,5}

Elkülönítő kórisme

Krónikus cholestasis-szindróma esetén fontos az epeutak ábrázolása, az extrahepatikus elfolyási akadály kizárása. Ennek legjobb és legérzékenyebb módszere a hasi UH-vizsgálat, feltételezve, hogy a vizsgálónak kellő tapasztalata van, és a készülék is alkalmas az intra- és extrahepatikus eperendszer megítélésére. A Vater-papilla-szűkületet, a papillánál elakadt követ, az epeúti stricturákat, a pancreas feji részének kompressziójából adódó kórképeket, a daganatok okozta epeelfolyási nehezítettség lehetőségét ki kell zárni.

Körlefeljárását tekintve a primer szklerotizáló cholangitis (PSC) hasonló lehet a PBC-hez. Lényeges különbség, hogy férfiakban gyakrabban fordul elő, nem az AMA, hanem az ANCA pozitív és az ERCP- vagy cholangio-MR-vizsgálat kimutatja az epeutak jellemző megjelenésű, változatos kaliberingadozását. A PSC-hez gyakran társul colitis ulcerosa.

Az orvoslás művészi színvonalát, esetenként jelentős gyakorlati tapasztalatot kíván az autoimmun hepatitis, autoimmun cholangitis, illetve az „overlap-szindróma” felismerése.

A ritkán előforduló ún. eltűnő kis epeutak („vanishing bile-duct”) szindróma májbiopszia elvégzését és a májminta megfelelő értékelését végző, hepatológiai patológiában jártas konzultáns társat igényel.^{3,12,20,22}

Egyre gyakrabban találkozunk toxikus cholestatikus kórképekkel (gyógyszerek, drogok, táplálékkiegészítők, testépítők stb.). Ezek általában váratlanul és gyorsan alakulnak ki, időnként a májfunkciókra informatív laboratóriumi paraméterekben extrém kóros eltéréseket okoznak az egyébként jó általános állapotú (gyakran fiatal) betegekben. A nőbetegekben több hónapig elhúzódó kórképek hasonlíthatnak PBC-re, de ezeket AMA-pozitivitás nem kíséri.

A társszakmák képviselőinek (radiológus, bőrgyógyász, onkológus, sebész, patológus stb.) bevonása sokszor nélkülözhetetlen. Sajnos ma már csak nosztalgiával gondolhatunk a klasszikus konzíliumokra („from bedside to bedside”), csupán a leletek küldözgetése elmarasztaló jelzöt igényelne. A korai diagnózis szempontjából kiemelkedő a háziorvos szerepe és felelősége, mert a PBC-s beteg általában nála jelentkezik panaszaiival, vagy véletlen leletként derül fény a jellemzően kóros májfunkciókra. Nem ritkán a bőrgyógyász szerepe értékelődik fel. A fokozatosan kialakult pruritusra panaszokodó beteg esetén indokolt korai stádiumú PBC-re kell gondolni. Tartósan fennálló cholest-

1. táblázat. PBC rizikófaktorai, a korai stádiumban már észlelhető klinika és laboratóriumi paraméterek

Rizikófaktorok	Klinika jelek (szimptomák)	Kóros laboratóriumi paraméterek
Női nem	fáradékonyság, letargia	ALP + GGT emelkedés
40–60 éves életkor	bőrvizketés (pruritus)	hyperlipidaemia
Pozitív családi anamnézis	abdominális diszkomfort	emelkedett IgM-szint
HLA DRB1 prezentáció	xanthemák, xantellasmák	AMA-pozitivitás
Gyakran társuló betegségek	hypothyreosis, diabetes, sicca-szindróma, arthralgia	(esetenként az ANA és az SMA is pozitív)

tasisra utaló klinikai és/vagy vizsgálati leletek esetén a beteget hepatológiai szakambulanciára kell irányítani.

A PBC kezelésének, gondozásának lehetőségei és eredményei

Felfedezését követően a PBC progressziót mutató, gyógyíthatatlan betegségnek számított.¹ Kizárólag tüneti szerekkel lehetett a szimptomák okozta panaszokat valamelyest csökkenteni.

Az ioncserélő gyanta cholestyramint sokáig a pruritus elsőként választandó gyógyszereként alkalmazták. Használatának korlátait, a beszerzési nehezítettség, a gyógyszer magas ára és a hatékony dózis (16–20 g/nap) adása során jelentkező mellékhatások (étvágytalanság, émelygés, hasmenés) jelenthetik.

Az immunrendszer modulálását, a fáradékony-ság kedvező befolyásolását és a progresszió mértékének csökkenését a kortikoszteroidok adásától remélték. Később a kezelési ajánlásokba a kortikoszteroid + immunszuppresszív szerek (azathioprim, metothrexat, cyclophosphamid) kombinációi kerültek. Irodalmi adatok szerint ezekkel a gyógyszerekkel inkább az autoimmun hepatitisek, illetve az ún. overlap-szindrómák eseteiben lehet (általában átmeneti és mellékhatásokkal kísért) eredményeket elérni, de a PBC természetes lefolyását nem sikerült kedvezően befolyásolni.^{11,24,25}

Bár a májregenerációt elősegítő és bizonyos értelemben az immunrendszert is befolyásolni képes szilymarin kedvező hatásáról is jelentek meg közlemények, de a jelenleg alkalmazott terápiás protokollok egyikének ajánlásában sem szerepel.^{1,2}

A többféle gyógyszer közül egyedül az ursodeoxycholsav (UDCA) bizonyult kuratív hatásúnak. Ma a 13–15 mg/testsúlykg dózisban adott Ursofalk jelenti az elsőként választandó kezelést. A betegek a 250 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulából tartósan 3–5 darabot szednek. Az alkalmazási előírat legújabb módosításában az szerepel, hogy a 14±2 mg/tskg dózis bevétele napi egy adagban (este) ajánlott. Ez segíti a beteg kooperációját, a gyógyszeresedés folyamatosságára vonatkozó adherenciát, ami fontos a terápia sikere szempontjából. Az ursodeoxycholsav legfontosabb jellemzői és hatásai:

- nem toxikus, hidrofil epesav;
- fokozza az epe-kanalikulusokban az epeszekréciót (choleretikus hatás);
- megváltoztatja az epesav-poolt;
- csökkenti a toxikus, hidrofób epesavak mennyiségét;
- immunmoduláló hatása révén csökkenti az apoptosist és fokozza a májsejtek regenerációját.

A releváns irodalom arzenáljából csupán néhány nagy tanulmány eredményeit bemutató, valamint olyan összefoglaló cikkeket idézünk, amelyek a korai fázisban elkezdett ursodeoxycholsav-kezelés kedvező eredményeit mutatják be.^{1,2,4,5,7,12,18,19,21,27} Számos adat utal arra, hogy ilyen módon a megbetegedés természetes lefolyá-

sa is befolyásolható, és a betegek túlélése javítható. Ez a fontos kérdés azonban még nem záródott le véglegesen. Mivel a Cochraine adatbázis értékelése nem igazolt szignifikáns különbséget, ezen a téren további randomizált, prospektív tanulmányok végzése indokolt.^{9,10}

Egyéb terápiás lehetőségeink

1. UDCA-kezelésre nem jól reagáló betegek esetén budenozid (naponta 9 mg dózisban) vagy azathioprim-budenozid kombináció alkalmazható. A micofenolat kedvező hatásáról a közelmúltban jelentek meg közlemények.^{1,2,14,31}

A terápiaerezisztens esetek háttérében genetikai okok állnak. *Poupon és mtsai* közelmúltban publikált adatai a TNF-alfa, illetve az epcanaliculusok membránján lévő transzporter gének szerepéről szólnak.²²

2. A tünetek kezelésére számos szer használatos.

A pruritus csökkentése a cholestyraminnal, rifampicinnel, opioidantagonistákkal (naloxonnal, naltrexonnal) lehetséges. Antihisztaminok adásával a testszerte érzett, esetenként kínzó viszketés csupán mérsékelhető. Fenobarbitál (100 mg/nap), UV-besugárzás, illetve a „pruritogén-faktorok” eltávolítását célzó plazmaferézis is a terápiás fegyvertár része.

A tartósan fennálló cholestasis miatt károsodik a zsírban oldódó vitaminok felszívódása, ezek pótlása szükséges. A PBC-s betegek körében gyakoribb az osteoporosis.^{4,5,7,12,16,18,28,29,30}

A gyakorlati betegellátást is érintő újabb tudományos eredmény, hogy a PBC-s betegek normális érértartományt meghaladó koleszterinszintjét általában nem indokolt gyógyszeres kezeléssel befolyásolni. Egyre több adat igazolja, hogy az aterogén hatás nem jut érvényre, a PBC-s betegek között sem a coronariasclerosis, sem a szívizominfarctus incidenciája nem nagyobb az átlagnépességhez képest. Kísérleti adatokkal alátámasztott érdekes magyarázat, hogy ilyenkor a bilirubin antioxidáns hatása érvényesül.^{6,15,28}

A PBC kezelésének lehetőségeit a 2. táblázat foglalja össze. Hangsúlyozni szükséges, hogy minden kedvező hatás érvényre jutásának előfeltétele a betegség korai fázisban való felismerése.^{20,25}

2. táblázat. A PBC kezelésének lehetőségei

- Specifikus gyógyszer: ursodeoxycholsav (UDCA) 13-15 mg/kg, a dózis naponta egy alkalommal (este) ajánlott bevenni
- A morbiditást kedvezően befolyásoló gyógyszerek: kortikoszteroidok, azathioprim, ciklosporin, szilymarin, micofenolat mofetil
- A tünetek kezelésének lehetőségei: cholestyramin, opioid-antagonisták, antihisztaminok, anxiolitikumok
- Szupportív kezelés a felszívódási zavar miatt: vitaminok (A, D, E), ásványi anyagok (Ca és P). A hyperlipidaemia általában nem igényel kezelést!
- Kezelés a végstádiumban: májtranszplantáció

Irodalom

1. **Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD:** Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000; **31**: 318-23.
2. **Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, Therneau TM, Lindor KD:** Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000; **32**: 897-900.
3. **Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montemblaut S, Rosmorduc O, Poupon R:** Primary biliary cirrhosis-autoimmun hepatitis overlap syndrome. Clinical feature and response to therapy. *Hepatology* 2009; **41**: 223-225.
4. **Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Anreani T, Johanet C, Chazouillier O, Poupon R:** Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; **48(3)**: 871-877.
5. **Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R:** The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; **128**: 297-303.
6. **Dudnik LB, Azyzova OA, Solovyova NP, Savchenkova AP:** Primary biliary cirrhosis and coronary atherosclerosis: protective antioxidant effect of bilirubin. *Bull Exp Biol Med* 2008; **145(1)**: 18-22.
7. **Farkkila M, Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Niemela O:** Serological markers for monitoring progression in noncirrhotic primary biliary cirrhosis on ursodeoxycholic acid therapy. *Liver International* 2008; **28**: 787-797.
8. **Gershwin ME, Mackay IR, Sturgess A, Coppel RL:** Recognizing multiple forms of clinical pictures and pathogenetic factors. Identification and specificity of a cDNA encoding the 70 kd mitochondrial antigen recognized in primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 1987; **138**: 3525-3531.
9. **Glud C, Christensen E:** Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *EMB Reviews-Cochrane Database* 2006; **4**: 136-137.
10. **Gong Y, Huang Z, Christensen E:** Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 1799-1807.
11. **Heathcote EJ:** Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; **31**: 1005-1013.
12. **Huet PM, Vincent C, Deslaurier J, Cote J, Matsutami S, Boileau R:** Portal hypertension and primary biliary cirrhosis: effect of long-term ursodeoxycholic acid treatment. *Gastroenterology* 2008; **135**: 1552-1560.
13. **Kim WR, Lindor KD, Locke GR, Therneau TM, Homburger HA, Batts KP, Jawn BP, Petz JL, Melton LD, Dickson ER:** Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology* 2000; **119**: 1631-1636.
14. **Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, Ouden-Muller JW, vanBuuren HR:** Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009; **136**: 1281-1287.
15. **Mayer M:** Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 2000; **46**: 1723-1727.
16. **Neuberger J:** Primary biliary cirrhosis. In: Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J Clinical (eds): *Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier Publ. 2005; 622-628.
17. **Neuberger J:** Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: indications and risk of recurrence. *J Hepatol* 2003; **39**: 142-148.
18. **Parés A, Caballeria L, Rodés J:** Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006; **130**: 715-720.
19. **Paumartner G:** Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Treat early to slow progression. *J Hepatol* 2003; **39**: 112-114.
20. **Pár A:** Immunpatogenezisű májbetegségek. *Orv Hetil* 2007; **148 (Suppl 1)**: 35-38.
21. **Pár A:** Autoimmun hepatitis. *Orv Hetil* 2007; **148**: 367-368.
22. **Poupon R, Ping C, Chretien Y, Corpechot C, Chazouilleres O, Simon T, Health SC, Poupon RE, Barbu V:** Genetic factors of susceptibility and severity in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2009; **49**: 1038-1045.
23. **Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JG, Jamer OF:** Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004; **53**: 865-870.
24. **Selmi C, Gershwin ME, Lindor KD, Wormen HJ, Goled EB, Watnik M, Utts J, Kaplan MM, Vierling JM, Bowlus CL, Silveira MG, Bossi I:** Quality of life and everyday activities in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; **46**: 1836-1843.
25. **Selmi C, Massimo Z, Gershwin ME:** The unfinished business of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2008; **49**: 451-460.
26. **Sherlock S:** Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). *Gastroenterology* 1959; **37**: 574-586.
27. **Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF:** Long-term effects of mild-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Amer J Gastroenterol* 2006; **101**: 1529-1538.
28. **Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card T, Wert J:** Primary Biliary Cirrhosis does not raise risk of MI or stroke. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 2784-2788.
29. **Szalay F, Marton A, Keresztes K, Hermányi Zs, Kempler P:** Neuropathy as an extrahepatic manifestation of chronic liver diseases. *Scand J Gastroenterol* 1998; **228(Suppl)**: 130-132.
30. **Szalay F:** A primer biliaris cirrhosis (PBC) kezelése. *Orv Hetil* 2003; **144**: 1787-1788.
31. **Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC:** Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol* 2005; **39**: 168-171.

Levelezési cím: Dr. Nemesánszky Elemér
Fővárosi Önkorm. Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai, I. Belgyógyászati Osztály
1125 Budapest, Diós árok 1-3.
E-mail: elemern@t-online.hu

BÁR „ORPHANOK”, DE MÉGSEM ÁRVÁK – RITKA BETEGSÉGEK GYÓGYSZEREI

Dr. Eggenhofer Judit

Országos Gyógyszerészeti Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A gyógyszerkutatás, új gyógyszerek kifejlesztése és bevezetése humánus feladata mellett üzleti célt is hordoz. Ez utóbbi kevés beteget érintő körképek esetén nem valósul meg. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) – létrehozva a Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) elnevezésű bizottságot – szakmai és anyagi segítségével arra ösztönzi a gyógyszercecéket, hogy vállalkozzanak ritka betegségek gyógyszereinek (angol kifejezéssel orphan gyógyszerek) kifejlesztésével. A tanulmány részletesen ismerteti a COMP működését és feladatait, valamint az Európai Bizottságnak (European Commission) a készítmények orphan besorolásra vonatkozó feltételeit, valamint szakmai és finansziális támogatásait.

Kulcsszavak: ritka betegségek gyógyszerei (orphan készítmények), Európai Gyógyszerügynökség (European Medicinal Agency, EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)

Eggenhofer J: ORPHAN DRUGS

SUMMARY: Drug research and development are not only an ethical or humanic activities, but have financial purposes. In case of orphan diseases the financial gain of the manufacturer is nil or negligent. The Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) – which has been established by EMA – incites the manufacturer to produce orphan drugs. This paper deals the functions and tasks of COMP and with the conditions of granting orphan designation according to the European Commission's regulation, as well as with the financial and scientific supports of the orphan drug development.

Key words: orphan drugs, European Medicinal Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 261–266.

A gyógyszerkutatás, új gyógyszerek kifejlesztése, bevezetése és forgalmazása mind azonos, kettős célt hordoz. Ezek közül az első és a legfontosabb, hogy a tevékenységek eredményeként olyan gyógyszer szülessen, amely a gyógyszerrel szembeni szakmai elvárásoknak megfelelően képes vagy betegségek diagnosztizálására, vagy azok megelőzésére, illetve kezelésére vagy a betegek életminőségének javítására, tehát valahol alapvetően humánus feladat betöltése. Ugyanakkor nem tagadható, hogy a gyógyszergyártás üzlet, amelytől a gyógyszergyárak jelentős anyagi sikert várnak.⁴

Számos olyan betegség ismert, amely csak igen keveseket érint, ebben az esetben biztosan nem születik meg ez a várt üzleti siker. Hogyan érhető el, hogy ezek a betegek is részesülhessenek hatásos, magas színvonalú gyógyszeres kezelésben?

Az Európai Gyógyszerügynökség, a European Medicines Agency vállalta azt a feladatot, hogy biztosítsa ezen betegek számára is a korszerű gyógyszeres terápiát.

European Medicines Agency

1995-ben jött létre a Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség, a European Medicines Agency, ismertebb nevén az EMEA. Rövidítése 2009 novemberétől már EMA. Mintegy 15 éves tevékenységével – betöltve elsődleges szerepét – jelentősen hozzájárult egy egységes, harmonizált európai gyógyszerügyi szabályozási rendszer kifejlesztéséhez. Feladatait számos, pontosabban „számtalan” tudományos bizottsága látja el. A humán gyógyszeres terápiában érintett, e területen kulcsszerepet betöltő bizottságai a következők:

- Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP
- Committee for Orphan Medicinal Products – COMP
- Paediatric Committee – PDCO
- Committee on Herbal Medicinal Products – HMPC
- Committee for Advanced Therapies – CAT

A CHMP az EMA „csúcshatósága”. A bizottság neve néhány évvel ezelőtt megváltozott, de betűszó elnevezése maradt, így az most is eredeti nevének – Committee for Human Medicinal Products – kezdőbetűiből áll. Legfontosabb feladata az embergyógyászati készítmények törzskönyvi kérelmének elbírálása. Ez a bizottság tesz javaslatot a készítmény törzskönyvezhetőségére.

A felsorolt bizottságok közül a COMP a ritka betegségek megelőzésére, diagnosztizálására és kezelésére kifejlesztendő ún. orphan gyógyszerekkel foglalkozik.

Melyek is ezek az angolul *orphan drug*-nak nevezett gyógyszerek? – Az angol orphan kifejezés szószertinti fordításában ezek lennének az árva gyógyszerek, de természetesen a magyar elnevezés nem ezt a nevet használja. Az angol kifejezés magyar megfelelője a ritka betegségek gyógyszerei.

Committee for Orphan Medicinal Products, COMP

Miért látta szükségesnek az EMA a COMP létrehozását? A szakemberek és a szakmától távol állók előtt is tudott, hogy a gyógyszerkutató, a gyógyszerkifejlesztés, a gyógyszerforgalmazás jelentős szellemi és komoly anyagi befektetést igénylő folyamat, ami üzleti szempontból akkor lesz sikeres, ha olyan kórképet céloz meg, amely vagy nagyszámú beteget érint, vagy amely krónikus, tartós gyógyszeres kezelést igényel.

De mi lesz azokkal a betegekkel, akiknek gyógyszeres kezelése biztosan nem hoz anyagi sikert, biztosan nem téríti meg a befektetett anyagiakat, mivel olyan betegségben szenvednek, amely csak keveseket érint? Mivel lehet a gyógyszercegeket rábírní arra, hogy vállalják az üzleti sikert nem hozó gyógyszerek kifejlesztését, forgalmazását?

Az EMA, hogy ezek a betegek is megkaphassák a számukra szükséges gyógyszeres terápiát, létrehozott egy bizottságot – ez a COMP –, amely a ritka betegségek gyógyszereinek kifejlesztésében nyújt szakmai segítséget a gyógyszercegeknek, és javasolja a kérelmezett termék orphan besorolását.

A COMP első plenáris ülését 2000 áprilisában Londonban tartotta. Ezt követően alakult ki a jelenlegi ülésrend, mely szerint a bizottság havonta tart 2-3 napos plenáris üléseket. Ez évente 11 ülést jelent, mivel augusztusban az EMA-ban az összes bizottság „szabadságra megy” és nem tart ülést.

A COMP háromévenként választ elnököt és elnökhelyettest. A Bizottságot tagként a 27 európai uniós tagország 1-1 képviselője, a betegszervezetek (patient organization), a CHMP és az EMA 2-2 képviselője alkotja. Részt vesz a munkában és szavazati joggal is rendelkezik Norvégia és Izland 1-1 szakembere. A szakmai munkában, a bizottság feladatainak szervezésében jelentős szerepet vállalnak az EMA munkatársai, referensei.

Mik a COMP legfontosabb feladatai?

A bizottság szerteágazó feladatai közül a két legfontosabb az „orphan státusz” iránti kérelmek elbírálása, valamint szakmai segítségnyújtás azoknak a gyógyszercegeknek, amelyek vállalkoznak orphan készítmény kifejlesztésére.

Az Európai Bizottság (European Commission, EC) rendelete mondja ki, hogy a COMP feladata a beérkező kérelmek értékelése az EMA-n belül. Ez a rendelet írja le az orphan státusz elnyerésének feltételeit és az eljárás menetét.^{3,15}

Újabb segítség a kérelmezőknek a 2010-ben megjelent összeállítás.⁶

Mikor nyújtható be az orphan státusz, az orphan besorolás iránti kérelem?

A kifejlesztés alatt álló gyógyszereknél a kifejlesztés bármely szakaszában, tehát még csak nem-klinikai adatok birtokában, bizonyos esetekben még ezek hiányában is már benyújtható a kérelem. A kérelmek COMP-hez való benyújtásának meg kell előznie a törzskönyvezési kérelem benyújtását, de ezzel a lépéssel nem kell megvárnia a COMP-nek az orphan besorolásra vonatkozó pozitív döntését.

Nemcsak kifejlesztés alatt álló gyógyszerre, hanem már törzskönyvezett készítményre is kérhető orphan besorolás, amely egy új, ún. orphan indikációt eredményez. Az orphan státusz birtokában a kérelmezőnek az orphan indikációra külön törzskönyvi kérelmet kell benyújtania. Orphan és nem-orphan indikáció ugyanis azonos törzskönyvi bejegyzésben nem szerepelhet.

Melyek az orphan besorolás feltételei?

Az Európai Bizottság rendelete alapján egy gyógyszerkészítmény akkor kaphat orphan státuszt, más néven orphan besorolást, ha a kérelmező beadványában a következő feltételeknek eleget tesz.

- *Prevalence criterion* – A kérelmező igazolja, hogy a kifejlesztés szándéka olyan készítmény előállítására, amely az életet veszélyeztető vagy krónikus károsodáshoz vezető állapot diagnosztizálására, megelőzésére vagy kezelésére alkalmas, és amelynek gyakorisága nem lépi túl a kérelem benyújtásának időpontjában a megengedett felső határt, azaz az Európai Közösség 10 000 lakosa esetében nem érint ötnél többet.
- *Insufficient return on investment criterion* – A fentiekben részletezett készítmény támogatás nélkül nem téríti meg a kifejlesztéséhez szükséges befektetést.
- *No satisfactory method criterion* – Az Európai Közösségben a kérdéses állapot diagnosztizálására, megelőzésére vagy kezelésére nincs megfelelő elfogadott eljárás.

- *Significant benefit criterion* – vagy ha van is, a most részletezett eljárás a meglévőnél bizonyítottan hatásosabb.

Mit jelent a ritka betegségek gyógyszereinek sorsában az előírt prevalencia?¹⁰

Orphan besorolás csak ún. ritka betegséget jelentő indikációt tartalmazó készítményre kérhető. A kérelmezőnek beadványában bizonyítania kell azt, hogy készítményének indikációja megfelel ennek a feltételnek.

Ritka betegség besorolást kaphat az a kórkép, amely gyakoriságában nem lépi túl a meghatározott mértéket, vagyis – amint azt a fentiekben már említettük – az Európai Közösség 10 000 lakosa esetében nem érint ötnél többet, azaz a szokásos rövidítéssel a prevalencia 5/10 000 lakos.

Az indikációra vonatkozóan azonban a kérelmezőnek nemcsak ennek a szigorú feltételnek kell eleget tennie, hanem azt is bizonyítania kell, hogy a megnevezett indikáció, amelyre készítményét el akarja fogadtatni, valódi, önálló orvosi kórkép (really medical entity). Jogosan merülhet fel az a kérdés, hogy vajon miért van erre szükség, hiszen természetesnek tűnne, hogy egy indikáció teljesíti ezt a kritériumot. A magyarázat a következő. Nézzük, hogy gyakran mit tesznek, milyen utat választanak a kérelmezők annak érdekében, hogy a sok kedvezménnyel – amelyekről a későbbiekben majd sok szó esik – járó orphan státuszhoz a prevalencia feltételeinek megfeleljenek? Milyen megoldást választanak ahhoz, hogy ezt az igen kis számot a „kórkép” ne lépje túl? „Alkotnak” új kórképeket. Ez az ún. sub-set vagy más kifejezéssel a salami-slicing. Azaz a kórképnek csak egy kiválasztott alcsoportja alkotja az indikációt, ami jelenthet például csak egy kiválasztott súlyossági fokot, vagy a kórkép gyógyszeres terápiájába beépült egy-egy gyógyszerrel szembeni rezisztenciát, de megjelent már orphan kórképként életkori behatárolás is.

Ezekben az esetekben a beadvány értékeléseket kell eldönteni, mérlegelni, hogy ezek az indikációk önálló kórképeknek tekinthetők-e? A prevalencia megállapításában a kérelmezőknek a COMP irányelve¹⁰ nyújt segítséget.

Significant benefit

A feladatok, az elvárások közül talán ennek teljesítése a legnehezebb. Itt ugyanis arról van szó, hogy azt kell bizonyítani, hogy a készítmény alkalmazása klinikai, terápiás szempontból lényeges előnyt biztosít a már elfogadott terápiával szemben. Kell ezt akkor bizonyítani, amikor az esetek nagy százalékában még nem állnak rendelkezésre összehasonlító humán adatok, klinikai vizsgálati eredmények és/vagy az ismert nem-klinikai vizsgálati eredmények prediktív értéke emberre nézve bizonytalan.

Nehéz a bizonyítás, de enélkül nincs orphan státusz. Itt is segítséget ad a COMP-irányelv.¹⁴

Az eddigi tapasztalatok alapján milyen lehetőségekkel élhetnek és élnek is a kérelmezők annak érdekében, hogy a jelentős terápiás előny, a significant benefit bizonyított legyen?

A bizonyítás alapja lehet az olyan új hatásmechanizmus, amely új megközelítést, korszerűbb, kedvezőbb hatásmódot vagy a már elfogadott, tüneti kezeléssel szemben oki terápiát jelent. Ez utóbbi a legkedvezőbb érv.

A jelentős előnyt bizonyíthatja az, ha a kérelmezett készítmény hatásosabb a már elfogadottnál, de ugyancsak kedvező lehet az elbírálás, ha ugyan nem hatásosabb, de mellékhatásai a kórkép ismert gyógyszereinél enyhébbek, gyakoriságuk kisebb, azaz mellékhatásprofilja kedvezőbb.

Jó választás lehet, ha bizonyítja, hogy az általa választott terápiát a betegek szívesen választják, azaz a compliance kedvezőbb. Elérhető lehet ez egy kedvezőbb alkalmazási móddal, például orális kezelési lehetőség a meglévő parenterális helyett, vagy farmakokinetikai sajátosságok alapján (pl. hosszú felezési idő) vagy gyógyszer technológiai eljárás (módosított vagy késleltetett hatóanyagleadású gyógyszerforma) eredményeként a naponta történő adagolások száma csökkenthető. De több esetben már pozitív significant benefit elbírálást eredményezett inhalációs kezelési mód esetén az inhalációs idő lerövidítése korszerűbb, az adott készítményhez kifejlesztett inhalációs készülék alkalmazásával, ugyanis többszörösen bizonyított tény, hogy ennél a kezelési módnál a compliance-t, különösen gyermekeknél, alapvetően az egy-egy inhalációra fordítandó idő hossza befolyásolja.

A kérelem benyújtásának és elbírálásának menete¹³

A kérelem formai és tartalmi követelményeit a Közösség erre vonatkozó útmutatója¹⁹ és az erre kidolgozott információs anyaga¹¹ írja elő.

Hogyan történik az értékelés? – A beadvány elbírálására a COMP-nek 90 nap áll rendelkezésére.

Az értékelés fő szempontja annak elbírálása, hogy a beadvány megfelel-e az EC rendeletben megfogalmazott követelményeinek, tartalmazza-e az azokban előírtakat?

A benyújtott dokumentációt az EMA, illetve a COMP egy-egy tagja, koordinátora értékeli. Az általuk elkészített Draft Summary a rendelkezésre álló beadvány kivonatát, illetve az értékelők véleményét tartalmazza. Ezt ismertetik, majd vitatják meg a COMP ülésén. Ha a bizottságnak az elhangzottak alapján az a véleménye, hogy a dokumentáció hiányos akár szakmai, akár formai követelmények szempontjából, nem ad egyértelmű válaszokat az értékelés során felmerülő kérdésekre, a rendelkezésre álló dokumentáció alapján nem alakítható ki végleges vélemény, akkor ezekről a COMP írásban értesíti a benyújtót, aki lehetősé-

get kap arra, hogy a következő COMP-ülésen adjon választ a feltett kérdésekre. Ez az oral explanation.

Az orphan státuszra vonatkozó döntés meghozatala – amelyhez konszenzus vagy kétharmados többség szükséges – az erre vonatkozó és már említett rendelet értelmében a COMP kompetenciája.

Positív döntés esetén a COMP határozatát megküldi a European Commissionnak, amelynek annak elfogadására 30 nap áll rendelkezésére. Ezután kerül fel a gyógyszerkészítmény a Community Register of Orphan Medicinal Products című listára. A COMP a pozitív döntését a CHMP kérésére a készítmény törzskönyvezésekor felülvizsgálja, és az esetek döntő többségében azt megerősíti. A pozitív döntés megváltoztatására csak akkor kerül sor, ha a már rendelkezésre álló végleges adatok nem igazolták az orphan kérelemben leírt, illetve feltételezett előnyöket.

És mi történik negatív döntés esetén? – Ha az értékelés negatív véleménnyel zárul, akkor a COMP ezt a döntését hivatalossá teszi. A szponzor a döntést megfellebbezheti.¹² A részletes indoklással benyújtott fellebbezést a COMP újratárgyalja.

A negatív döntés nem válik publikussá, ha a szponzor kérelmét visszavonja. A visszavonási szándékot írásban kell közölnie még a COMP negatív véleményének végleges meghozatala előtt. A szponzornak lehetősége van arra, hogy a későbbiekben kiegészített dokumentációval kérelmét újra benyújtsa.

Szakmai és pénzügyi támogatások

Ezek voltak azok a feltételek, előírások, amelyeket a kérelmezőknek be kell tartaniuk ahhoz, hogy benyújthassák az orphan kérelmet és arra kedvező elbírálást remélhessenek.

A továbbiakban már szólni kell a COMP döntésén keresztül érvényesülő segítségnyújtásról, előnyökről, kedvezményeiről és támogatásokról, amelyek arra ösztönzik a cégeket, hogy vállalkozzanak egy, amúgy üzleti hasznot nem hozó orphan készítmény kifejlesztésére. Az ösztönzés lehet szakmai és lehet pénzügyi természetű.

Szakmai segítség, támogatás

*Protocol assistance*⁵ – A készítmény kifejlesztésében – különösen kis és közepes nagyságú cégek részére – ez a legjelentősebb ösztönző hatású szakmai segítség. A támogatásnak ezt a változatát a cégek már beadványukban kérhetik, de a COMP javasolhatja, sőt elő is írhatja ennek igénybevételét, ha az értékelés során azt szükségesnek látja. A protocol assistance segítséget, javaslatokat ad elsősorban gyógyszerminőségi és leggyakrabban klinikai vizsgálatok tervezésében, végzésében és értékelésében.

Itt található a szakmai és a pénzügyi támogatás, mivel az amúgy fizetős szolgáltatás az orphan kérelmek esetében ingyenes.

Pénzügyi támogatások, támogatások

Centralizált törzskönyvi eljárás

Törzskönyvezés csak az orphan státusz iránti kérelem benyújtása után kérhető. 2005. november 30-a előtt – a kötelezően centralizált eljárással bevezetendő készítmények kivételével – a kérelmező orphan készítményének törzskönyvezéséhez választhatott a centralizált vagy az ún. mutual törzskönyvi eljárás között.

A 726/2004 számú rendelkezés szerint – amely 2005. november 30-tól érvényes – az orphan készítményeket már kötelezően centralizált eljárással kell bevezetni. Itt egyéb esetektől eltérően az erre való alkalmasságot nem kell indokolni. A centralizált eljárás ugyan természeténél fogva azt jelenti, hogy egy adott készítmény az Európai Unió 27 tagállamában, valamint Norvégiában és Izlandon egy időben kerül regisztrálásra, de a forgalombahozatal nem kötelező, hanem a szponzor szándékától függ. Sajnos hazánkban feltehetően, mivel kis ország vagyunk és egy-egy készítmény forgalma a készítmények magas árát is figyelembe véve még a vártnál is alacsonyabb lenne, csak igen kevés orphan gyógyszer kerül(t) forgalomba. (Csak zárójelben említjük meg, hogy néhány, nálunk jelentősen „tehetősebb” országban is csak kevés orphan gyógyszer van forgalomban.)

Orphan gyógyszer regisztrálási díja kisebb az egyéb gyógyszer bevezetési díjánál. A díjcsökkentés jelentős. Kis és közepes nagyságú cégek számára ingyenes, nagy cégeknél az engedmény 50%-os. A regisztrálási díj csökkentésére csak akkor kerülhet sor, ha az orphan kérelem már elfogadást nyert.

Csökkentett eljárási díjak

Ha a készítmény már megkapta az orphan státuszt a szponzor minden típusú aktivitásra kérhet eljárási kedvezményt. Vonatkozik ez a törzskönyvezést megelőző tevékenységekre, így pl. protocol assistance igénybevételére, a centralizált törzskönyvi eljárási díjra, inspekcióra, variációk benyújtásakor, az éves díjakra.

Market exclusivity^{7,8,9}

Ez az egyik legjelentősebb és egyben a legfontosabb kedvezmény. Az Európai Közösség és a tagállamok az orphan készítmény törzskönyvezését követően 10 éven belül hasonló készítményre nem fogadhatnak el törzskönyvi kérelmet, nem törzskönyvezhetnek, meglévő törzskönyv esetén nem fogadhatnak el kiterjesztést azonos indikációra.

A 10 év 6 évre csökkenthető az ötödik év végén, ha bizonyítást nyer, hogy az orphan státusz feltételei már nem állnak fenn.

A 10 éves időtartam alatt akkor törzskönyvezhető azonos indikációban hasonló gyógyszerkészítmény, ha

- az orphan készítmény tulajdonosa hozzájárul egy második kérelem benyújtásához,
- az orphan készítmény tulajdonosa nem gyárt eleendő mennyiséget orphan készítményéből,
- egy második kérelmező igazolja, hogy készítménye – bár hasonló készítménynek tekinthető – biztonságosabb, hatásosabb és klinikai szempontból értékesebb.

A befektetés visszatérítését specifikus előírások szabályozzák. Olyan megfelelő, részletes dokumentáció benyújtása szükséges az indikációra, a kifejlesztés költségeire és további gazdasági tényezőkre vonatkozóan, amely igazolja a befektetés visszatérítésének jogosságát.

Tízéves az COMP²

A ritka betegségek meghatározásával, gyógyszeres kezelésével foglalkozó Európai Unió szabályozás bevezetésének 10. évfordulóján az EMA és ezen belül a COMP ez év májusában Londonban kétnapos konferenciát rendezett. Ez az alkalom jó lehetőséget adott arra, hogy összegzést kaphassunk az elmúlt tíz évről.

A résztvevők száma meghaladta a százat. Ott voltak a COMP jelenlegi és régebbi tagjai, a betegszervezetek képviselői, az EMA munkatársai, a bizottság munkáját segítő külső szakértők. Rajtuk kívül igen nagy számban jelentek meg azoknak a kisebb és nagyobb gyógyszergyáraknak a küldöttjei, amelyek az elmúlt tíz év alatt orphan státusz iránti kérelmet nyújtottak be, és kaptak is.

A konferencia témáját természetesen a 10 évről szóló beszámolók és értékelések adták, részletesen tárgyalva az ez idő alatt jelentkezett feladatokat, problémákat, valamint az elért eredményeket.

Szöveges beszámoló helyett most jöjjenek a számok, megmutatva a COMP tevékenységét. A tíz év alatt

- a beadott kérelmek száma 1113 volt,
- a COMP 760 kérelemre adott pozitív és
- 16 kérelemre adott negatív határozatot,
- a szponzorok 269 esetben vonták vissza kérelmüket,
- az Európai Bizottság 724 készítményre fogadta el az orphan státuszt.

Az orphan státusz iránti kérelmek között a vezető indikációk az onkológiai kórképek voltak, meghaladva a 45%-ot. Ki kell emelni az évek során egyre növekvő immunológiai indikációval jelentkező kérelmeket is, amelyek már elérték a 10%-ot. Jelentősek a szív és érrendszeri rendellenességeket (10%), az anyagcsere betegségeket és a vázizom- és idegrendszeri elváltozásokat (12-12%) érintő kérelmek.

Az összes orphan kérelemnek

- 41,8%-át a csak felnőtteket érintő,
- 8,4%-át a csak gyermeket érintő,
- 49,8%-át a felnőttekre és a gyermekekre egyaránt vonatkozó beadványok tették ki.

A konferencia sikeres tíz évet zárt le, és reményeink szerint egy újabb ugyancsak sikeres tíz évet indított útjára.

Mint a COMP magyar tagja két év megfigyelői státuszt követően 2004 májusától, Magyarország Európai Unióhoz történő csatlakozásának időpontjától veszek részt a bizottság munkájában. Így alkalmam nyílik arra, hogy személyesen is meggyőződjem arról, hogy a COMP felelősségteljesen és sikeresen látja el az Európai Bizottság által ráruházott feladatot. A feladat az, hogy támogassa a gyógyszergyárakat abban, hogy azok, elfogadva az Európai Gyógyszerügynökség és a COMP szakmai és anyagi segítségét, vállalkozzanak orphan készítmények kifejlesztésére. Ezzel egy humánus feladatot teljesítve a ritka betegségekben szenvedő betegeket hozzásegítik ahhoz, hogy számukra is elérhető legyen a betegségük megelőzésére, diagnosztizálására és kezelésére alkalmas, hatásos és biztonságos, sok esetben modern terápiát biztosító gyógyszerek.

Arról azonban nem szabad elfeledkezni, hogy az orphan besorolás tulajdonképpen még csak egy kedvező lehetőség a gyógyszergyáraknak. Készítményük törzskönyvezéséért az Európai Gyógyszerügynökség másik, hasonlóan szigorú követelményeket előíró bizottságánál, a CHMP-nél kell megküzdeniük.

Irodalom

1. Application form for orphan medicinal product designation (in Word format) (Annex to Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products - October 2006).
2. **Eggenhofer J:** Beszámoló a „10 years of the Orphan Regulation in Europe” című rendezvényről. London, 2010. május 3-4. Gyógyszereink 2010; **60:** 83.
3. Communication from the Commission on Regulation (EC) no 141/2000 on orphan medicinal products.
4. **Eggenhofer J:** Ritka betegségek gyógyszerei. PHARMA GRAD 2006. dec. 8-9.
5. EMEA Guidance for companies requesting protocol assistance regarding scientific issues EMEA/H238/02 London, June 2003.
6. Information for sponsors of orphan medicinal products (Rev. 5 of Jan 2010) EMA/710917/09.
7. Guideline on aspects of the application of Article 8(1) and (3) of Regulation (EC) No 141/2000: Assessing similarity of medicinal products versus authorised orphan medicinal products benefiting from market exclusivity and applying derogations from that market exclusivity.
8. Guideline on aspects of the application of Article 8(2) of Regulation (EC) No 141/2000: Review of the period of market exclusivity of orphan medicinal products C(2008) 4051.

9. Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another (Rev. 3 July 2007).
10. Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for orphan designation (Final - adopted March 2002) COMP/436/01.
11. Practical information for sponsors during the early phase of an orphan drug application (Rev. 4 of Jan 2010) EMA/710916/09.
12. Procedural advice on appeal procedure for orphan medicinal product designation EMEA/2677/01.
13. Procedures for orphan medicinal product designation - General principles (Rev. 5 of Jan 2010) EMA/710915/09.
14. Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation COMP/15893/09.
15. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products.

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
Országos Gyógyszerészeti Intézet
1051 Budapest, Zrínyi utca 3.
E-mail: eggenhofer.judit@ogy.hu

A KRÓNIKUS B-VÍRUS-HEPATITIS KEZELÉSÉNEK HATÉKONYSÁGÁT ELŐRE JELZŐ TÉNYEZŐK

Dr. Werling Klára,⁽¹⁾ Dr. Tulassay Zsolt^(1,2)

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

(2) MTA – SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A krónikus B-vírus-hepatitis kezelésének célja a májbetegség szövődményeinek és a halálozási arányának a csökkentése. A HB_sAg eltűnése és az anti-HBs antitest megjelenése a legkedvezőbb kezelési eredmény, amely a HBV-fertőzés megszűnését mutatja. A magas kiindulási ALT és az alacsony HBV-DNS-szint előre jelezheti a kezelés hatékonyságát mind peginterferon, mind nukleozid/nukleotid analóg kezeléskor. A HBV-DNS-szint változásának kezelés alatti kórjósító értéke elsősorban a nukleozid/nukleotid analóg kezeléskor van. A kezelés hatékonyságát előre jelző mutatók követésével meghatározható, hogy melyik betegcsoportban milyen kezelés a leghatékonyabb, javítva ezzel a betegek gyógyulási esélyeit.

Kulcsszavak: krónikus B hepatitis, peginterferon, nukleozid-, nukleotidanalógok, terápiás válasz

Werling K, Tulassay Zs: PREDICTORS OF TREATMENT RESPONSE IN CHRONIC HEPATITIS B

SUMMARY: The aim of treatment for chronic hepatitis B is to reduce liver related complications and mortality. Hepatitis B surface antigen (HB_sAg) clearance with the appearance of anti-HBs is considered the criterion for resolution of HBV infection and probably the best definition of virological response. At baseline high ALT and low HBV DNA levels can predict response to both peginterferon and nucleoside, nucleotide analogues. HBV DNA is a good on-treatment predictor of response for nucleoside, nucleotide analogues but not for peginterferon. The predictors of response are useful to provide the most appropriate antiviral therapy to the most suitable patients, in order to achieve the best response and improve the clinical outcome of chronic hepatitis B patients.

Key words: chronic hepatitis B, peginterferon, nucleoside, nucleotide analogues, treatment response

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 267–273.

A hepatitis B-vírus (HBV) jelentős népegészségügyi problémát jelent világszerte. 400 millió ember hordozza a vírust és közel 300000 krónikus B-vírus-hepatitiszes beteg hal meg évente májcirrhosisban és májrákban. A kezelés célja a vírusszaporodás gátlása, amelynek eredményeként javul a betegek életkilátása. A napjainkban alkalmazott gyógyszerek nem elég hatékonyak, ezért fontosak azok az előre jelző tényezők, amelyek segítségével a kezelés várható eredménye megjósolható és szükség esetén a kezelés módosítható. A nukleozid- vagy nukleotidanalóg-kezelés hatékonyságának előre jelzői különböznek az interferonkezelés befejezése utáni, hosszú távú hatékonyságot jósoló tényezőktől.

A kezelés hosszú távú hatékonyságát mutató tényezők

A legjobb kezelési eredmény a HB_sAg eltűnése és az anti-HBs antitest megjelenése, ami mellett a legkedvezőbb a beteg kórjósítója.^{17,25,30} A fiatalokban bekövetkező HB_sAg szerokonverzióval megelőzhető

az súlyos fibrózis, májcirrhosis kialakulása. Ez a kedvező eredmény azonban ritkán érhető el a kezeléssel, és spontán sem gyakran következik be. Az immunszupprimált állapotot kivéve a HB_sAg szerokonverzió tartós. Egy német vizsgálatban a HB_sAg újbóli megjelenését észlelték folyamatos adefovirkezelés során, miután a peginterferonkezelést elhagyták.³³

A HB_sAg-pozitív krónikus B-vírus-hepatitiszes betegekben a HB_sAg eltűnését és az anti-HBe antitest megjelenését tekintik a kezelés legfontosabb céljának. Az antigén eltűnésével csökken a májbetegség dekompenzációjának esélye és javul a beteg túlélése. A betegek 10–30%-ánál a HB_sAg-negativitás ellenére megmarad a növekedett alanin-aminotranszferáz (ALT) és HBV-DNS-szint. Az inaktív antigénhordozók 10–20%-ában évek múlva ismét elkezdődhet a vírus replikációja, és fellángolhat a hepatitis.^{21,28,29} Ez leggyakrabban az interferonkezelés elhagyása utáni fél évben következik be, de előfordulhat évekkel a lamivudinkezelés befejezése után is.^{3,46} A kezelésre jó válasznak tekinthető az, ha a kezelés elhagyása után fél

évvél megmarad a HB_eAg szerokonverzió. Több ázsiai vizsgálat igazolta, hogy a HBV-DNS magas szintje független kockázati tényezője a májcirrhosis és a hepatocelluláris carcinoma (HCC) kialakulásának.^{5,13} Nem észlelhető vagy 10000 kópia/ml alatti DNS-szint megfelelő jelzője a kezelés hatékonyságának. HB_eAg-negatív vagy jelentős kötőszöveti átépüléssel rendelkező betegeknek lamivudinkezeléssel elért tartós vírusgátlás csökkentette a májcirrhosis szövődményeinek és a májráknak a kialakulását.^{15,40} Más vizsgálatok azt mutatták, hogy a tartós vírusgátlás jelentősen csökkenti a HCC kockázatát. Lamivudin- és adefovir dipivoxil kezelés után egy évvel a HB_eAg-negatív betegek kevesebb mint 10%-ában tartós a vírusmentesség.¹⁸ A peginterferont kapó HB_eAg-negatív betegek, akiknek vírusszintje nem haladja meg a 10000 kópia/ml-t a kezelés után egy évvel, tartós vírusválaszt mutatnak 3 évvel a kezelés leállítása után is.³⁵ A HBV-DNS szintje csak akkor használható a nukleozid- vagy nukleotidanalóg-kezelés hatékonyságának megítélésére, ha a vírusgátlás tartósan fennáll a kezelés alatt. A peginterferonnal kezelt HB_eAg-negatív betegekben a kezelés után egy évvel is fennálló tartós vírusgátlás elfogadható jelzője a kedvező terápiás hatékonyságnak.

A peginterferon és a nukleozid/nukleotid kezelés hatékonyságának eltérő megítélése

Az interferonnak és a nukleozid/nukleotid analógoknak eltérő a hatásmechanizmusa. Mind a hagyományos interferon, mind a pegilált interferonok elsősorban immunmoduláló és antivirális hatásúak. E kettős hatásnak köszönhetően gátolják a víruszaporodást és elősegítik a fertőzött sejtek pusztulását. A nukleozid /nukleotid analógok a reverz transzkriptáz és a DNS-polimeráz enzim gátlásával hatnak. E különbségből adódóan az interferon határozott ideig adható, mert az INF valóban előli a vírust, határozott idejű kezeléssel vírusmentesség érhető el, míg a nukleozidanalógok csak a vírus zaporodást gátolják, és a kezelés elhagyása után a betegek visszaesnek. Az INF-nek tartósabb a kezelés befejezése utáni hatása is. A nukleozid/nukleotid analógokat hosszabb ideig kell adnunk, és a kezelés befejezése utáni HB_eAg szerokonverziót vagy DNS-gátlást okozó hatásuk kevésbé tartós. A két különböző kezelés hatékonyságának megítélésére más módszert alkalmaznak. Tartós válasz a kezelés befejezése után 6–12 hónapig megmaradó kezelési eredmény, amely elsősorban az interferon- és peginterferonkezelésnél használható. Fenntartó válasznak nevezzük azt, amely a kezelés alatt, annak egy meghatározott időtartamára vonatkozó terápiás eredmény. Általában a nukleozid- vagy nukleotidkezelések hatékonyságának megítélésére alkalmazható. A fenntartó kezelési válasz megítélésének akkor van értelme, ha a kezelés hosszabb ideig, akár évekig tart és kicsi a gyógyszer-rezisztencia kialakulásának az esélye. A tartós terápiás választ nézve a nukleozid/nukleotid kezel-

teknél az látható, hogy a kezelés befejezése után egy évvel gyakran visszaesés következik be.⁴⁶

A leggyakrabban használt mérője az interferon- és peginterferonkezelés hatékonyságának a kezelés elhagyása után 6–12 hónappal is fennálló HB_eAg szerokonverzió. Több európai centrumot érintő tanulmány szerint a korai reagálóknál, akik a terápia leállítása után fél évvel HB_eAg-negatívak, azok 81%-ában az eredmény tartós és 58%-ukban a HBV-DNS szintje 10000 kópia/ml alatt marad 3 év múlva is.²

A HB_eAg tartós eltűnése a beteg véréből sokkal jobb jelzője a vírusmentességnek, mint a HB_eAg szerokonverzió. A HB_eAg clearance gyakran később következik be. Európai és angliai vizsgálatok szerint a HB_eAg elvesztése a betegek 12–65%-ában következik be a HB_eAg eltűnése utáni 5 évben.³⁸ A kezelés alatti hatékonyság megítélésének sokkal értékesebb paramétere a HB_eAg eltűnése, mint a HB_eAg szerokonverzió, de ennek megítéléséhez hosszabb kezelés utáni követés szükséges.

A nukleozid/nukleotid analógok hatékonyságának megítélésére leggyakrabban a fenntartó vírusgátlást használjuk. A gyógyszer-rezisztencia folyamatos vírusreplikáció mellett alakul ki, ezért a HBV-DNS eltűnése a megelőzés legbiztosabb módja. HB_eAg-negativitás ritkán érhető el nukleozid/nukleotid analóg kezelés során, a kezelés hatékonyságának megítélésére kevésbé használható. Egyéves nukleozid/nukleotid analóg kezelés hatására HBV-DNS-negativitás a HB_eAg-pozitív betegek 21–67%-ában, a negatív betegek 51–90%-ában alakul ki.³⁷ A rezisztenciát ritkán okozó gyógyszereknél csak 5 év után kell számolnunk a rezisztens mutánsok kialakulásával, ezért körjósító értéke a tartós HBV-DNS-szuppresszió az 5. év végén van.¹⁹ A kezelés időtartamának 48 hétről 144 hétre növelésével 81%-ról 87%-ra nő a HBV-DNS-negatív betegek aránya entecavirkezelésnél.¹²

A peginterferonkezelés hatékonyságának megítélése

A krónikus B-vírus-hepatitis kezelésének első választandó szere az egyéves peginterferonkezelés. Előnye az, hogy határozott ideig adható, nem alakul ki vele szemben rezisztencia, hátránya a sok mellékhatás, a szubkután adás szükségessége és az ára. A legjobb az lenne, ha azok kapnák a peginterferonkezelést, akiknek a legnagyobb az esélyük a gyógyulásra, akik viszont nem reagálnak rá, azoknak mielőbb új gyógyszert kellene kapniuk. A krónikus C-vírus-hepatitis kezeléséhez hasonlóan a kezelés előtti előrejelzők és a kezelés alatti válasz segítségével egyénre szabott kezelést kellene megvalósítani a krónikus B-vírus-hepatitis esetén is.

Kiindulási tényezők

Peginterferonkezelés során az ázsiaiaknál ritkábban következik be a HB_eAg szerokonverzió, mint az euró-

paiaknál, amiben a fertőzés időtartamának és a genotípusnak van szerepe.²⁵ Az ázsiai országokban gyakori a csecsemőkori fertőzés, amelyet hosszú immuntolerancia fázis követ. Az immunmoduláló hatású interferon kevésbé hatékony ilyen esetekben.¹⁰ Amerikában és Nyugat-Európában elsősorban az A genotípus fordul elő, amely jobban reagál az interferonkezelésre. Az ázsiai és csendes-óceáni régiókban gyakoribb a B és C genotípus, amelynél rosszabbak a kezelés eredményei.^{16,22} Több vizsgálat adatai arra utalnak, hogy jobban reagálnak az INF-kezelésre azok, akiknél megfelelő az immunclearance. Ezt jelzi a növekedett alanin-aminotranszferáz (ALT)-érték, az alacsony vírus-DNS-szint és a nagy nekroinflammatorikus aktivitás a szövettani leletben. Növekedett ALT- és alacsony HBV-szint mellett nő az esélye a HB_eAg szerokonverzióknak hagyományos interferon- és peginterferonkezelés során egyaránt. HB_eAg-negatív, növekedett ALT- és alacsony HBV-DNS-szintű betegek jobban reagálnak a peginterferon- α -2a-kezelésre.^{31,41} A normális érték ötszörösét meghaladó kiindulási ALT-szint fontos előrejelzője a tartós kezelési válasznak. A HB_eAg mennyiségi meghatározása napjaink fontos kutatási területe. Több vizsgálat kapcsolatot talált a vér HB_eAg-mennyisége és a kovalensen zárt, kör alakú DNS (cccDNS) értéke, valamint a máj HBV-DNS-szintje között.^{9,48} Peginterferon és lamivudin együttes kezelésnél igazolták, hogy alacsony kiindulási cccDNS-szint mellett jobb a tartós terápiás válasz.⁹ Az eredmény logikus, hiszen az alacsonyabb cccDNS-szint hatékonyabb immunválaszt jelez. A 10000 IU/ml alatti kiindulási HB_eAg-szint előrejelzője a tartós terápiás hatékonyságnak. Holland vizsgálat szerint a HB_eAg-pozitív betegek peginterferonkezelésekor a kiindulási HB_eAg-titer nem befolyásolja a kezelés befejezése után 6–12 hónappal bekövetkező HB_eAg szerokonverziót.⁴⁴

Kezelés alatti tényezők

A szérumban HBV-DNS-szintje

HB_eAg-pozitív betegek hagyományos interferonkezelése során a HBV-DNS-szint csökkenése jól mutatja a hatékonyságot. Ma még nincs egyetértés abban, hogy peginterferonkezelés során a DNS-szint milyen ütemű és mértékű csökkenése jelzi a kezelés eredményességét.^{27,47} Több európai centrumot is érintő vizsgálat szerint a HBV-DNS-szint tized részére csökkenése a kezelés 32. hetére jó előrejelzője a HB_eAg későbbi eltűnésének peginterferon-monoterápia vagy lamivudinnal való együttes kezelés mellett. HB_eAg-negatív betegek nagy randomizált vizsgálata azt igazolta, hogy a 12. hétre 400 kópia/ml alatti HBV-DNS-szintű betegek 64%-a éri el a tartós terápiás választ (normális ALT-szint, HBV-DNS < 20000 kópia/ml a kezelés befejezése után 24 héttel).⁴⁴ Hasonló eredményt adott egy másik vizsgálat is, amelyben negy-

ven, korábbi kezelésre nem reagáló beteg peginterferon- α -2a-kezelése során a 24. hétre 1000 kópia/ml alatti DNS-szintet elérő betegeknek csak a 64%-ában volt tartós a vírusválasz (SVR).⁸ A HBV-DNS-szint korai terápiás választ mutató 12. vagy 24. heti csökkenésének negatív kórjósító értéke 70% az SVR vonatkozásában.⁸ A HBV-DNS szintjének kezelés alatti változása nem alkalmas a kezelés hosszú távú hatásának pontos megítélésére, mert segítségével nem különböztethetők meg a tartós választ adók a későbbi visszaesőktől. Hasonló eredménnyel zárult egy francia tanulmány is, amelyben a korai válaszadók közül nem tudták megjósolni, hogy ki lesz visszaeső és kinél lesz tartós a kezelés hatása.³⁹ A HBV-DNS-szint változásának terápia alatti kórjósító értéke a hatékonyság korai megítélésében van. HB_eAg-pozitív, peginterferon- α -2a és lamivudin összetett kezelésben részesülőket azt találták, hogy akik a 8. hétre nem érik el a 10 000 kópia/ml alatti DNS-szintet, azok 92%-a nem éri el az SVR-t.^{4,7} A HBV-DNS kezelés első szakaszában észlelt változásának klinikai jelentősége abban áll, hogy segítségével azonosíthatók a kezelésre nem reagálók, akiknél célszerű a kezelést leállítani.

Mennyiségi HB_eAg-meghatározás

Több vizsgálat igazolta, hogy a kezelés végi cccDNS- és a HB_eAg-szint összefügg a tartós terápiás választal (SVR) peginterferonnal kezelt betegekben. A kezelés végén észlelt alacsonyabb cccDNS mellett nagyobb az SVR.⁴³ HB_eAg-pozitív betegek 32 hetes peginterferon- és 2 éves lamivudinkezelésénél az 1500 IU/ml alatti HB_eAg-szint 71%-os érzékenységgel és 84%-os fajlagossággal jelzi előre az SVR-t.⁹ HB_eAg-negatív betegekben a HB_eAg-szint peginterferonkezelés alatti > 1 log₁₀ csökkenése és a 48. heti < 10 IU/ml szint jól mutatja a HB_eAg-kezelés utáni tartós eltűnését.¹ A HB_eAg-szint kezelés alatti változása is segít az eredményesség megítélésében. HB_eAg-pozitív betegek HB_eAg-szintjének 1500 IU/ml alá csökkenése a 12. vagy a 24. hétre közel 50%-kal növeli a HB_eAg szerokonverzió esélyét.²⁴ Hasonló kórjósító értéke van a HB_eAg-szint terápia során bekövetkező változásának HB_eAg-negatív betegekben. A 12. hétre < 1500 IU/ml HB_eAg-szint mellett a betegek 35%-ában következik be a HB_eAg szerokonverzió peginterferon-monoterápia vagy lamivudin együttes kezelés után 4 évvel.³⁶ Ma még vita tárgya az, hogy a HB_eAg abszolút értéke vagy a szint változása a jobb előrejelzője a kezelés hatékonyságának HB_eAg-negatív betegekben.

Mennyiségi HB_eAg-meghatározás

A HB_eAg-szint kezelés alatti változása előre jelezheti az antigén későbbi eltűnését a beteg véréből. Peginterferon-monoterápiában részesülő HB_eAg-pozitív betegek magas HB_eAg-szintjének jelentősebb a negatív kórjósító értéke az SVR vonatkozásában, mint a HBV-DNS szintjének.¹¹ Magas HB_eAg-szint előreve-

títheti a nem megfelelő terápiás hatást és indokolhatja a kezelés idő előtti leállítását. A HB_eAg-szint mérése még nincs standardizálva, ami gátat szab a klinikai gyakorlatban történő alkalmazásának.

A nukleozid/nukleotid kezelés hatékonyságának megítélése

A nukleozid/nukleotid analóg kezelést a betegek hosszú ideig kapják, ezért fontos azoknak a betegeknek a kiválasztása, akikben jó eredmény várható. A kezelés legnagyobb hátránya a rezisztens mutánsok kialakulása, ami csökkenti a hatékonyságot. A mutánsok kialakulását befolyásolja a HBV-DNS kezelés előtti szintje, a víruszaporodás gátlásának gyorsasága, a kezelés időtartama és a mutáció korábbi kezelés alatti kialakulása.⁴⁹ Amerikai és európai szakmai ajánlások azokat a gyógyszereket ajánlják elsőként (entecavir, tenofovir disoproxil fumarat), amelyeknél ritkább a mutánsok kialakulásának esélye.^{17,30} Ázsiában ezek a gyógyszerek drágák és ezért nem terjedtek el, itt elsőként a rezisztenciát gyakrabban okozó (lamivudin, adefovir dipivoxil, telbivudin) szereket használják.²⁵ A kórjósító tényezők segítségével meghatározhatók azok a betegek, akikben a mutáció kialakulásának nagy a valószínűsége.

Kiindulási tényezők

A hatékony immunválaszt mutató növekedett ALT- és alacsony DNS-szint jó előrejelzője a nukleozid/nukleotid analóg kezelés hatékonyságának. Alacsonyabb kiindulási DNS-szintnél jobb az esélye a HB_eAg szerokonverzióknak lamivudin- vagy telbivudinkezelésnél, vagy 48 hetes adefovirkezelésnél a tartós terápiás válasznak.²⁶ Négy évig lamivudinnal (LMV) kezelték 78%-ában következett be a HB_eAg szerokonverzió a normális érték 10-szeresét meghaladó ALT-szintnél, szemben a kontroll, alacsonyabb vírusszintű csoport 52%-ával.⁵⁰ A HB_eAg szerokonverzió magas arányából nem lehet minden esetben következtetni a sikeres kezelésre, mert gyakori a virológiai áttörés (69%) és a hepatitis fellángolása (63%). Adefovir dipivoxil és entecavirkezelés során nem találtak összefüggést a kiindulási ALT-érték, a szövettani javulás és a virológiai válasz között. Lamivudinnal kezelt HB_eAg-negatívak súlyos, akut fellángolásánál gyakrabban alakul ki gyógyszer-rezisztencia, mint közepes súlyosságú esetekben. A HB_eAg-negatív betegek végzett vizsgálatok adatai szerint az ALT-szintnek nincs kórjósító értéke a nukleozid/nukleotid kezelés hatékonyságára.^{26,42}

Kezelés alatti tényezők

HBV-DNS-szint

A korai kezelési válasz és a gyógyszer-rezisztencia kialakulásának kapcsolatát több tanulmány igazol-

ta, a vírusszint jelentős csökkenése a 12. vagy 24. hétre mérsékli a rezisztencia kockázatát.^{6,20,52} Hasonló eredményt mutatott a GLOBE vizsgálat is, amelyben HB_eAg-pozitív és -negatív betegekben hasonlították össze a lamivudin és a telbivudin hatását. Mindegyik betegcsoportnál azt találták, hogy a 24. heti víruszintcsökkenés jó előrejelzője a kisebb gyógyszer-rezisztenciának. Lamivudinkezelésnél a 24. hétre a HBV-DNS-negatívak 2–3%-ában fejlődik ki egy év múlva rezisztencia, 2 év múlva 5–9%-ában.³² Telbivudinkezelésnél ez az arány egy év múlva 0–1%, két év múlva 2–4%. Adefovir dipivoxil kezelésnél a 48. hétre 100 kópia/ml alá csökkenő DNS-szám mellett a 192. hétre a betegek 6%-ában fejlődik ki rezisztencia.¹⁹

Egyesek szerint a HBV-DNS szintjének 24. és a 48. heti csökkenése alkalmas a kezelés hatékonyságának megítélésre.²³ Ennek alapján megkülönböztetnek teljes korai választ, amely a negatív 24. heti HBV-DNS-t jelenti. Részleges korai válasznál a DNS <2000 IU/ml vagy 4 log₁₀ kópia/ml, nem megfelelő válasznál a fenti vírusszintcsökkenés nem következik be a 24. hétre.

Teljes korai terápiás válasz esetén a megkezdett kezelés folytatását javasolják időszakos vírusszint-ellenőrzéssel. Részleges vagy nem megfelelő korai terápiás válasznál szükséges a kezelés módosítása vagy más szerrel történő kiegészítése. E kezelési javaslat célja annak megállapítása, hogy kikben várható a gyógyszer-rezisztencia kialakulása. Akiknél kicsi a valószínűség, azoknál a megkezdett kezelés folytatása ajánlott.

Mennyiségi HB_eAg-meghatározás

A HB_eAg-szint nukleozid/nukleotid analóg kezelés alatti változása és a kezelés várható hatékonysága kapcsolatát most vizsgálják. HB_eAg-negatívknál a HB_eAg-szint lassúbb csökkenését találtak lamivudinkezelésnél, mint az interferonnál (INF).³⁴ A HB_eAg-negativitás kialakulásának átlagos ideje LMV-kezelésnél 127 hónap, míg INF-nál 65 hónap. HB_eAg-pozitívknál a HB_eAg csökkenése az első 12. hétben –397,0 IU/ml, de ezután nem csökken tovább.¹⁴ A GLOBE vizsgálat azt mutatta, hogy telbivudinkezelésnél a HB_eAg >1 log₁₀ IU/ml csökkenése az első évben előrevetíti a későbbi HB_eAg clearance-t.⁵¹ További vizsgálatok szükségesek a HB_eAg-szint-változás kórjósító értékének meghatározására nukleozid/nukleotid kezelés során.

Összefoglalás

A kezelés várható hatékonyságának megítélése, a kórjósító tényezők figyelembevétele segíti a krónikus B-vírus-hepatitises betegek egyénre szabott kezelését. A kiindulási adatok a megfelelő kezelés megválasztásában (peginterferon vagy nukleozid/nukleotid analóg) és időzítésében, a kezelés alatti előrejelzők

(HBV-DNS, mennyiségi HBsAg) a peginterferonkezelés hosszának meghatározásában segítenek. A krónikus B- és C-vírus-hepatitis kezelése közötti legfontosabb különbség a nukleozid/nukleotid analógok használatában van, a HBV esetén ezeket a szereket a peginterferonkezelésre nem reagáló esetekben alkalmazzuk. A HBV-DNS-szint változásának nyomon követése a gyógyszer-rezisztencia felismerését segíti. A kezelés hatékonyságát előre jelző mutatók követésével meghatározható, hogy melyik betegcsoportban milyen kezelés a leghatékonyabb, javítva ezzel a betegek gyógyulási esélyeit.

Irodalom

- Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, Luo K, Wang Y, Hadziyannis S, Wolf E, McCloud P, Batsla R, Marcellin P: Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; **49**: 1141-1150.
- Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, So TM, Feinman SV, Mach T, Akarca US, Schutten M, Tielemans W, vanVuuren AJ, Hansen BE, Janssen HL: Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008; **135**: 459-467.
- Chan HLY, Hui AY, Wong VWS, Chim AM, Wong ML, Sung JJ: Long-term follow-up of peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2005; **41**: 1357-1364.
- Chan HLY, Leung NWY, Hui AZ, Wong vW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, Hung LC, Lee YT, Tam JS, Lam CW, Sung JJ: A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon- α 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 240-250.
- Chan HLY, Tse CH, Mo F, Keh J, Wong VW, Wong GL, Lam Chan S, Yeo W, Sung JJ, Mok TS: High viral load and hepatitis B virus subgenotype Ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 177-182.
- Chan HLY, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ: Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther* 2007; **12**: 345-353.
- Chan HLY, Wong VWS, Chim AML, Chai PC, Chan HY, Hui AZ, Wong GL, Sung JJ: Virological response to different combination regimes of peginterferon alpha-2b and lamivudine in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2007; **12**: 815-823.
- Chan HLY, Wong VWS, Chim AML, Wong GL, Chan HY, Sung JJ: Treatment of patients with chronic hepatitis B who have failed previous antiviral treatment with pegylated interferon alpha2a (40kda; Pegasys). *Antivir Ther* 2008; **13**: 555-562.
- Chan HLY, Wong VWS, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, Wong GL, Sung JJ: Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**: 1462-1468.
- Chan HLY, Wong GLH, Wong VWS: A review of the natural history of chronic hepatitis B in the era of transient elastography. *Antivir Ther* 2009; **14**: 489-499.
- Chan HLY, Wong VWS, Wong GLH, Chin AM, Chan HY, Sung JJ: Early hepatitis B virus DNA suppression can predict virologic response to peginterferon and lamivudine treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; **6**: 1022-1026.
- Chang TT, Chao YC, Kaymakoglu S: Entecavir maintained virologic suppression through 3 years of treatment in antiviral-naïve HBeAg(+) patients (ETV 022/901). *Hepatology* 2006; **44**: 229A.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Hsueh UH, REVEAL-HBV Study Group: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama* 2006; **295**: 65-73.
- Chen J, Wang Z, Guo Y, Peng J, Sun J, Ahmed CS, Zhou Y, Hou J: Serum HBsAg changes in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with continuous viral load reductions during treatment with adefovir or peg-interferon-alpha-2a. *Antivir Res* 2009; **81**: 88-91.
- Di Marco, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, Rizzetto M, Craxi A: Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004; **40**: 883-891.
- Erhardt A, Blondin D, Hauck K, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zandervan P, Hansen B, Schalm SW: Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005; **54**: 1009-1013.
- European Association for the Study of the Liver, EASL: Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; **50**: 227-242.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J: Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2005; **352**: 2673-2681.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Arterburn S, Xiong S: Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; **131**: 1743-1751.
- Hatakeyama T, Noguchi C, Hiraga N, Mori M, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Kawakami Y, Fujimoto Y, Ochi H, Ake H, Maekawa T, Kawakami H, Yatsuji H, Chayama K: Serum HBV DNA is a predictor of early emergence of the YMDD mutant in patients treated with lamivudine. *Hepatology* 2007; **45**: 1179-1186.
- Hsu YS, Chien RN, Yen CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, Liaw YF: Long term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; **35**: 1522-1527.
- Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C: Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; **365**: 123-129.

23. **Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dietrich DT, Esteban-Mur R, Gane EJ, Jacobson IM, Lim SG, Maoumou N, Marcellin P, Piratvisuth T, Zoulin F:** Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**: 890-897.
24. **Lau GK, Marcellin P, Brunetto M:** On-treatment HBsAg decline during peginterferon alfa-2a(40KD)+/- lamivudine in patients with HBeAg-positive CHB as a potential predictor of durable off-treatment response. *Hepatology* 2008; **48(Suppl. 1)**: 714A.
25. **Liaw YF, Leung NW, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK:** Lucarnini Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; **2**: 263-283.
26. **Lim SG, Marcellin P, Tassopoulos N, Hadziyannis S, Chang TT, Tong M, Sievert W, Hu P, Arterburn S, Brosgart CL:** Clinical trial: effects of adefovir dipivoxil therapy in Asian and Caucasian patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **26**: 1419-1428.
27. **Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien R, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF:** Interferon therapy in HBsAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; **46**: 45-52.
28. **Lok AS, Lai CL:** Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection: incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990; **10**: 29-34.
29. **Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS:** Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; **92**: 1839-1843.
30. **Lok AS, McMahon BJ:** Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; **45**: 507-539.
31. **Lok AS, Wu PC, Lai CL, Lau JY, Leung EK, Wong LS, Ma OC, Lander IJ, Ng CP, Chung HT:** A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992; **102**: 2091-2097.
32. **Lui YYN, Chan HLY:** Treatment of chronic hepatitis B: focus on telbivudine. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; **7**: 259-268.
33. **Lutgehetmann M, Volzt T, Quaas A, Zankel M, Fischer C, Dandri M, Petersen J:** Sequential combination therapy leads to biochemical and histological improvement despite low ongoing intrahepatic hepatitis B virus replication. *Antivir Ther* 2008; **13**: 57-66.
34. **Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, Hadziyannis SJ:** Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. *Antivir Ther* 2007; **12**: 73-82.
35. **Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, Jin R, Gurel S, Lu ZM, Wu J, Popescu M, Hadziyannis S:** Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009; **136**: 2169-2179.
36. **Marcellin P, Brunetto M, Bonino F:** In patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B HBsAg serum levels early during treatment with peginterferon alfa-2a predict HBsAg clearance 4 years post-treatment (abstract). *Hepatology* 2008; **48(Suppl 1)**: 718A.
37. **Min AD, Dienstag JL:** Oral antivirals for chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2007; **11**: 851-868.
38. **Moucari R, Korevaar A, Lada O, Martinot-Peiguoux M, Bayer N, Makiewicz V, Dauvergue A, Cordoso AC, Marcellin P:** High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long term follow-up study. *J Hepatol* 2009; **50**: 1084-1092.
39. **Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelman C, Martinot-Peignoux M, Dauvergue A, Asselah T, Marcellin P:** Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009; **49**: 1151-1157.
40. **Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Raptin I, Kitis G, Tzourmakliotis D, Manesis E, Hadziyannis SJ:** Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005; **42**: 121-129.
41. **Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payue J, Dienstag JL, O'Brien C, Tamburro C, Jacobson IM:** A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990; **323**: 295-301.
42. **Rosmawati M, Lai CL, Lao J:** Baseline ALT level does not predict viral load reduction in response to entecavir therapy. *J Hepatol* 2003; **38(Suppl 2)**: 166A-7A.
43. **Sung JJ, Wong ML, Bowden A, Liew CT, Hui AZ, Wong VW, Leung NW, Locarnini S, Chan HL:** Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. *Gastroenterology* 2005; **128**: 1890-1897.
44. **Takkenberg B, Zaaier H, Weegink C:** Baseline HBsAg level predict HBsAg loss in chronic hepatitis B patients treated with a combination of peginterferon alpha-2a and adefovir: an interim analysis. *J Hepatol* 2009; **50(Suppl. 1)**: S8.
45. **ter Borg MJ, van Zonneveld M, Zeuzem S, Senturk H, Akarca US, Simon BE:** Patterns of viral decline during PEGinterferon alpha-2b therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: relation to treatment response. *Hepatology* 2006; **44**: 721-727.
46. **van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Löhr HF, Chemello L, Fontaine H, Heathcote J, Song BC, Janssen HL, de Man RA, Schalm SW:** Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine-aminotransferase. *Gut* 2003; **52**: 420-424.
47. **van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Darwish Mured S, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL:** Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; **39**: 804-810.
48. **Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, Trepo C, Marcellin P, Goodman J, Delaney WE, Xiong S, Brosgart CL, Chen SS, Gibbs CS, Zoulim F:** Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004; **126**: 1750-1758.
49. **Wong GLH, Chan HLY:** Predictors of treatment response in chronic hepatitis B. *Drug* 2009; **69**: 2167-2177.

50. Wong VWS, Wong GLH, Tsang SWC, Hui AZ, Chim AM, Yiu KK, Chan HY, Chan FK, Sung JJ, Chan HL: Long-term follow-up of lamivudine treatment in patients with severe acute exacerbation of hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2008; **13**: 571-579.
51. Wursthorn K, Sung M, Manns M: Kinetics of HBsAg decline in HBeAg+ chronic hepatitis B patients with 3 years of telbivudine treatment during the GLOBE study. *J Hepatol* 2009; **50**(Suppl. 1): S9.
52. Yuen MF, Fong DY, Wong DK, Yuen JC, Fung J, Lai CL: Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology* 2007; **46**: 1695-1703.

Levelezési cím: Dr. Werling Klára
Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: werling@freemail.hu

AZ ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ AKADÉMIA TUDOMÁNYOS EGYESÜLET PRODUKTÍV ÉVEK PROGRAMJA

Tisztelt Kollégák!

Sajnos a betegségek, balesetek – ha ezeket talán szerencsésen el is kerülhetjük – az idősödő kor minket, orvosokat, egészségügyi szakembereket is elér, nekünk sincs természetes immunitásunk ellenük.

Egy váratlan, súlyos egészségügyi probléma nem csupán választott hivatásuk gyakorlásától, szakmai önértékelésüktől fosztja meg az életüket a betegek ellátásának, az orvoslás gyakorlatának szentelő kollégákat, hanem – valljuk be őszintén – nehéz anyagi helyzetbe is hozza őket.

Pedig sokan közülük, ha a napi betegkapcsolatot igénylő orvosi feladatokat helyzetük miatt ellátni nem is tudják, az elméleti orvostudományban, a szakirodalmi tevékenységben még értékes hozzájárulásukkal segíthetik mindannyiunk közös ügyét.

Az Orvostovábbképző Akadémia Tudományos Egyesület Produktív Évek Programja az orvostudomány szakirodalmi tevékenységébe invitálva e nehéz helyzetbe került kollégáknak nyújt segítő kezet, munkalehetőséget és ezzel anyagi támogatást is.

A Produktív Évek Programban az egészségi állapotuk vagy koruk miatt aktív betegellátó munkát végezni már nem tudó kollégáknak adottságaikhoz igazodó szakirodalmi feladatokat kínálunk.

Ezúton is köszönjük támogatóink önzetlen segítségét, mely nélkül programunk nem jöhetett volna létre.

Az alábbi e-mail címen várjuk azon Kollégák jelentkezését, akik szívesen bekapcsolódnának szakirodalmi munkánkba: produktivevek@otka.eu

Dr. Hatfaludy Zsófia
tudományos igazgató
Orvostovábbképző Akadémia Tudományos Egyesület

A MYOCARDITIS MEGÍTÉLÉSÉNEK ÚJABB SZEMPONTJAI

Dr. Bencze Ágnes,⁽¹⁾ Dr. Vágó Hajnalka,⁽²⁾ Dr. Tulassay Zsolt^(1,3)

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

(2) Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ, Budapest

(3) Magyar Tudományos Akadémia - Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A myocarditis, a szívizom gyulladással járó megbetegedése. A kórkép klinikuma igen változatos, a beteg lehet tünetmentes, viszont súlyosabb esetekben szívelégtelenség, kardiogén shock vagy akár hirtelen szívhalál is felléphet. A legsúlyosabb késői szövődmény a dilatatív cardiomyopathia. Myocarditist számos fertőző és nem-fertőző tényező okozhat. Az utóbbi évtizedekben jelentősen bővült azon vírusok száma, amelyekről bebizonyosodott, hogy szívizomgyulladást válthatnak ki. Számos új diagnosztikus eszköz áll rendelkezésünkre (PCR, MRI). Bizonyos esetekben szívizom-biopszia elvégzése indokolt. A betegség lefolyása változó, rossz prognosztikai tényezőnek bizonyul a betegség kezdetekor fellépő szívelégtelenség, illetve a kórszövettani vizsgálattal igazolt speciális kórformák. A myocarditis kezelése magában foglalja a szívelégtelenség terápiajával kapcsolatos összes lehetséges gyógyszeres és nem-gyógyszeres eszközöket. A kórkép patogenezisének pontosabb megismerése újabb terápia – antivirális, immunszuppresszív – lehetőségeit alkalmazását eredményezte.

Kulcsszavak: myocarditis

Bencze Á, Vágó H, Tulassay Zs: NEW ASPECTS OF MYOCARDITIS DIAGNOSIS

SUMMARY: Myocarditis is the heart muscle's inflammatory disease. The clinical aspect may show a wide range from no detectable symptoms to serious cases when the disease may cause cardiac failure, cardiogenic shock and even sudden cardiac arrest. The most serious of later complications is dilated cardiomyopathy. Myocarditis can be caused by several infectious and non-infectious factors. The spectrum of viruses that are documented to cause myocarditis has significantly widened in the past decades. Various new diagnostic methods (PCR, MRI) are now available for diagnosis. In some cases endomyocardial biopsy should be considered. The course of disease may also vary. Left and right ventricular dysfunction setting up at the beginning of myocarditis and specific histologically proven forms of the disease are known to be factors for a bad prognosis. The treatment of myocarditis incorporates all possible pharmaceutical and non-pharmaceutical means related to heart failure therapy. Coming to know more precisely the pathogenesis of the clinical aspect resulted in the growing possibility of applying new therapy methods (antiviral, immunosuppression therapy)

Key words: myocarditis

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 274–280.

Előfordulási gyakoriság, kóreredet

A betegség sok esetben tünetmentesen zajlik ezért a myocarditis kórisméje általában kizárásos módon, legfőképpen a klinikum alapján történik. A betegség prevalenciájáról és incidenciájáról nincs pontos adat. Korábbi kórbonctani adatok az átlagos népességben 1–5%-ban találtak myocarditisre utaló eltérést, ami azt jelenti, hogy a szívizomgyulladás sokkal gyakoribb, mint gondolnánk.³⁶ Kóroki tényezőként számos fertőző és nem-fertőző betegség szerepe jól ismert. Az 1980-as, 90-es évek tanulmányai szerint Európában és Észak-Amerikában a leggyakoribb ok a vírusfertőzés és ezen belül a Coxsackie-B, adenovírus, cytomegalovírus, Epstein-Barr-vírus volt.^{2,21} Napjainkban a PCR-technika bevezetése óta növekszik a parvovírus B19, illetve a humán herpeszvírus-6 fer-

tőzések által okozott myocarditisek száma.^{5,20} Újabb adatok szerint a HIV-1- és a HCV-fertőzés is lehet a myocarditis kóroki tényezője.^{5,10} A gyógyszerek, legfőképpen a doxorubicin, az antraciklin, a trastuzumab közvetlen toxikus hatás vagy immunmediált folyamatokon keresztül károsítják a szívizmot. Az alkohol-, ill. kokainfogyasztás a toxikus myocarditisek gyakori oka. Az idiopathiás óriássejtes myocarditis főleg a fiatalokat érinti, és heveny szívelégtelenséget okoz. A myocarditis szisztémás autoimmun kórképek (scleroderma, sarcoidosis, SLE) egyik részjelensége is lehet. Közép- és Dél-Amerikában endémiásan fordul elő a *Trypanosoma cruzii* protozoon által okozott fertőzőes myocarditis, a Chagas-kór.¹⁰ Lyme-fertőzés során jelentkező myocarditis jellegzetessége a szívingerület nem átmeneti, hanem tartós vezetési zavarával járó szövődmény.³³

Patogenezis, kórlefolyás

A myocarditis leggyakoribb okai a vírusfertőzések. A kórlefolyás pontosabb megismerése állatkísérletek megfigyelésén alapszik. A kórkép kialakulásában három fontos szakasz különíthető el: a vírusfertőzés, az immunfolyamatok és a későbbi ún. „kardiális remodelling” folyamat. A vírusfertőzés kiváltó tényező az immunfolyamatok aktiválásában. Kóros immunválasz esetén szerkezeti átalakulások történnek a szívizomsejtekben, az extracelluláris mátrixban, és ezek okozhatják a későbbiekben a szívüregek kitágulását.^{25,26} A virális eredetű szívizomgyulladásban szenvedő betegek mintegy 40%-ában alakul ki dilatatív cardiomyopathia.²⁰

A kórkép lefolyása szerint megkülönböztetünk fulmináns és akut, krónikus aktív és perzisztens myocarditist.

Panaszok, tünetek, fizikális eltérések

Attól függően, hogy a gyulladós folyamat mennyire kiterjedt (diffúz vagy fokális, egy vagy több üreget érint), a klinikai kép sokszínű.^{5,15} Előfordulhat, hogy a beteg panaszmentes és a kórkép spontán gyógyul.

A legjellemzőbb tünetek a szívelégtelenséggel hozhatók összefüggésbe: fáradékonyság, csökkent fizikai terhelhetőség. Súlyosabb esetekben kardiogén shock vagy akár hirtelen szívhalál is felléphet.⁵ Kórbonctani adatokat elemző tanulmány szerint a 40 évnél fiatalabb, korábban ismert szívbetegségben nem szenvedő, hirtelen szívhalál következtében elhunyt betegek 22%-ában igazolódott myocarditis.⁹ A szívizomgyulladás során balszívfél-érintettség esetén dyspnoe, orthopnoe, pulmonális pangás, jobbszívfél-érintettség esetén tág vena jugularisok, hepatomegalia, anasarca jellemzi a kórképet. Kialakuló szívelégtelenség esetén a fizikális vizsgálat során hallhatunk galoppitmust, a kamrák dilatációja következtében létrejött funkcionális mitralis is tricuspidalis elégtelenségre jellemző szisztolés zörejeket, illetve társuló pericarditis esetén pericardialis dörzszörejt.

Egy 3022 beteg adatait feldolgozó klinikai tanulmány (European Study of the Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease) szerint a vezető tünetek közé tartozik a dyspnoe (72%), a mellkasi fájdalom (32%) és az arrhythmia (18%).¹⁴

A mellkasi fájdalom a társuló pericarditisszel vagy koszorúér-spasmussal magyarázható.⁵ Sok esetben nehéz elkülöníteni az ischaemiás eredetű mellkasi fájdalomtól, ilyenkor a betegekben invazív kivizsgálás is történik. Az akut coronaria szindróma gyanúja miatt elvégzett és negatív eredménnyel záruló koronarográfiás vizsgálat esetén felvetődik a myocarditis gyanúja.³⁸ Ép koszorúér-rendszerű, mellkasi fájdalommal észlelő betegek 38–40%-ában igazolható myocarditis.⁴²

Ritmuszavar gyakran észlelhető szívizomgyulladásban szenvedő betegekben. Leggyakoribb a sinusta-

chycardia, supraventricularis és ventricularis extrasystolia. A hirtelen szívhalál hátterében kamrai tachycardia, kamrafibrilláció állhat (1. táblázat).

Kiegészítő vizsgálatok

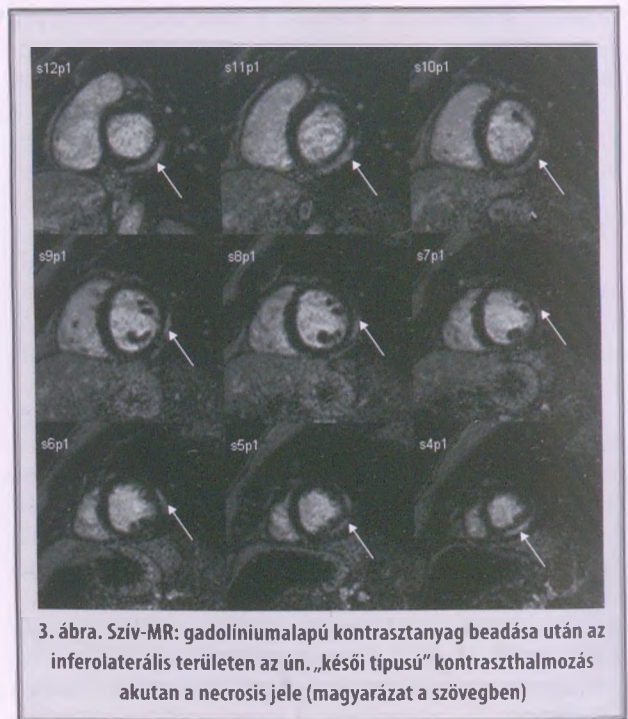
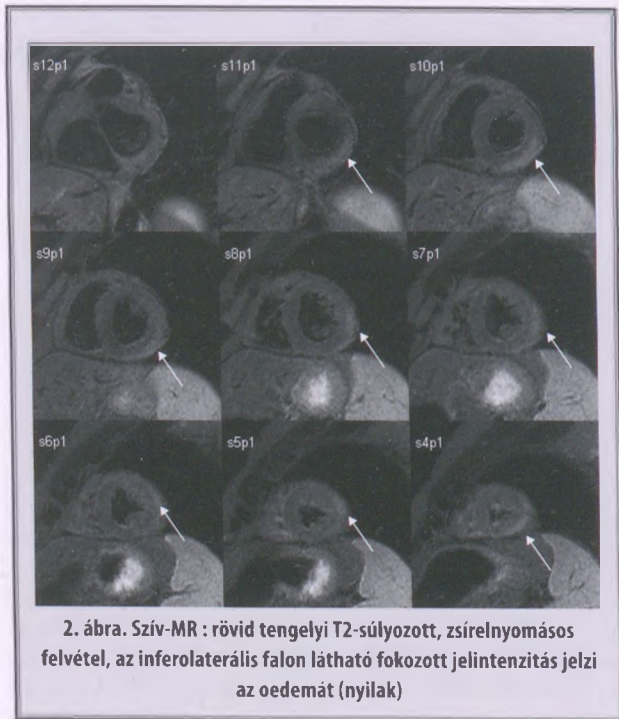
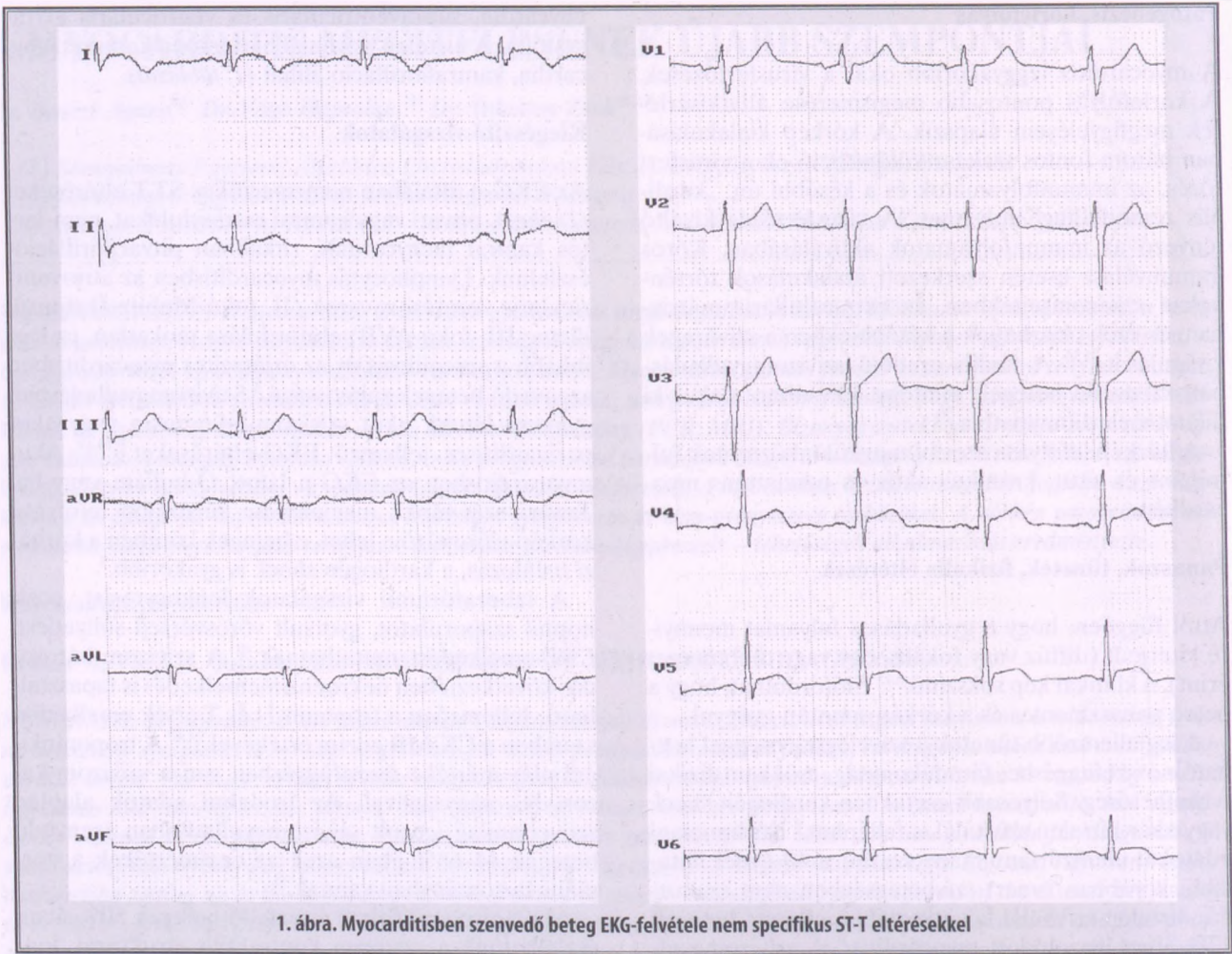
Az EKG-n általában nem specifikus ST-T eltéréseket (1. ábra), pitvari vagy kamrai extrasystolákat, nem-tartós kamrai tachycardiát, ritkábban pitvarfibrillációt észlelünk. Lymphocytás myocarditisben az atrioventricularis vezetési zavarok (II. fokú Mobitz II típusú, illetve III. fokú AVB) előfordulása szokatlan, ez leginkább a sarcoidosis és az óriássejtes myocarditisben szenvedő betegek sajátossága.⁵ Szívizomgyulladásban gyakran látunk akut szívizom-infarctusra vagy akut pericarditisre jellemző EKG-eltéréseket.^{8,10,42} Akut myocarditisben az EKG-n látott Q-hullám vagy bal Tawara-szár-blokk megjelenése súlyosabb lefolyású kórkép előrelétezője lehet, e betegek körében a kórházi halálozás, a kardiogén shock is gyakoribb.³

A laboratóriumi vizsgálatok leukocytosist, eosinophil szaporulatot, gyorsult vörösvérsejt-süllyedést, CRP-emelkedést mutathatnak.¹⁰ A szívizom-károsodás következtében nekroenzimemelkedés is tapasztalható. Jellemzően a troponin-I- és T-érték emelkedik, szemben a CK-MB enzim értékével.^{24,40} A troponinkirárlás mértéke összefüggésben van a szívizom-károsodás nagyságával. Az irodalmi adatok alapján szövettanilag igazolt szívizomgyulladásban szenvedő betegek 44–66%-ában ezek az enzimértékek a normális tartományban vannak.¹⁵

Aktív myocarditisben szenvedő betegek 50%-ában észlelhetünk a szívizom kontraktilis struktúrái, ion-

1. táblázat. Mikor gondoljunk myocarditisre?

1. Ha a kórtörténetben felső légúti vagy emésztőrendszeri vírusfertőzést követően heveny szívelégtelenség, ritmuszavar vagy mellkasi fájdalom szerepel. Láz hiányában észlelt sinustachycardia megerősíti a myocarditis gyanúját.
2. Ha szívelégtelenség tüneteit észleljük, de kongenitális, ischaemiás, valvuláris eredet, illetve pulmonális betegség kizárható, és főleg akkor, ha a kórelőzményben autoimmun megbetegedés, alkohol- vagy kokainfogyasztás is szerepel.
3. Fiatal betegek esetében, akikben a kórkép szívizom-infarctus gyanúját kelti, de a koszorúérfestés során ép koszorúereket találtunk.
4. Láz, bőrpír, hypereosinophilia együttes jelenléte bizonyos gyógyszerek alkalmazása mellett felveti a hiperszenzitív myocarditis lehetőségét.
5. Akut szívelégtelenség, kamrai tachycardia és vezetési zavarok társulása során idiopathiás óriássejtes myocarditis gyanúja merülhet fel. Ez a kórkép gyakran társul más autoimmun betegségekkel vagy thymomával.
6. Klasszikus kezeléssel nem gyógyuló krónikus szívelégtelenség, kamrai tachycardia és II.-III. fokú atrioventricularis blokk esetén a myocarditis hátterében egy igen ritka ok, a sarcoidosis, granulomatosus myocarditis állhat.³



csatorna, sarcolemmareceptor elleni autoantitesteket. Ezek, de legfőképpen a miozinellenes antitestek a kórkép patogenezisében oly fontos szerepet játszó immunfolyamatok jelzői lehetnek.⁸

Képalkotó diagnosztika

Myocarditis gyanúja esetén az echokardiográfia az elsőként választandó képalkotó vizsgálat. Az esetek egy részében társuló eltérések (tágult szívüregek, intracardialis thrombus, funkcionális mitralis és tricuspidalis regurgitációk, pericardialis folyadékgyülem) echokardiográfiával könnyen azonosíthatók. Ez a képalkotó eljárás kiválóan alkalmas a szívelégtelenség egyéb okainak a kizárására (valvuláris, kongenitális betegségek), valamint a myocarditis betegek kórlefolásának követésére, a kezelés eredményességének az ellenőrzésére.

Milyen eltérések észlelhetők? A globális szisztolés balkamra-funkció károsodása miatt csökkent ejekciós frakciót az esetek közel 70%-ában, regionális falmozgászavart 64%-ban látunk. Egyéb gyakori eltérések: a restriktív jellegű diasztolés funkciózavar, az „átmeneti” – tranzienst – balkamrafal-megvastagodás.^{16,35} Biopsziával igazolt myocarditis betegekben az echokardiográfiával kimutatott jobb kamrai szisztolés funkciókárosodás is rossz kórjóslati tényezőnek bizonyult.³²

A fulmináns myocarditisre jellemző echokardiográfias kép: normális üregméretek mellett kifejezetten megvastagodott „hypertrophiás bal kamra” (a myocarditisre jellemző intersticiális oedema miatt) csökkent szisztolés balkamra-funkcióval, diffúz hypokinesissel. Ezzel szemben akut myocarditisben tágult bal kamra látható, és kevésbé jellemző a fal megvastagodása.¹¹

A 67-Ga-szcintigráfia és a 111-indiummal jelölt antimiozin antitest szcintigráfia alkalmas a myocarditisre jellemző gyulladás és necrosis kimutatására, de a kifejezett sugárterhelés és a vizsgálat hosszadalmassága miatt ez az eljárás egyre inkább háttérbe szorult.^{8,36}

Napjainkban a myocarditis kórismezésében az egyik legígéretesebb képalkotó eljárás a mágneses magrezgés (MR) vizsgálat. Jelenlegi ismereteink szerint a képalkotó vizsgálatok között a legnagyobb az érzékenysége (86%) és a fajlagossága (95%) a myocarditis kórismezésében.²⁵ A szív-MR alkalmas a myocarditisre jellemző oedema és myocytanecrosis kimutatására, a kórfolyamat kiterjedésének meghatározására, a gyulladós folyamat lokalizálására, az endomyocardialis biopszia helyének pontos meghatározására. Az ún. „T2 súlyozású, zsírelnyomós szekvencia” alkalmazásával a szívizom-oedema fokozott jelintenzitással ábrázolódik (2. ábra). A necrosis az ún. „késői típusú kontraszthalmozás” felvételekkel jeleníthető meg (3. ábra). Fiziológias körülmények között a gadolíniumalapú kontrasztanyag nem jut be a szívizomsejtekbe. Ha a sejtmembrán károsodik (myocarditis, infarctus), a kontrasztanyag az intravénás beadást követő 10–25 perc elteltével felhalmozódik

az érintett szívizomterületeken, és az ún. „késői kontraszthalmozásos felvételeken” fokozott jelintenzitással ábrázolódik. MR-vizsgálattal a kórkép könnyen elkülöníthető az infarctustól. A szívizomgyulladás és szívizominfarctus esetén egyaránt megfigyelhető a sejtelhálás és az oedema, de a kóros eltérések eltérő lokalizációjúak. Akut szívizom-infarctus esetén subendocardialis vagy transmuralis érintettséget látunk, míg myocarditisre nem jellemző a subendocardialis érintettség, leggyakrabban a subepicardialis, ill. mid-myocardialis (közép-myocardium) régió érintett. Myocarditisben a kóros eltérés általában nem egy adott koszorúér ellátási területére lokalizálódik, a betegség fokális jellege miatt gyakran látunk „foltos” érintettséget. A szív-MR alkalmas a betegek követésére is.⁴¹

Endomyocardialis biopszia

A myocarditis pontos kórjósolata szövettani elemzésen alapszik. A mindennapi gyakorlatban rutinszerűen nem történik, nem is indokolt a szívizom-biopszia elvégzése.

A myocarditis klinikai gyanúja esetén a képalkotó vizsgálati módszerek, az echokardiográfia, de legfőképpen az MRI a jellegzetes eltérésekkel igazolják a kórképet. Néhány esetben viszont az endomyocardialis biopszia elvégzése szükségessé válhat. A beavatkozást az invazív kardiológiában jártas szakemberek végzik. Az eljárás során fellépő szövődmények (perforáció, tamponád, ritmuszavar, halál) 1–3%-ban fordulnak elő.³⁷

Az aktuálisan érvényben lévő szakmai ajánlások szerint szívizom-biopszia elvégzése indokolt:

- fulmináns myocarditisben (tisztázatlan eredetű, súlyos hemodinamikai következményekkel járó, heveny szívelégtelenség esetén, a kórkép első két hetében, normális méretű vagy tág bal kamra esetén egyaránt);^{5,13,37}
- tisztázatlan kórokú, tágult bal kamra mellett észlelt, kamrai ritmuszavarokkal vagy II.-III. fokú vezetési zavarokkal szövődött, a hagyományos kezelés ellenére nem javuló, súlyos szívelégtelenség esetén óriássejtes myocarditis vagy sarcoidosis gyanúja miatt.^{5,6}

Az endomyocardialis biopszia elvégzése szükséges minden olyan esetben, amikor a szövettani kép eredménye döntő lehet a további gyógyszeres kezelés megválasztásában (antivirális vagy immunszuppresszív kezelés).^{7,13,18,23,39}

Minél korábbi a biopszia elvégzésének időpontja, annál pontosabb szövettani eredményhez juthatunk.⁶

A szívizom-biopszia értékelése

1986-ban, a klasszikus szövettani vizsgálat (fénymikroszkóp) megfigyelései alapján fogalmazták meg a myocarditisre jellemző ún. Dallas-kritériumokat. Ennek alapján megkülönböztetnek aktív (szívizom

diffúz vagy fokális lymphocytás infiltrációja és myocytanecrosis, ami ischaemiára nem jellemző), valamint „bordeline” myocarditist (az infiltráció mérsékelte, necrosis nincs).²⁷

Azóta a Dallas-kritériumot számos kritika érte: a betegség fokális jellege miatt a biopszia pontatlansága gyakori, a szövettani kép értelmezése gyakorlott patológusok körében is ellentmondásokat válthat ki, a klasszikus szövettani eltérések nem utalnak mindig a betegség virális vagy autoimmun jellegére.^{1,22,33} Ezért napjainkban egyéb kiegészítő vizsgálatok szükségesek a kórkép eredetének tisztázására: immunhisztokémia a kórfolyamat gyulladós jellegének bizonyítására, illetve molekuláris biológiai eljárások, nevezetesen a PCR-módszer, amellyel igazoljuk vagy kizárjuk a szívizomban a vírus jelenlétét.⁸

A szövettani minta immunhisztokémiai vizsgálatával a gyulladós sejtek jelenlétét, típusát és ezek számát határozhatjuk meg. Gyulladós szívizombetegségre utal a 14 leukocyt/mm²-t meghaladó sejtszám. Az elemzés legfőképpen a T-lymphocytákra, az aktív T-sejtekre összpontosít.^{8,14,28}

Vírus kimutatása

A korábban alkalmazott vírusszerológiai vizsgálatok csekély pontosságuk miatt nem voltak megbízhatók a myocarditis kórismézésében így újabb molekuláris biológiai eljárások kidolgozására volt szükség.²² Elsőként 1986-ban Bowles³ és Kandolf¹⁷ „in situ hibridizációval” mutatták ki az enterovírus-RNS jelenlétét a szívizomban. Az eljárás hosszadalmas, ezért a rutin, gyors kóros kórismét igénylő esetekben nehezen alkalmazható. Ezzel szemben a PCR-módszer egyre inkább előtérbe kerül a virális eredetű myocarditisek diagnosztikájában. A szívizom-biopszia PCR-vizsgálatával számos új vírusról derült ki, hogy szerepe lehet a myocarditis kialakulásában: parvovírus B19, humán herpeszvírus 6, HIV-1, HCV.^{5,10,20}

Dilatatív cardiomopathiában szenvedő betegek szívizom-biopsziájának vizsgálata direkt immunfluoreszcenciával lehetővé teszi a kardiális struktúrák (sarcolemma, citoplazmatikus proteinek) elleni autoantitestek kimutatását is.²⁸

Kezelés

Tüneti kezelés

Enyhe klinikai tünetek mellett, jó balkamra-működésű betegekben nem szükséges specifikus kezelést alkalmazni. Az ágynyugalom és a fizikai aktivitás korlátozása mindaddig indokolt, amíg a beteg lázas, aktív gyulladásra és szívelégtelenségre utaló jeleket észlelünk. Aktív, versenyszerű sporttevékenység 6 hónapig nem végezhető.³⁰

Ha a myocarditis heveny időszakában a sorozatos EKG-felvételeken változó ST-T eltéréseket, illetve a

szívizomban nekroenzimemelkedést tapasztalunk, a beteg kórházi felvétele és gondos megfigyelése javasolt az életet veszélyeztető ritmuszavarok, illetve a szívelégtelenség gyors progressziója esetén indokolt azonnali terápiás beavatkozás céljából.

Szívelégtelenség klinikai tüneteinek észlelésekor az ajánlott kezelés ACEI, diuretikum,^{22,43} de legfőképpen a béta-blokkoló, amelynek a túlélésre gyakorolt kedvező hatását myocarditisben szenvedő betegek esetén klinikai, hosszú távú követéses vizsgálatokkal igazolták.¹⁹ Kardiogén shock esetén a keringéstámogató eszközök alkalmazása, végső esetben a szívtünetés jön szóba.⁴³

A supraventricularis tachycardiák a szívelégtelenség kiváltó tényezői lehetnek, ezért antiarrhythmias kezelést igényelnek (verapamil, béta-blokkoló, amiodaron).

A pitvari és kamrai extrasystolia, valamint a nem-tartós kamrai tachycardia nem igényel kezelést, ha a beteg tünetmentes. Ezzel ellentétben, a tünetekkel járó nem tartós, illetve tartós kamrai tachycardia esetén azonnali cardioversio szükséges. A választandó antiarrhythmias kezelés az amiodaron.⁴⁴

Akut myocarditisben tünetes bradycardia vagy atrioventricularis blokk esetén ideiglenes pacemaker bevezetése ajánlott. Mivel a bradycardia általában átmeneti, ritkán szükséges végleges pacemaker, ez utóbbira Lyme-fertőzés során fellépő carditisben kerülhet sor.³³

Akut myocarditisben nem indokolt implantálható cardioverter defibrillátor (ICD) beültetése. Ha az életet veszélyeztető ritmuszavar az akut fázis lezajlása után, optimális gyógyszeres kezelés ellenére is fennáll, és a beteg várható élettartama több mint 1 év, akkor az ICD-beültetés indokolttá válhat.⁴⁴

A szívelégtelenség tüneti terápiája mellett bizonyos jól meghatározott esetekben antivirális és immun-suppressziós kezelés alkalmazása is szóba jön. A megfelelő terápia kiválasztásában a szívizom-biopszia, a PCR- és az immunhisztokémiai vizsgálatok eredményei döntőek.^{8,22}

Speciális (antivirális és immun-suppressziós) kezelés

Mivel a myocarditis klinikai képe igen sokszínű, az alapvető diagnosztikus vizsgálat, a szívizom-biopszia csak kivételes esetekben történik, ezért nehéz meghatározni a kórkép hosszú távú kórjóslatát. A túlélés szempontjából (halálozás, szívtünetés igénye) kedvezőtlen tényezőnek bizonyultak a következők: az elhúzódó klinikai tünetek, az óriássejtes myocarditis, a pozitív PCR-eredmény, a NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenség és az echokardiográfiával kimutatott kóros balkamra-működés.⁴ A myocarditis leggyakoribb kóros tényezői a vírusfertőzések. Német szerzők által publikált utánkötéses vizsgálatok adatai szerint a szívizom-biopszia során PCR-rel igazolt perzisztáló vírusfertőzés kedvezőtlen kórjóslatot jelent.

E betegekben károsodott balkamra-funkcióra számíthatunk, ellentétben azokkal az esetekkel, amikor a spontán víruselimináció megtörtént, és a későbbiekben a bal kamra működése is jelentősen javult.²¹

Krónikus vírusfertőzés talaján létrejött dilatatív cardiomyopathiában szenvedő betegekben a béta-interferonkezelés hatékonyságát bizonyítja egy kis esetszámú tanulmány: csökkent szisztolés balkamra-funkcióval, manifeszt szívelégtelenséggel és a szívizom-biopszia során PCR-rel igazolt adeno-, illetve enterovírus okozta myocarditisben szenvedő 22 beteg heti 18×10^6 egységnyi béta-interferon-kezelést kapott szubkután, 24 héten keresztül. A kezelés befejeztével csökkent a korábban tágult bal kamra mérete, javult a szisztolés működése és a kontrollbiopszia során PCR-rel igazolódott, hogy a víruselimináció megtörtént. Mellékhatást nem észleltek, a szívelégtelenség klinikai tünetei visszafejlődtek, a biopszia során a gyulladással eltérések jelentősen csökkentek.²⁰

A virális eredetű myocarditis lehetséges késői szövődménye a dilatatív cardiomyopathia. A szívizom károsodása a szívizomban zajló gyulladással, immunmediált folyamatok következménye. Immunszuppresszív készítmények, így a prednison, az azathioprin és a cyclofosamid hatékonyságát vizsgálták a „Myocarditis Treatment Trial” tanulmányban. A vizsgálat kis esetszámú, 111 beteg adatait dolgozta fel, és az eredmények nem bizonyították e készítmények hatékonyságát.^{8,31} Infekciós és posztinfekciós myocarditisben rutinszerűen nem javult az immunszuppressziós terápia. Szisztémás autoimmun betegségekhez társuló myocarditisben azonban adható (scleroderma, SLE, polymyositis, sarcoidosis) és óriássejtes myocarditisben is hatékony lehet.^{8,10}

Az immunszuppressziós kezelés tehát azokban a DCM-ben szenvedő betegekben lehet hatékony, akikben a szívizom-biopszia PCR-vizsgálata nem igazolt víruspozitivitást, akikben a víruselimináció megtörtént, vagy a kórkép egyéb immunfolyamatok következménye, és akik szérumban immunfluoreszcenciával autoantitest-pozitivitást mutattak ki.^{8,12,22,29} Külön figyelmet érdemel a HCV-fertőzéshez társuló myocarditis. Mivel ebben az esetben a szívizom-károsodás nem közvetlenül virális, hanem immunmediált folyamatok következménye, az immunszuppressziós kezelés hatására a klinikai kép érdemi javulása érhető el.¹²

Állatkísérletek megfigyelései alapján myocarditisben alkalmazott NSAID kedvezőtlen hatású, a halálozást növeli.¹⁵ Az intravénás immunglobulinok (IVIG) antivirális és immunmoduláns hatásúak, de felnőttekben, virális myocarditisben nem előnyösek.^{8,10}

A myocarditis igazolására, a kórok tisztázására számos új laboratóriumi és képalkotó módszer áll a rendelkezésünkre. A kórlefordulás pontosabb megismerése újabb terápiás lehetőségek bevezetését eredményezte. A későbbiekben a nagyobb esetszámú tanulmányok igazolhatják ezek hatékonyságát. A jövőben, a molekuláris biológiai kutatások fejlődésével (micro-

array technika, proteomika analízis) a szívizom gyulladással folyamataiban szerepet játszó újabb biológiai markerek megismerésére nyílnak lehetőségek. Egy esetleges hatékony vakcina alkalmazása csökkentheti a vírusos myocarditis előfordulását.

Irodalom

1. **Baughman KL:** Diagnosis of Myocarditis. Death of Dallas Criteria. *Circulation* 2006; **113**: 593-595.
2. **Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, Hare J, Bricker JT, Bowles KR, Towbin JA:** Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction, evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 466-472.
3. **Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EG, Archard LC:** Detection of coxsackie B virus specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1986; **1(8490)**: 1120-1123.
4. **Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, Ramondo A, Carturan E, Iliceto S, Thiene G, Daliento L:** A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; **28**: 1326-1333.
5. **Cooper LT Jr:** Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1526-1538.
6. **Cooper, LT, Baughman, KL, Feldman, AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine G, Narula J, Starling R, Towbin J, Virmani R:** The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007; **116**: 2216-2233.
7. **Csanády M:** Miért nem tudjuk a vírusmyocarditiseket és az inflammatorikus dilatatív cardiomyopathiát „lege artis” kezelni Magyarországon? *Cardiologia Hungarica* 2006; **36**: 131-136.
8. **Dennert R, Crijns HJ, Heymans S:** Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008; **29**: 2073-2082.
9. **Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, Kramer MR:** Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991; **68**: 1388-1392.
10. **Feldman AM, McNamara D:** Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1388-1398.
11. **Felker GM, John P, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM:** Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 227-232.
12. **Frustaci A, Chimenti A, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A:** Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003; **107**: 857-863.
13. **Heart Failure Society Guidelines.** Myocarditis: Current Treatment. *J Card Fail* 2006; **12**: 120-122.
14. **Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schönian U, Maisch B:** The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID). *Herz* 2000; **25**: 279-285.

15. **Imazio M, Trincheri R:** Myopericarditis: Etiology, management, and prognosis. *Int J Cardiol* 2008; **127:** 17-26.
16. **James KB, Lee K, Thomas JD, Hobbs RE, Rincon G, Bott-Silverman C, Ratliff N, Marchant K, Klein AL:** Left ventricular diastolic dysfunction in lymphocytic myocarditis as assessed by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1994; **73:** 282-285.
17. **Kandolf R, Ameis D, Kirschner P, Canu A, Hofschneider PH:** In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: an approach to the diagnosis of viral heart disease. *Proc Natl Acad Sci* 1987; **84:** 6272-6276.
18. **Karatosios K, Pankuweit S, Maisch B:** Diagnosis and treatment of myocarditis: the role of endomyocardial biopsy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2007; **9:** 473-481.
19. **Kindermann I, Kindermann M, Kandolf RK, Klingel K, Bültmann B, Müller T, Lindinger A, Böhm M:** Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; **118:** 639-644.
20. **Kuhl U, Pauschinger M, Scwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP:** Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; **107:** 2793-2798.
21. **Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP:** Viral persistence in the myocardium associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; **112:** 1965-1970.
22. **Kuhl U, Schultheiss HP:** Viral myocarditis. Diagnosis, Aethiology and Management. *Drugs* 2009; **69:** 1287-1302.
23. **Kuhn H, Lawrenz T, Beer G:** Indication for myocardial biopsy in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Med Klin* 2005; **100:** 553-561.
24. **Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP:** Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30:** 1354-1359.
25. **Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP:** Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eight Edition, Saunders Elsevier, 2008; 1775-1791.
26. **Liu, PP, Mason JW:** Advances in the Understanding of Myocarditis. *Circulation* 2001; **104:** 1076-1082.
27. **Magyar E, Nagy P:** Nem koszorúér eredetű szívizom betegségek. *LAM* 2008; **18:** 865-872.
28. **Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G, Pankuweit S:** Definition of Inflammatory Cardiomyopathy (Myocarditis): On the Way to Consensus A Status Report. *Herz* 2000; **25:** 200-209.
29. **Maisch B, Hufnagel G, Kölsch S, Funck R, Richter A, Rupp H, Herzum M, Pankuweit S:** Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz* 2004; **29:** 624-636.
30. **Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Pyeritz RE, Jeffrey A, Towbin JA, James E, Udelson JE:** 36th Bethesda Conference, Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45:** 1340-1345.
31. **Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE:** A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; **333:** 269-275.
32. **Mendes LA, Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Newell J, Davidoff R:** Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J* 1994; **128:** 301-307.
33. **Nagi KS, Thakur RK:** Lyme carditis: indications for cardiac pacing. *Can J Cardiol* 1995; **11:** 335-338.
34. **Nakassima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, Yano K:** Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn Heart J* 1998; **39:** 763-774.
35. **Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreasa L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F:** Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol* 1988; **62:** 285-291.
36. **Pankuweit S, Portig I, Maisch B:** Pathophysiology of cardiac inflammation: molecular mechanisms. *Herz* 2002; **27:** 669-676.
37. **Sachin G, Markham DW, Drazner MH:** Fulminant myocarditis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; **5:** 693-706.
38. **Sarda L, Colin P, Boccara F, Daou D, Lebtahi R, Faraggi M, Nguyen C, Cohen A, Slama MS, Steg PG, Le Guludec D:** Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37:** 786-792.
39. **Schultheiss HP, Kühl U:** State of diagnostics and therapy of inflammatory cardiomyopathies. *Internist (Berl)* 2008; **49:** 7-16.
40. **Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS:** Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; **95:** 163-168.
41. **Vágó H, Tóth A:** A szív gyulladásoos betegségeknek mágneses rezonanciás vizsgálata. *Orvosképzés* 2009; **2:** 87-92.
42. **Wang K, Asinger RW, Marriott HJ:** ST segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; **349:** 2128-2135.
43. **Winkel E, Parrillo J:** Myocarditis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2002; **4:** 455-466.
44. **Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B:** ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48:** 1064-1108.

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

A SZÉRUM KROMOGRANIN A SZINT VÁLTOZÁSÁNAK DINAMIKÁJA PROTONPUMPA-GÁTLÓK HATÁSÁRA

Dr. Pregun István,⁽¹⁾ Dr. Herszéni László,⁽¹⁾ Dr. Juhász Márk,⁽¹⁾ Dr. Miheller Pál,⁽¹⁾ Dr. Patócs Attila,^(1,2)
Dr. Rácz Károly,^(1,2) Dr. Tulassay Zsolt^(1,2)

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

(2) MTA – SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A kromogranin A (CgA) a neuroendokrin tumorok (NET) ismert jelzője. A hypergastrinaemia következtében kialakuló enterokromaffinszerű (ECL) sejtek hyperplasiája a CgA-szint növekedéséhez vezethet. Ismert, hogy a közép- vagy hosszú távú protonpumpa-gátló (PPI) kezelés hatására nő a szérumban CgA-szintje. A szerzők célja a rövid távú, különböző dózisú PPI-kezelésnek és a kezelés megszakításának a szérumban CgA- és gasztrinszintjére kifejtett hatásának vizsgálata volt. Három betegcsoportot vizsgáltak. Az 1. csoportba 17 *Helicobacter pylori* (H. pylori) pozitív és 22 H. pylori negatív beteg került, akikben meghatározták a szérumban CgA- és gasztrinszintjét. A 2. csoportba újonnan felfedezett gastrooesophagealis refluxbetegségben (GERD) szenvedő betegeket választottak (n=54), akiknél PPI-kezelést kezdtek: az alkalmazott dózis alapján kis dózisos (n=11), átlagos dózisos (n=21) és nagy dózisos (n=22) alcsoportokat különítettek el. A szérumban CgA és -gasztrin meghatározására vérvétel történt 10 óras éhezést követően a PPI-kezelés megkezdése előtt (0. nap), majd 5 nappal (5. nap), 10 nappal (10. nap) és 28 nappal (28. nap) a kezelés kezdete után. A 3. csoportba kerültek azok a GERD-betegek (n=42), akik legalább hat hónapos folyamatos, átlagos dózisos PPI-kezelésben részesültek. Vérvétel történt a szérumban CgA és -gasztrin meghatározására. Tizenegy betegben a PPI-kezelés leállítható volt, tőlük 5 nappal a gyógyszerelhagyást követően ismét vért vettek. A H. pylori negatív és pozitív betegek szérumban CgA- és gasztrinszintje nem különbözött. A 2. csoportban, a kis dózisos PPI-kezelés során 5 nap után fokozatos, a lényegességi szintet meghaladó CgA-növekedést észleltek, végig a vizsgált időszakban ($p=0,0017$), míg a gasztrinszint nem változott. Az átlagos dózisos alcsoportban hasonló, korai CgA-növekedést tapasztaltak, a gasztrinszint is szignifikánsan növekedett ($p=0,0022$). A CgA- és gasztrinszint legkifejezettebb változását a nagy dózisos PPI alcsoportban észlelték (CgA 0. nap: 41,4, 5. nap: 145,0, 10. nap: 210,6, 28. nap: 243,7 ng/ml, $p<0,0001$; gasztrin: 0. nap: 29,2, 5. nap: 46,2, 10. nap: 53,6, 28. nap: 63,9, pmol/l, $p<0,0001$). A 3. csoportban mind a CgA-, mind a gasztrinszint növekedett a PPI-kezelés után. Azokban a betegekben, akikben a gyógyszeres kezelés leállítható volt, 5 nappal később a CgA- és gasztrinszint lényegességi szintet meghaladóan csökkent (CgA: 215,6 vs. 79,6, ng/ml, $p=0,0066$; gasztrin: 79,6 vs. 30,9, pmol/l, $p=0,047$). A szerzők arra következtetnek, hogy a H. pylori fertőzés nem befolyásolta a szérumban CgA- és gasztrinszintjét. A szérumban CgA már 5 napos PPI-kezelést követően is nő. A különböző PPI-molekulák között nincs különbség a szérumban CgA- és gasztrinszintjének a befolyásolásában. A hosszú távú PPI-kezelés mind a CgA-, mind a gasztrinszint növekedéséhez vezet, 5 napos gyógyszerelhagyás után azonban az értékek a lényegességi szintet meghaladóan csökkennek.

Kulcsszavak: kromogranin A, gasztrin, hypergastrinemia, GERD, protonpumpa-gátló, savgátlás

Pregun I, Herszéni L, Juhász M, Miheller P, Patócs A, Rácz K, Tulassay Zs: THE DYNAMICS OF SERUM CHROMOGRANIN A LEVEL'S CHANGE IN RELATION TO PROTON-PUMP INHIBITORS

SUMMARY: Chromogranin A (CgA) has been shown to be a useful marker in the diagnosis of neuroendocrine tumours (NETs). Enterochromaffin-like (ECL) cell hyperplasia secondary to hypergastrinemia can also lead to CgA increase. Several data support, that medium- or long-term proton-pump inhibitor (PPI) therapy also increases serum CgA level. The aim of the study were to analyze the effect of short-term and different dose of PPI therapy on serum CgA and gastrin levels and to evaluate the effect of cessation of PPI therapy. Three different groups of patients were enrolled in the prospective study. In Group 1 *Helicobacter pylori* (H. pylori) positive (n=17) and H. pylori negative patients (n=22) were enrolled, in whom fasting serum CgA and gastrin were measured. Group 2 included patients (n=54) with newly diagnosed gastroesophageal reflux disease (GERD) where PPI therapy was indicated; depending on dosage administered this group was subdivided into low-dose (n=11), standard-dose (n=21) and high-dose (n=22) subgroups. Serum CgA and gastrin levels were measured in all subjects after 10 hours fasting before (day 0), after five days (day 5), ten days (day 10) and 28 days (day 28) of treatment. Group 3 (n=42) included GERD patients treated with a standard dose of PPI at least for 6 months, where CgA and gastrin were measured. In a subgroup (n=11) where PPI treatment could be ceased, both CgA and gastrin were determined again after five days of cessation of PPI therapy. There was no significant difference neither in median CgA nor in gastrin levels between H. pylori positive and negative

patients. In Group 2, in the low-dose PPI subgroup a significant, stepwise increase of median CgA level was observed after 5 days of treatment during the whole period ($p=0.0017$), median gastrin level's change was not significant. In the standard-dose subgroup similar, early significant CgA increase was observed, and median serum gastrin level increased significantly too ($p=0.0022$). The most prominent increase of both CgA and gastrin levels were observed in the high-dose PPI subgroup (CgA day 0: 41.4, day 5: 145.0, day 10: 210.6, day 28: 243.7 ng/ml, $p<0.0001$; gastrin: day 0: 29.2, day 5: 46.2, day 10: 53.6, day 28: 63.9, pmol/l, $p<0.0001$). In Group 3 serum CgA and gastrin were notably elevated after PPI treatment. In patients where PPI therapy could be cessated, five days after discontinuation both CgA and gastrin decreased significantly (CgA: 215.6 vs. 79.6, ng/ml, $p=0.0066$; gastrin: 79.6 vs. 30.9, pmol/l, $p=0.047$). The results revealed no significant differences in serum CgA and gastrin levels in respect to *H. pylori* status. Serum CgA increased even after 5 days of PPI treatment and no differences were observed between the diverse PPI molecules from this aspect. Long-term PPI treatment caused both CgA and gastrin level increase and 5 days cessation of PPI therapy led to significant decrease of both parameters.

Key words: chromogranin A, gastrin, hypergastrinemia, GERD, proton-pump inhibitor, acid suppression

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 281–287.

A gyomor savelválasztásának fő szabályozója az ant-rális G-sejtek által termelt gasztrin, amely a gyomor neuroendokrin sejtjeire, az enterokromaffin-szerű (enterochromaffin-like, ECL) sejtekre hatva hisztaminfelszabadulást okoz és a gyomornyálkahártyára, az ECL-sejtekre trofikus hatású.^{3,5,12,28,29} Ismert, hogy a hatékony gyomorsav-elválasztást csökkentő gyógyszerek, a protonpumpa-gátlók alkalmazásának eredményeként a gasztrinszint nő.^{8,13,14,22,23,24,27}

A kromogranin A (CgA) a neuroendokrin sejtek ismert jelzője, szérumszintjének meghatározása a neuroendokrin daganatok kórisméjében és a kövítésben hasznos.^{18,20,25,26} Atrófiás gastritisben, a hypergastrinaemia eredményeként nő a CgA-szint, egymással szoros összefüggésben.^{1,4,16} Egyes vizsgálatok adatai szerint a tartós, hatékony savszekréció-gátló kezelés során mind a gasztrin, mind a CgA szintje növekszik, ami az ECL-sejtek túlműködésének/burjánzásának következménye lehet. Az adatok többsége a közép- vagy hosszú távú (hónapok-évek) protonpumpa-gátló (PPI) kezeléssel kapcsolatos;^{8,13,22,23,24,27} a rövid távú (2-3 hetes) kezeléssel kapcsolatban csekély,^{9,11} a különböző típusú és dózisu protonpumpa-gátló szerek néhány napos hatásáról pedig egyáltalán nincs adat. Néhány közlemény szerint a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pozitív betegek szérumának

CgA- és gasztrinszintje magasabb a *H. pylori* negatív betegeknél.^{23,24,27}

Prospektív vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy a *H. pylori* fertőzés befolyásolja-e a szérum CgA- és gasztrinszintjét; az újonnan felfedezett és PPI-kezelést igénylő GERD-betegekben hogyan változik a CgA- és gasztrinszint rövid távú kezelés során; milyen a GERD miatt legalább 6 hónapig folyamatos PPI-kezelésben részesülő betegek CgA- és gasztrinszintje, s azokban, akikben további gyógyszeres kezelésre már nem volt szükség, milyen változás következik be néhány napos kihagyást követően.

Betegek és módszer

A *H. pylori* fertőzés szerepét elemezve elsőként 39 (22 nő, 17 férfi, 22 *H. pylori* negatív és 17 *H. pylori* pozitív) diszpepsziás panaszok miatt felső panedosztkópián átesett beteget vizsgáltunk (1. csoport). A második csoportba olyan betegeket választottunk, akikben GERD miatt PPI-kezelésre volt szükség (2. csoport, 1. táblázat). A kizárási feltételek a következők voltak: 18 év alatti életkor, malignus betegség/neuroendokrin daganat a kórelőzményben, endokrin vagy autoimmun betegség, gyomorműtét-vagotomia, szívelégtelenség, veseelégtelenség, májbetegség, *H. pylori* pozitívítás vagy atrófiás gastritis a gyomor szövettani vizsgálata alapján, savszekré-

1. táblázat. A 2. és 3. csoport klinikai jellemzői

	2. csoport			3. csoport	3/a. alcsoport
	Kis dózisu PPI-kezelés	Átlagos dózisu PPI-kezelés	Nagy dózisu PPI-kezelés		
Betegszám	11	21	22	42	11
Kor (évek) (medián, minimum-maximum)	47 (30–69)	50 (27–66)	48 (23–80)	60,5 (28–76)	61 (28–76)
Nő/férfi arány	10/1	12/9	11/11	26/16	7/4
BMI (átlag \pm S.D.)	26,1 \pm 5,7	25,8 \pm 3,6	25,22 \pm 3,5	26,35 \pm 4,7	25,11 \pm 4,2

ció-gátló kezelés a beválasztást megelőző 6 hónapban. A harmadik csoportba azok a *H. pylori* negatív GERD-betegek kerültek, akik legalább 6 hónapig folyamatos PPI-kezelésben részesültek (3. csoport). A betegek egy alcsoportját (akikben az endoszkópos vizsgálat alapján már nem volt szükség savgátló kezelésre) tovább vizsgáltuk (3/a. alcsoport, 1. táblázat). A kizárási feltételek ugyanazok voltak, mint az 1. és 2. csoportban (kivéve a megelőző PPI-kezelést). A betegek beleegyező nyilatkozat aláírását követően vettek részt a vizsgálatban, amelyet a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága hagyott jóvá (TUKEB: 35/2007).

Az 1. csoport betegeitől (n=39) 10 óras éhezést követően könyökvénából vettünk vért a szérumszint CgA és -gasztrin meghatározásához. A 2. csoportba sorolt GERD-ben szenvedő betegeknél (n=54) a PPI-kezelés megkezdése előtt (0. nap), majd öt (5. nap), tíz (10. nap) és huszonnyolc nappal a kezelés megkezdését követően (28. nap) történt vérvétel. A GERD súlyosságának megfelelően különböző típusú és dózisú PPI-t alkalmaztunk, ennek megfelelően a betegeket további 3 alcsoportra osztottuk: kis dózisú PPI-kezelés (esomeprazol 1×20 mg, n=11), átlagos dózisú PPI-kezelés (lansoprazol 1×30 mg, n=5; pantoprazol 1×40 mg, n=5; rabeprazol 1×20 mg, n=5; esomeprazol 1×40 mg, n=6) és nagy dózisú PPI-kezelés (esomeprazol 2×40 mg, n=14; pantoprazol 2×40 mg, n=5; rabeprazol 2×20 mg, n=3).

A 3. csoport betegeinél, akik legalább fél évig átlagos dózisú PPI-kezelésben részesültek (rabeprazol 1×20 mg n=6, pantoprazol 1×40 mg n=16, lansoprazol 1×30 mg n=3, esomeprazol 1×40 mg n=17) vérvétel történt a szérumszint CgA- és gasztrinszintjének a meghatározásához. Ezt követően azon betegektől, akiknél a PPI-kezelés leállítható volt (n=11), ismételt vérmintát vettünk átlagosan 5 (3–8) nappal a kezelés leállítását követően.

A szérumszint meghatározás radioimmunoassay módszerrel történt (CGA-RIACT, CIS Bio International, Gif-Sur-Yvette, Franciaország). ¹²⁵I anti-CgA monoklonális antitest volt a tracer, a standard rekombináns humán CgA (normális tartomány 19,4–98,1 ng/ml).

A gasztrinszint meghatározás kompetitív radioimmunoassay módszerrel történt (BioSource Europe SA, Belgium) nyúl gasztrin 17 antiszérumszint alkalmazásával. A mintát fagyasztottuk a mérésig (normális tartomány: 11–54 pmol/l).

Az értékeket a jelentős szórás miatt – ha nincs külön jelölve – mint medián tüntettük fel. A csoportok közötti összehasonlításhoz

a Kruskal–Wallis-, Dunn- és Mann–Whitney-tesztet használtuk. A korreláció vizsgálata Spearman rank teszttel történt. Lényegességi szintet meghaladónak a p<0,05 értéket tekintettük. A statisztikai elemzést GraphPad InStat 3.00 szoftverrel (San Diego, USA) végeztük.

Eredmények

Az 1. csoportban a szérumszint CgA- és gasztrinszintjében nem volt lényegességi szintet meghaladó különbség a *H. pylori* pozitív és negatív betegek között. (CgA 48,2 ng/ml [26,5–79,2] vs. 44,3 ng/ml [30,2–95,0]; gasztrin: 28 pmol/l [8,3–50] vs. 25,3 pmol/l [5–52]).

A 2. csoportban nem igazolódott összefüggés a 0. napos CgA- és gasztrinértékek és a BMI, életkor, illetve a nem között. Kis dózisú PPI-kezelés során a CgA-szint fokozatos, lényegességi szintet meghaladó mértékű növekedését észleltük a kezelés során (p=0,0017). A gasztrinszint változása nem érte el a lényegességi szintet (2. táblázat).

Az átlagos dózisú PPI alcsoportban a szérumszint CgA gyors, lényegességi szintet meghaladó növekedését figyelhattuk meg az 5. naptól, a 10. és a 28. napos érték is a lényegességi szintet meghaladó mértékben növekedett a 0. naphoz viszonyítva (p<0,0001). A gasztrinszint növekedése is meghaladta a lényegességi szintet (p=0,0022) (3. táblázat). A CgA- és gasztrinszint változása független volt az alkalmazott PPI típusától (4., 5. táblázat).

A nagy dózisú alcsoportban is a CgA-szint gyors, minden vizsgált időpontban a lényegességi szintet meghaladó mértékű növekedését észleltük a 0. naphoz viszonyítva (p<0,0001). A gasztrinszint is az 5. naptól a lényegességi szintet meghaladó mértékben növekedett (p<0,0001), a legkifejezettebb különbség a 0. és 10., valamint a 0. és 28. nap között volt (p<0,001) (6. táblázat).

A CgA- és a gasztrinszint változása ebben a csoportban is független volt az alkalmazott PPI típusától.

2. táblázat. A szérumszint CgA- és gasztrinszintje kis dózisú PPI-kezelés során

	CgA (medián, szélsőértékek, ng/ml)	Gasztrin (medián, szélsőértékek, pmol/l)
0. nap	49,1 (11,4–98)	36,5(6,2–51)
5. nap	87,9* (20,8–300,8)	39,4 (16,6–67)
10. nap	117,8* (27,2–345,6)	41,7 (4,8–83,1)
28. nap	146** (25,6–237)	41,3 (20,7–80)
Kruskall–Wallis	p=0,0017	p=NS

*p<0,05 5. nap vs. 0. nap, 10. nap vs. 0. nap; **p<0,01 28. nap vs. 0. nap

3. táblázat. A szérumszint CgA- és gasztrinszintje átlagos dózisú PPI-kezelés során

	CgA (medián, szélsőértékek, ng/ml)	Gasztrin (medián, szélsőértékek, pmol/l)
0. nap	39,6 (18,7–95,1)	31,7 (8,3–54)
5. nap	88,9* (21,3–209,8)	47,4 (8,7–128,9)
10. nap	126,9** (38,3–429,2)	43*** (25,3–240,5)
28. nap	133** (22,6–430)	59,4**** (25,5–241)
Kruskall–Wallis	p<0,0001	p=0,0022

*p<0,01 5. nap vs. 0. nap; **p<0,001 10. nap vs. 0. nap, 28. nap vs. 0. nap;

p<0,05 10. nap vs. 0. nap; *p<0,01 28. nap vs. 0. nap

4. táblázat. A szérumban CgA-szintjének változása a különböző PPI-alcsoportokban (átlagos dózis)

	CgA (medián, szélsőértékek, ng/ml)			
	0. nap	5. nap	10. nap	28. nap
Lansoprazol 1×30 mg (n=5)	32 (18,7–53)	46,9 (21,3–103,4)	126,9 (59,8–200,3)	130,6 (22,6–134)
Pantoprazol 1×40 mg (n=5)	47 (32,3–76,5)	96,8 (36,4–164,2)	142,8 (38,3–240)	125 (40,2–250)
Rabeprazol 1×20 mg (n=5)	39,6 (27,2–44,6)	93,5 (63,2–128,1)	112,4 (71,2–191,5)	134 (90,3–167,7)
Esomeprazol 1×40 mg (n=6)	35,1 (20,9–95,1)	85,6 (48,7–209,8)	128 (51,6–429,2)	111,1 (50,2–430)
Kruskall–Wallis	p=NS	p=NS	p=NS	p=NS

5. táblázat. A szérumban gasztrinszintjének változása a különböző PPI-alcsoportokban (átlagos dózis)

	Gasztrin (medián, szélsőértékek, pmol/l)			
	0. nap	5. nap	10. nap	28. nap
Lansoprazol 1×30 mg (n=5)	43 (8,3–53)	50,7 (8,7–120,8)	51,5 (25,3–174,4)	65 (29,8–83,8)
Pantoprazol 1×40 mg (n=5)	28,3 (15,6–54)	55,7 (37,4–63,1)	55,6 (41,1–58,2)	61,9 (45–106)
Rabeprazol 1×20 mg (n=5)	33 (30,1–54)	41,3 (31,7–84,2)	42,6 (37,1–77,7)	62 (52,2–65)
Esomeprazol 1×40 mg (n=6)	21,7 (9,9–40,7)	37 (12,2–128,9)	37,6 (28,1–240,5)	33,2 (25,5–241)
Kruskall–Wallis	p=NS	p=NS	p=NS	p=NS

6. táblázat. A szérumban CgA- és gasztrinszintje nagy dózisú PPI-kezelés során

	CgA (medián, szélsőértékek, ng/ml)	Gasztrin (medián, szélsőértékek, pmol/l)
0. nap	41,4 (17,71–82,5)	29,2 (6,4–53)
5. nap	145* (25–413,8)	46,2** (25–165,2)
10. nap	210,6* (54,7–751,4)	53,6*** (20,7–367,9)
28. nap	243,7* (75,9–781)	63,9*** (30,5–341)
Kruskall–Wallis	p<0,0001	p<0,0001

*p<0,001 5. nap vs. 0. nap, 10. nap vs. 0. nap, 28. nap vs. 0. nap; **p<0,05 5. nap vs. 0. nap; ***p<0,001 10. nap vs. 0. nap, 28. nap vs. 0. nap

CgA- és gasztrinszint változása a PPI dózisének függvényében

A szérumban CgA- és gasztrinszintjét – a vizsgált időpontokban – az alkalmazott PPI dózisének függvényében is összehasonlítottuk. A 0. napos CgA-értékek között nem volt különbség. Az 5. és 10. napon azonban a nagy dózisú PPI csoport CgA-értéke mind az átlagos, mind a kis dózisú PPI csoporttal szem-

ben a lényegességi szintet meghaladó mértékben nagyobb volt, s a különbség a 28. napra még kifejezettebbé vált. A kis és átlagos dózisú PPI csoport között nem volt különbség a 28 napos kezelés során (7. táblázat).

Bár a gasztrinszint mindhárom csoportban növekedett, a különböző időpontokban végzett összehasonlítás során a különbség a 28. napra megközelítette, de nem érte el a lényegességi szintet.

A 3. csoportba negyvenkét, legalább fél évig átlagos dózisú PPI-vel folyamatosan kezelt GERD-beteg tartozott. A szérumban CgA- és gasztrinszintjének kifejezett növekedését figyelhattuk meg a kezelés során (CgA: 222,6 ng/ml [28,5–1568,6], gasztrin: 80,3 pmol/l [9,7–487,6]). Azokban a betegekben (n=11), akikben az endoszkópos vizsgálatot követően a PPI-kezelés leállítható volt (3/a alcsoport), átlagosan 5 (3–8) nappal a gyógyszerelhagyást követően ismét vérvétel történt („kihagyás után”). Mind a CgA-, mind a gasztrinszint a lényegességi szintet meghaladó mértékben csökkent a gyógyszer elhagyása után (CgA „kezelés során”: 215,6 ng/ml [28,5–1080], „kihagyás után”: 79,6 ng/ml [35,6–240]; p=0,0066; gasztrin „kezelés során”: 79,6 pmol/l [9,7–236,2], „kihagyás után”: 30,9 pmol/l [8,1–101]; p=0,047).

A vizsgálatban részt vevő összes beteg adatai alapján a lényegességi szintet meghaladó pozitív korre-

7. táblázat. A szérumban CgA-szintje a PPI-dózis függvényében (medián, szélsőértékek, ng/ml)

	Kis dózisú PPI (n=11)	Átlagos dózisú PPI (n=21)	Nagy dózisú PPI (n=22)	Kruskall–Wallis
0. nap	49,1 (11,4–98)	39,6 (18,7–95,1)	41,3 (17,7–82,5)	p=NS
5. nap	87,9 (20,8–300,8)	88,9 (21,3–209,89)	145*** (25,1–413,8)	p=0,0035
10. nap	117,8 (27,2–345,6)	126,9 (38,3–429,2)	210,6*** (54,7–751,4)	p=0,0056
28. nap	146 (25,6–237)	133 (22,6–430)	243,7***** (75,9–781)	p=0,0004

*p<0,05 nagy dózis vs. kis dózis; **p<0,01 nagy dózis vs. átlagos dózis; ***p<0,05 nagy dózis vs. kis dózis, nagy dózis vs. átlagos dózis; ****p<0,05 nagy dózis vs. kis dózis;

*****p<0,001 nagy dózis vs. átlagos dózis

láció igazolódott a gasztrin- és CgA-szintek között (r=0,6421, p<0,0001).

Megbeszélés

A gyomor savelválasztásának szabályozása összetett folyamat, amelyben számos hormonális, neurális tényező vesz részt. A gasztrin a gyomor neuroendokrin sejtjeire, az ECL-sejtekre hatva hisztaminfelszabadulást okoz, így a savelválasztásban a gasztrin–ECL-sejt tengely kiemelt jelentőségű. A kromogranin A a neuroendokrin sejtek ismert jelzője: figyelembe véve, hogy a hypergastrinaemia serkenti az ECL-sejtek működését és azok burjánzásához vezet, a CgA-szint következményes növekedése közvetve az ECL-sejttömeget utal.^{1,16,23}

A GERD kóreredete összetett: bár a motilitászavar az elsődleges, a gyógyszeres kezelés alapja a protonpumpa-gátló szerek alkalmazása; hatékonyságukat számos adat bizonyítja.^{2,6,7,15,17,19,21,30} A tartós savcsökkentő kezelés azonban hypo/anaciditáshoz vezethet és következményes hypergastrinaemia alakulhat ki. Egyes vizsgálatok igazolták, hogy nemcsak a gasztrin, hanem a CgA szintje is nő PPI-kezelés során.^{8,9,11,13,22,23,24,27} Bár a kórfolyamat pontosan nem tisztázott, a kerin-gésbe jutó növekedett CgA forrása az aktív, proliferáló ECL-sejtek lehetnek. *Sandulaneu és munkatársai*²⁴ 114 diszpepsziás beteget vizsgáltak, közülük 62 közép (6 hét – 1 év) vagy hosszú távú (1–8 év) PPI- vagy hisztamin-2-receptor-antagonista (H2RA)-kezelésben részesült. A szérumban mind a gasztrin-, mind a CgA-szint nagyobb volt a PPI-kezelésben részesülő betegekben összevetve a H2RA-kezelt és a kontrollcsoporttal. A PPI csoportban összefüggés volt a gasztrin- és CgA-szintek között. Mások hasonló CgA-növekedésről számoltak be rövidebb ideig tartó (2–3 hét), kis dózisú PPI-kezelés esetén.^{9,11}

Vizsgálatunkban a CgA- és gasztrinszint változásának dinamikáját tanulmányoztuk különböző dózisú PPI-kezelés során és a kezelés megszakítása után.

A *H. pylori* fertőzés a D-sejtek gátlása és a G-sejtek gyulladási mediátorok okozta serkentése révén a gasztrinszint növekedéséhez vezethet.⁵ *Waldum és*

mtsai vizsgálatában a *H. pylori* pozitív betegekben az éhomi és a tesztétel által serkentett gasztrinszint is nagyobb volt a *H. pylori* negatív betegekhez képest.²⁷ Más közlemények szerint a gasztrin mellett a CgA-szint is nagyobb *H. pylori* pozitív betegekben,^{23,24} ami a *H. pylori* okozta gyulladási válaszra, a különböző gyulladási mediátorok közvetítése révén az ECL-sejtek fokozott működésére, burjánzására utalhat. Vizsgálatunkban (1. csoport) azonban nem találtunk különbséget sem a gasztrin-, sem a CgA-szintekben a *H. pylori* pozitív és negatív betegek között. Felvethető, hogy a *H. pylori* pozitív betegekben a fertőzés viszonylag rövidebb ideje állt fent, s súlyosabb nyálkahártya-károsodás nem alakult ki, amely befolyásolhatta volna a gyomor neuroendokrin sejtjeinek működését.

A 2. csoportban, ahol a GERD súlyosságának megfelelő, különböző dózisú PPI-kezelést alkalmaztunk, a kis dózisú alcsoportban már az 5. naptól a lényegességi szintet meghaladó CgA-növekedést tapasztaltunk, amely még kifejezettebbé vált a 28. napon. A gasztrinszint növekedett a kezelés során, de a különbség nem haladta meg a lényegességi szintet.

Az átlagos dózisú alcsoportban a kis dózisú alcsoporthoz hasonlóan öt nap után növekedett a CgA-szint, a különbség a 10. és 28. napon még kifejezettebbé vált. A gasztrinszint növekedése a 10. napon meghaladta a lényegességi szintet.

A nagy dózisú alcsoportban mind a CgA-, mind a gasztrinszint öt nap után a lényegességi szintet meghaladó mértékben növekedett. Eredményeink összhangban állnak a közép- és hosszú távú PPI-kezeléssel kapcsolatos korábbi vizsgálatokkal,^{8,13,22,23,24,27} egyúttal elsőként igazoljuk, hogy a szérumban CgA-szintjének növekedése már 5 napos PPI-kezelést követően észlelhető, s ez közvetve a GERD-ben használt „PPI-teszt” hatékonyságára utalhat.

A vizsgálat során már néhány napos PPI-kezelést követően észlelt szérumban CgA-növekedés az ECL-sejtek aktivációjának (a fokozott működés) következménye lehet. A legtöbb vizsgáló hypergastrinaemia esetén az ECL-sejtek aktivációjával/fokozott sejtburjánzással magyarázza a CgA növekedését, bár ezzel ellentétes véleményt is közöltek.¹⁰ Egyik PPI-alcso-

porton belül, még a nagy dózísú alcsoportban sem volt a lényegességi szintet meghaladó különbség a 10. és 28. napos CgA-értékek között. A jelenség a korai ECL-sejt aktivációt követő „steady-state” állapot következménye lehet.

A PPI-kezelés dóziszfüggő hatását vizsgálva a nagy dózísú alcsoportban 5, 10 és 28 nappal a kezelés megkezdését követően nagyobb CgA-értékeket mértünk, mint a kis vagy átlagos dózísú alcsoportban, ugyanazon időpontban. A gasztrinszint növekedett, azonban az alcsoportok közötti különbség a 28. napra is csak megközelítette, de nem érte el a lényegességi szintet. A jelenség magyarázata az lehet, hogy vizsgálatunkban az éhomi gasztrinszintet mértük és nem a tesztétel fogyasztását követő 2 órás gasztrinszintet.²⁷

A szérumban CgA- és gasztrinszintjének korrelációs elemzése pozitív korrelációt mutatott, összhangban egyes korábbi vizsgálatok eredményeivel.^{22,23,24}

A 3. csoportban a CgA- és gasztrinszint kifejezett növekedését figyeltünk meg a legalább féléves PPI-kezelés után. 11 betegben átlagosan 5 nappal a PPI elhagyását követően mind a CgA-, mind a gasztrinszint a lényegességi szintet meghaladó mértékben csökkent. Eredményeink összecsengenek *Giusti és mtsai* vizsgálatával.⁹ A PPI-k világszerte elterjedtek, alkalmazásukat mindig számításba kell vennünk, amikor neuroendokrin tumor gyanúja miatt CgA-meghatározást végzünk. Eredményeink alapján néhány napos gyógyszerelhagyás elegendő lehet az álpozitív eredmény elkerüléséhez.

Eredményeink szerint a *H. pylori* fertőzés nem befolyásolta a szérumban CgA- és gasztrinszintjét. A szérumban CgA már 5 napos PPI-kezelést követően is nő, a különböző PPI-molekulák azonos mértékben növelik a szérumban CgA-szintjét. A hosszú távú PPI-kezelés mind a CgA-, mind a gasztrinszint növekedéséhez vezet. Ötnapos gyógyszerelhagyás után azonban az értékek a lényegességi szintet meghaladóan csökkennek.

Irodalom

1. Borch K, Stridsberg M, Burman P, Rehfeld JF: Basal chromogranin A and gastrin concentrations in circulation correlate to endocrine cell proliferation in type-A gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1997; **32**: 198-202.
2. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ: Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 1226-1232.
3. Cui G, Waldum HL: Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 493-496.
4. De Block CE, Colpin G, Thielemans K, Coopmans W, Bogers JJ, Pelckmans PA, Van Marck EA, Van Hoof V, Martin M, De Leeuw IH, Bouillon R, Van Gaal LF: Neuroendocrine tumor markers and enterochromaffin-like cell hyper/dysplasia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1387-1393.
5. Dockray G, Dimaline R, Varro A: Gastrin: old hormone, new functions. *Pflugers Arch* 2005; **449**: 344-355.
6. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P: Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **4**: CD003245.
7. El-Serag HB, Lau M: Temporal trends in new and recurrent oesophageal strictures in a Medicare population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **25**: 1223-1229.
8. Fossmark R, Jianu CS, Martinsen TC, Qvigstad G, Syversen U, Waldum HL: Serum gastrin and chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition. *Scand J Gastroenterol* 2008; **43**: 20-24.
9. Giusti M, Sidoti M, Augeri C, Rabitti C, Minuto F: Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur J Endocrinol* 2004; **150**: 299-303.
10. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J, Haber M: Chromogranin A in patients with acid hypersecretion and/or hypergastrinaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **26**: 869-878.
11. Houben P, Lundqvist G, Biemond I, Jonkers D, Stockbrugger R: Twenty-four hour intragastric pH, basal and meal stimulated serum gastrin, and plasma chromogranin A after short term acid inhibition. *Gastroenterology* 1997; **112**: A152.
12. Jensen RT: Involvement of cholecystokinin/gastrin-related peptides and their receptors in clinical gastrointestinal disorders. *Pharmacol Toxicol* 2002; **91**: 333-350.
13. Kim BW, Lee BI, Kim HK, Cho YS, Chae HS, Lee HK, Kim HJ, Han SW: Influence of long-term gastric acid suppression therapy on the expression of serum gastrin, chromogranin A, and ghrelin. *Korean J Gastroenterol* 2009; **53**: 84-89.
14. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB, Lamers CB, Nelis F, Snel P, Lückers A, Dekkers CP, Havu N, Meuwissen SG: Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994; **121**: 161-167.
15. Moayyedi P, Talley NJ: Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006 **24**; **367**: 2086-2100.
16. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, Quatrini M, Tarantino C, Vescarelli C, Massironi S, Conte D: Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol* 2005; **152**: 443-448.
17. Pregun I, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Pavlik G, Altorjay L, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z, Herszényi L: Gastroesophageal reflux disease: work-related disease? *Dig Dis* 2009; **27**: 38-44.
18. Pregun I, Gergics P, Dabasi G, Igaz P, Racz K, Tulassay Z: Serum chromogranin A reflects regression of metastatic carcinoid during prolonged octreotide treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; **21**: 476-477.
19. Pregun I, Hritz I, Tulassay Z, Herszényi L: Peptic esophageal stricture: medical treatment. *Dig Dis* 2009; **27**: 31-37.
20. Rao F, Keiser HR, O'Connor DT: Malignant pheochromocytoma: chromaffin granule transmitters and response to treatment. *Hypertension* 2000; **36**: 1045-1052.

21. **Reimer C, Bytzer P:** Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients – a cross sectional analysis of 901 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **30**: 725-732.
22. **Sagar M, Bertilsson L, Stridsberg M, Kjellin A, Márdh S, Seensalu R:** Omeprazole and CYP2C19 polymorphism: effects of long-term treatment on gastrin, pepsinogen I, and chromogranin A in patients with acid related disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; **14**: 1495-1502.
23. **Sanduleanu S, De Bruïne A, Stridsberg M, Jonkers D, Biemond I, Hameeteman W, Lundqvist G, Stockbrügger RW:** Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest* 2001; **31**: 802-811.
24. **Sanduleanu S, Stridsberg M, Jonkers D, Hameeteman W, Biemond I, Lundqvist G, Lamers C, Stockbrügger RW:** Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; **13**: 145-153.
25. **Sondenaa K, Sen J, Heinle F, Fjetland L, Gudlaugsson E, Syversen U:** Chromogranin A, a marker of the therapeutic success of resection of neuroendocrine liver metastases: preliminary report. *World J Surg* 2004; **28**: 890-895.
26. **Taupenot, Laurent, Harper, Kimberly L, O'Connor, Daniel T:** Mechanisms of disease: the chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 348: 1134-1149.
27. **Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK:** Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996; **39**: 649-653.
28. **Waldum HL, Fossmark R, Bakke I, Martinsen TC, Qvigstad G:** Hypergastrinemia in animals and man: causes and consequences. *Scand J Gastroenterol* 2004; **39**: 505-509. Review
29. **Waldum HL, Sandvik AK, Brenna E, Petersen H:** Gastrin-histamine sequence in the regulation of gastric acid secretion. *Gut* 1991; **32**: 698-701.
30. **Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S:** Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **21**: 1299-1312.

Levelezési cím: Dr. Pregon István
 Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: pregonistvan@yahoo.com

Thiogamma

alfa-liponsav tartalmú filmtabletta 30x, 60x



Gabagamma

gabapentin tartalmú kemény



Neuropathiák oki kezelése



...és a fájdalom csendesül

Már belgyógyászok is írhatják EÜ90%-os támogatással járóbeteg szakrendelésen és fekvőbeteg gyógyintézetben

A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve szerint neuropathia diabetica fennállása esetén az oki és a tüneti kezelés lehetőségei a j terapiás eredmény elérése érdekében egymással kombinálhatók.^{2,3}

¹ OEP, Artámogatási Főosztály: Az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegségecsoportok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre, Érvényesség kezdete: 2010.03.01
² Földesi Irén, Molnár Márk Péter A cukorbetegség kezelése a szakmai irányelvek és a finanszírozási szabályok tükrében. Diabetologia Hungarica 2009; XVII. évf. 4. * Kempler P, Jermendy Gy. Az alfa-liponsav helye a neuropathia diabetica Diabetologia Hungarica 2009; 17: 15-27. * Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve - A diabetes mellitus körisméze, a cukorbetegke kezelése és gondozása a felnőttkorban; Egészségügyi Közlöny 2006. év 5. szám 2. kötet.
Árak: Thiogamma oral 600 mg 30x: Br. fogy. ár: 4.908 Ft., EÜ 90% tám. összege: 4.417 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 491 Ft., Thiogamma oral 600 mg 60x: Br. fogy. ár: 9.283 Ft., EÜ 90% tám. összege: 8.355 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 459 Ft., Gabagamma 300mg 50x: Br. fogy. ár: 3.595 Ft., EÜ90%-os támogatás összege: 3.136 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 459 Ft., Gabagamma 300mg 100x: Br. fogy. ár: 7.338 Ft., EÜ90%-os támogatás összege: 6.273 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 452 Ft., Gabagamma 400mg 50x: Br. fogy. ár: 4.518 Ft., EÜ90%-os támogatás összege: 4.066 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 452 Ft., Gabagamma 400mg 100x: Br. fogy. ár: 9.052 Ft., EÜ90%-os támogatás összege: 8.147 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 905 Ft., Gabagamma 600mg 100x: Br. fogy. ár: 11.667 Ft., EÜ90%-os támogatás összege: 10.500 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 1.167 Ft. EÜ90%-os támogatás indikációs pontja: 2/b. Az árak havonta változnak. Az aktuális árak és a támogatással kapcsolatosan, kérjük látogasson el a www.oep.hu weboldalra! Dokumentum lezárásának időpontja: 2010.08.10.

WÖRWAG PHARMA KFT.
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 54.
Tel.: (1) 345-7350



Fax: (1) 345-7353
www.worwagpharma.hu
worwag@worwag.hu

CSÖKKENT CSONTSŰRŰSÉG MIKROSKÓPOS COLITISBEN

Lőrinczy Katalin, Dr. Miheller Pál, Dr. Lakatos Gábor, Dr. Müllner Katalin, Dr. Múzes Györgyi, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest
MTA – SE Molekuláris Medicina Kutató Csoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Egyes megfigyelések szerint a mikroszkópos colitis a gyulladós bélbetegségek csoportjába tartozik. A Crohn-betegséget gyakran kíséri csökkent csontsűrűség. A mikroszkópos colitisben szenvedő betegek csontanyagcseréjére vonatkozó adat nem található az irodalomban. A szerzők célja az volt, hogy a mikroszkópos colitisben szenvedők csontanyagcsere-jellemzőit vizsgálják és összehasonlítsák a gyulladós bélbetegségben szenvedők adataival. A vizsgálatba 14 mikroszkópos colitisben szenvedő beteget és kontrollként 28-28, korban, nemben illesztett, egészséges személyt és Crohn-beteget vontak be. A csontsűrűséget kettős röntgennyalábos abszorpciometriás módszerrel határozták meg. A denzitometriát a lumbális 2–4. csigolyán, a radiuson és a bal combnyakon végezték el. A szérumból a csontfelépítés és -lebontás jelzőit (oszteokalcin, béta-crosslaps) immunoassay módszerrel mérték. Csökkent csontdenzitást találtak mikroszkópos colitisben és Crohn-betegségben a combnyakon, valamint mikroszkópos colitisben a radiuson is a kontrollcsoporttal szemben. Mindkét betegcsoportban hasonló mértékben volt emelkedett a csontlebontást jelző béta-crosslaps koncentrációja. A mikroszkópos colitisben szenvedő betegekben a Crohn-betegekhez hasonló mértékű csökkent csontsűrűséget és csontanyagcsere-változásokat mértek. A vizsgálat igazolta, hogy a csökkent csontsűrűség a Crohn-betegségnek és a mikroszkópos colitisnek egyaránt sajátossága, ami felvetheti azt a gyanút, hogy a mikroszkópos colitis a gyulladós bélbetegségek tagja lenne.

Kulcsszavak: csont, mikroszkopikus colitis, Crohn-betegség, osteoporosis

Lőrinczy K, Miheller P, Lakatos G, Müllner K, Múzes Gy, Tulassay Zs: LOW BONE MASS IN MICROSCOPIC COLITIS – A NEW EXTRAINTestinal MANIFESTATION

SUMMARY: Certain observations show that microscopic colitis can be a member of the inflammatory bowel disease group. Osteoporosis is a common complication in Crohn's disease. There is no data regarding bone metabolism in microscopic colitis. The aim of the study was to evaluate the bone density and metabolism in patients with microscopic colitis. Fourteen patients were included in the study. Twenty eight healthy and 28 age and gender matched Crohn's disease patients were enrolled as controls. Bone mineral density was measured by dual x-ray absorptiometry above the lumbar spine, femoral neck and the radius. Serum bone formation and bone resorption markers (osteocalcin and beta-crosslaps, respectively) were determined by immunoassays. Decreased bone mineral density was detected above the femoral neck in microscopic colitis and Crohn's disease compared to healthy controls. Bone mineral density above the non-dominant radius was also decreased in microscopic colitis, but unchanged in Crohn's disease patients. Elevated mean beta-crosslaps concentration was measured in microscopic colitis and similarly in Crohn's disease compared to controls. Negative correlation was detected between the beta-crosslaps concentration and the femoral and radius t-scores in microscopic colitis. The authors concluded that low bone mass is frequent in microscopic colitis, and alterations of bone metabolism are similar than in Crohn's disease. This common clinical manifestation is novel and supports the need for the reclassification of microscopic colitis as a member of the inflammatory bowel disease group.

Key words: bone, microscopic colitis, Crohn's disease, osteoporosis

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 289–294.

A mikroszkópos colitis (MC) jellegzetesen krónikus, vízszerű, nem véres hasmenést okozó betegség, amit hasi fájdalom, kényelmetlenségérzés és testsúlycsökkenés kísérhet. Többnyire a középkorú vagy annál idősebb nőket érinti. Lefolyására jellemző, hogy a tünetmentes időszakokat visszaesések tagolják, ilyenkor a jellegzetesen vízszerű hasmenés okoz panaszt, amely szélsőséges esetben akár fehérjevesztő enteropathiához is vezethet. A széklet enyhébb esetek-

ben nem nyákos, nem véres, nem kíséri hasi fájdalom vagy láz. Sem a klasszikus gyulladós laboratóriumi paraméterek (CRP, süllyedés), sem a radiológiai vizsgálatok eredményei nem kórjelzők. A vastagbéltükrözés során a nyálkahártya az esetek döntő többségében ép viszonyokat igazol. A kórisme a klinikai tünetek alapján felvetődő gyanú, a makroszkóposan normális nyálkahártyából vett biopszia szövettani vizsgálattal állítható fel.

A betegséget először 1976-ban²⁵ és 1989-ben²³ írták le. Két entitást különítettek el: a lymphocytás (LC) és a kollagén (CC) colitist. LC-ben az intraepithelialis lymphocyták száma megnövekedett ($\geq 20/100$ epithelsejt), a plazmasejtek beszűrnek a lamina propriát és az epithelsejtek is károsodnak.⁴⁴ CC-ben ehhez társul a subepithelialis kollagénréteg megvastagodása, ami a normális 3 μm -hez képest több mint 10 μm .^{9,20,36}

Svédországi³³ és amerikai³⁵ felmérések szerint gyakorisága az elmúlt években növekedett, és megegyezik a klasszikus gyulladós bélbetegségek (IBD) gyakoriságával (3–6/100000). Ennek ellenére a klinikai gyakorlatban ezekre a betegségekre ritkán gondolunk, és ritkán ismerjük fel. A legtöbb ilyen beteget korábban hosszú ideig irritábilis bélbetegségben szenvedőnek tartották.

Az MC kórtani háttere még nem tisztázott, de a klasszikus IBD-hez hasonlóan genetikai, környezeti tényezők egyaránt befolyásolják.^{19,41} Genetikai hátterét kutatva a humán leukocyaantigén (HLA) bizonyos típusaival és a tumornekrózis faktor-alfa (TNF α) egyes polimorfizmusaival találtak összefüggést.²² Valószínűleg szerepet játszik a betegség kialakulásában a bélfal megnövekedett átteresztőképessége miatt a lamina propriába jutó antigénekre adott egyéni válasz is. Autoimmun kóreredetre az MC-hez gyakran társuló autoimmun kórképek utalnak, mint diabetes mellitus, pajzsmirigybetegség, coeliakia vagy rheumatoid arthritis. A gyulladás hátterében feltételezik az epesavak és a nitrogén-monoxid szerepét, emellett a környezeti tényezők közül kiemelhetők bizonyos gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) és különböző fertőző ágensek.

A tünetek sokszor önmaguktól is javulhatnak, ha kezelés szükséges, akkor a betegek általában jól reagálnak. Mivel az irodalomban kevés bizonyítékokon alapuló adat áll rendelkezésre, MC kezelése főként tapasztalati, kifejezett tünetek esetén elsőként választandó szerként a budesonidot ajánlják.⁸

Néhány esetben igazolták, hogy a klasszikus IBD valamely formája MC-ből alakult ki.^{3,18,31} A betegek rokonainak 12%-a valamilyen emésztőrendszeri betegségben (IBD, coeliakia) vagy MC-ben szenved.³² Más adatok szerint hosszabb ideje fennálló MC-ben szenvedő betegekben granulomatózus gyulladás alakulhat ki.³⁷ IBD-betegek szövettani mintáiban is az MC-ben tapasztaltakhoz hasonló eltéréseket írták le.¹⁴ Annak ellenére, hogy ezt a kapcsolatot teljes bizonyossággal nem sikerült igazolni,²⁰ figyelembe véve az MC klinikai megjelenését és az epidemiológiai, valamint a kórtani sajátosságait, joggal merül fel a kérdés, hogy az MC az IBD enyhe, megelőző formája lehet.

A csökkent csontsűrűség (BMD) az IBD gyakori szövödménye. Gyakorisága egyes tanulmányok szerint eléri a 30–70%-ot.^{11,40} Crohn-betegekben (CD) a csigolya törésének 1,6-szor, a combnyak törésének 1,7-szer nagyobb az esélye az átlagnépességhez képest.⁴² A csont ásványianyag-tartalmának változása CD-ben

kifejezettebb, mint colitis ulcerosában (CU).⁴ Ennek oka a betegség eredetéhez hasonlóan többtényezős. Egészséges egyénekben a testtömeg, az életmód, a nemi érés, az étkezési szokások és az öröklött tulajdonságok jelentősen meghatározzák a csúcs-csonttömeg kialakulását. IBD-ben számos olyan tényező vezethet osteoporosishoz, amely az átlagos népesség számára nem tartoznak a veszélyeztető tényezők közé. Crohn-betegekben az esetenként tartós, néha nagy dózist elérő szteroidkezelés, a vékonybél-eltávolítás és a betegség fennállásának hosszabb ideje szintén hozzájárul a BMD csökkenéséhez.² Bizonyos adatok arra utalnak, hogy ez a csökkenés a bélbetegséget fenntartó kórtani folyamatokkal is összefüggésben áll, és nem csak a felszívódási zavar vagy a kezelés szövödménye.^{29,30}

Crohn-betegekben a fokozott csontlebontás következtében a szérumszintű osteocalcin szintje megemelkedik.¹⁶ Az osteoblastok által termelt fontos marker, a csontépítést jelző oszteokalcin (OC), amelynek nagyobb része beépül a csontmátrixba, és a beépülő frakcióval arányos mennyiség kimutatható a szérumban is. Az OC valószínűleg a Ca megkötésében játszik szerepet,²⁴ aktivitásához gamma-karboxiláció szükséges (ún. csont-Gla-protein – BGP). A csontok fehérjéjének mintegy 90%-a I. típusú kollagén, lebomlási termékei a vizeletből (N-telopeptid) és a szérumból (béta-CrossLaps- bCL) is kimutathatók, a csontreszorpció aktuális mértékét jellemzik.

Az irodalomban nem található az MC-ben szenvedő betegek csontanyagcseréjére vonatkozó adat. Munkánk célja az volt, hogy egy esetleges közös klinikai megjelenést, az osteoporosist igazolva MC-betegekben tovább erősítsük azt a hipotézist, miszerint az MC az IBD-csoport tagja.

Betegek és módszerek

Vizsgálatunkba 14 MC-beteget (12 nő és 2 férfi, átlagéletkor: $49,8 \pm 13,1$) vontunk be. Ezen betegek közül tíznél LC-t, négyénél CC-t állapítottunk meg. A szövettani kórismét a nemzetközi irányelveknek megfelelően állítottuk fel (LC: $\text{IEL} \geq 10/100$ epithelialis sejtenként; CC: subepithelialis kollagénréteg $\geq 10 \mu\text{m}$ széles).

A betegek a vizsgálat előtt 6 hétig tünetmentesek voltak. Remisszióban lévőnek azokat tekintettük, akik naponta kevesebb mint kettő székletet ürítettek gyógyszeres kezelés nélkül. A tünetmentes állapotot korábban budesonidkezeléssel érték el, szisztémás szteroidkezelésben egyik beteg sem részesült. A biopsziás mintákból és a szérumból coeliakia kizárására is végeztünk vizsgálatokat.

Kontrollként 28-28, korban, nemből egyeztetett, egészséges személyt és CD-beteget vontunk be. A bevont Crohn-betegek remisszióban voltak, amelynek feltétele a Crohn-betegség aktivitási indexének (CDAI) 150-nél alacsonyabb pontszáma volt.⁶ Egyik betegben sem volt szűkület vagy penetráció igazolható.¹³

Feljegyeztük a főbb demográfiai jellemzőket, az alapbetegség klinikai adatait (a betegség elhelyezkedését és időtartamát, a műtétek számát és a használt gyógyszereket), a betegek menopauzális státusát és a testtömegindexüket (BMI). A csontsűrűséget kettős

röntgennyalábos abszorpciometriás (DEXA) módszerrel határoztuk meg. A denzitometriát a lumbális 2-4. csigolyán és a bal combnyakon, illetve a nem domináns radius alsó harmadoló pontján végeztük el. A mérésekhez a Hologic QDR 4500C denzitometriás készüléket használtuk (Hologic, Waltham, MA, USA). A mérések értékeléséhez a készülék gyártója által biztosított saját szoftver 9.3D verzióját alkalmaztuk. A combnyak denzitásának meghatározásakor referenciaadatbázisként a NHANES III-t alkalmaztuk. A z-score-t szintén a gyártó által biztosított referenciagörbék segítségével számoltuk ki. Értékét az egészséges kontrollokhoz nemre és életkorra átszámított eltérés standard deviációjának (SD) többszöröseként adtuk meg. A t-score értékét az egészséges kontrollokhoz viszonyítva, nemre átszámított SD-értékekben adtuk meg. Osteopeniásnak tartottuk a -1 és -2,5 közé eső t-score-ral rendelkező és osteoporosisosnak a -2,5-nél kisebb t-score-ú betegeket, függetlenül attól, hogy az értéket a gerinc vagy a combnyak mérések kaptuk. A minőségbiztosítást az antropometriás gerincfantomon naponta elvégzett mérés szolgáltatta. A gerincfantomon végzett mérések eltéréseinek koeficiense 4 éves mérési idő alatt laboratóriumunkban 0,35% volt.

A kalcium (Ca)-anyagcsere egyéb kóros eltéréseinek kizárására minden betegben és kontroll személyben meghatároztuk a szérumban a Ca (norm.: 2,25-2,61 mmol/l) és a parathormon (norm.:

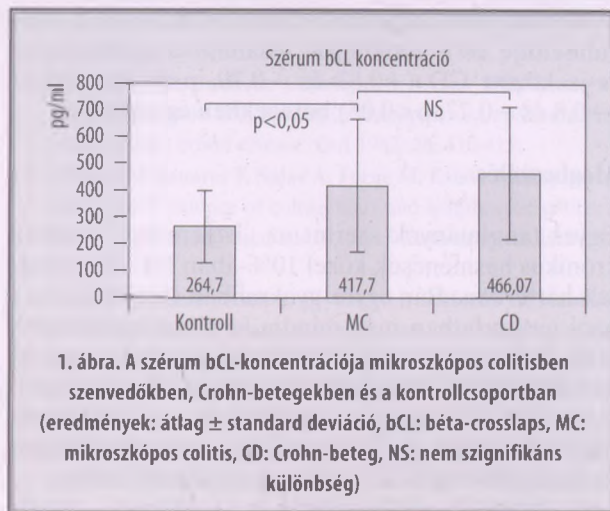
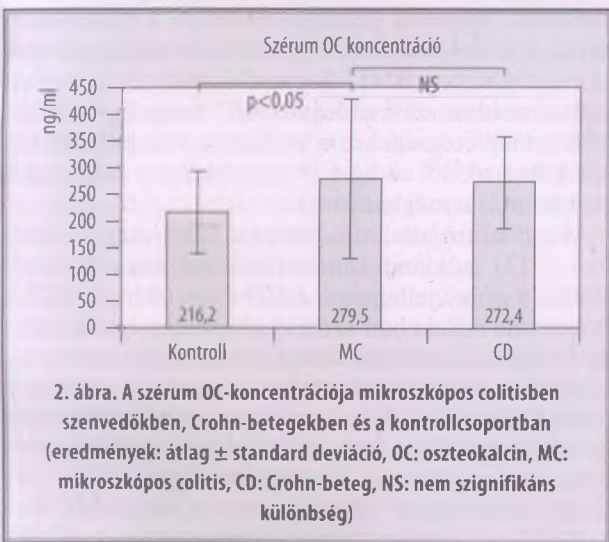
10-65 pg/ml) szintjét. Az egyes csoportok BMI-jében a jelentőségi szintet meghaladó eltérést nem találtunk, az MC, CD és egészséges kontrollok BMI-értéke 23,14±12,34 vs. 22,82±8,76, ill. 24,45±14,34 kg/m² volt.

A szérum OC- és bCL-koncentrációját immunoassay módszerrel mértük (Elecsys N-MID Osteocalcin és Elecsys b-CrossLaps, Roche). Az OC immunoassay 49 aminosavat tartalmazó molekula, amelynek stabil fragmentuma 43 aminosavat tartalmaz (N-MID fragmentum). Az immunoassay monoklonális antitesteket alkalmaz a stabil N-MID és az N-terminális fragmentumon elhelyezkedő epitópok ellen. A kitek leírása szerint a szérum bCL referenciaértéke 0-320 pg/ml. Az OC referenciaértéke nem- és korfüggő, a felső határérték nőknél premenopauzában 31,2, posztmenopauzában 41,3, férfiakban pedig 26,3 ng/ml.

A statisztikai számításokat az az SPSS 15.0 formájával végeztük, egy- és kétmintás t-próbát alkalmaztunk és Pearson-féle korrelációs számításokat végeztünk. Az eredményeket átlag±SD formában adtuk meg.

Eredmények

A 14 MC-beteg közül egy esetében állapítottunk meg osteoporosist (a femuron és a gerincen is) és 7 eset-



1. táblázat. Csontsűrűség (BMD) mikroszkópos colitisben (MC), Crohn-betegekben (CD) és egészséges kontrollokban

	MC	Szignifikancia (MC vs. CD)	CD	Kontroll
Combnyak BMD (g/cm ²)	0,852±0,165**	n.sz.	0,807±0,136**	1,056±0,126
Csigolya BMD (g/cm ²)	0,928±0,156	p<0,05	0,847±0,112	0,949±0,112
Radius BMD (g/cm ²)	0,565±0,093*	n.sz.	0,672±0,056*	0,667±0,072
Combnyak t-score	-0,638±1,437	n.sz.	-0,607±1,09	-0,211±1,053
Csigolya t-score	-1,203±1,42	n.sz.	-1,390±1,124	-1,328±1,041
Radius t-score	-1,37±1,135*	n.sz.	-1,090±1,236*	-0,882±1,106

n.sz.: nem szignifikáns

* p<0,05 és ** p<0,01 kontrollhoz viszonyítva

ben osteopeniát (7 betegben a lumbális gerincen, 5 esetben a femuron is). Az összesített adatokat az 1. táblázat tartalmazza. A szérumban Ca- és a parathormon-koncentrációja mind a három betegcsoportban kivétel nélkül a normális tartományban volt.

MC- és CD-betegekben a combnyakon és a radiuson kisebb csontdenzitás volt mérhető a kontrollcsoporttal szemben, de a két betegcsoport között nem volt a lényegességi szintet meghaladó különbség. Ezzel ellentétben az MC-csoportban a csigolyákon a CD-betegeknél nagyobb értékeket mértünk ($0,928 \pm 0,156$ vs. $0,847 \pm 0,112$, $p < 0,05$). A combnyakon és a radiuson mért t-score szintén csökkent volt az egészségesekhez képest, itt azonban az MC-betegek értékei voltak a CD-betegeknél kisebbek.

Összehasonlítottuk az egyes csontjelzők szérumszintjét is. Mindkét betegcsoportban hasonló mértékben volt emelkedett a csontlebontást jelző bCL koncentrációja (1. ábra), kifejezettebb növekedést láttunk a CD-csoportban ($417,7 \pm 250,4$ ng/ml vs. $466,1 \pm 249,9$ ng/ml). Az OC-szint lényegességi szintet meghaladó emelkedése ellenére sem a CD-, sem az MC-betegekben nem haladta meg a normális a lényegességi szintet meghaladó (=szignifikáns) értéket (2. ábra).

Negatív korreláció volt tapasztalható a bCL szérumszintje és a combnyak, valamint a radius t-score-ja között CD ($-0,83$ és $-0,79$, $p < 0,05$) és MC ($-0,8$ és $-0,77$, $p < 0,05$) betegekben egyaránt.

Megbeszélés

Egyes tanulmányok szerint az „ismeretlen” eredetű krónikus hasmenések közel 10%-ában MC áll a tünetek háttérben. Bár egyre gyakrabban ismerjük fel, a napi gyakorlatban még mindig kevésszer gondolunk arra, hogy az ép nyálkahártyából biopsziát vegyünk, és szövettanilag igazoljuk a betegséget. A mikroszkópos colitis két típusa az emelkedett intraepithelialis lymphocytaszám (LC) és a kiszélesedett subepithelialis kollagénréteg (CC) segítségével különíthető el.

A betegség kialakulásának kockázata ötször nagyobb 65 évnél idősebb egyéneknél, az átlagos életkor a kórisme idején 68 év.⁴⁵ Észak-Amerikában a betegség igen gyakori, 2001-ben az előfordulási gyakoriság elérte a 103/100000-t.³⁵ Bár koránt sem áll rendelkezésre olyan sok adat, mint a klasszikus IBD-ben, az észak-dél irányú csökkenése mindkét betegcsoportban megfigyelhető. Az általunk vizsgált betegcsoportban több LC fordult elő, hasonlóan a spanyol, kanadai és amerikai¹² népességhez. Ezzel ellentétben Izlandon a CC gyakoribb.²⁵ Ennek egyik oka lehet az eltérő osztályozás és vizsgálati módszerek.

A mikroszkópos colitis szövettani meghatározása nem egységes az irodalomban. *Saurin és munkatársai* hosszabb ideje fennálló MC-ben szenvedő betegekben granulomatózus gyulladást találtak.³⁷ Ugyanakkor mások IBD-betegek szövettani metszetében

is MC-hez hasonló eltéréseket írtak le,¹⁴ ezekben az esetekben azonban a makroszkópos kép sem volt teljesen negatív.

Az MC-hez számos egyéb tünet mellett társulhat coeliakia,^{15,34} fehérjevesztő enteropathia³⁸ és lymphocytás gastritis¹⁰ is.

A jelenleg ismert bélen kívüli megnyilvánulása a nem erozív, oligoartikuláris arthritis és a thyreoiditis.²¹ Autoimmun eredetét támasztják alá a HLA bizonyos típusaival és a TNF α bizonyos polimorfizmusaival talált gyakoribb kapcsoltság.^{22,26}

A csökkent csontsűrűséget az IBD gyakori szövődmenyeként az elmúlt évtized óta soroljuk a bélen kívüli megjelenési formái közé. Főleg a CD-t érinti, gyakorisága egyes tanulmányok szerint eléri a 30–70%-ot. Gyulladásos bélbetegségben a szolubilis faktorok közül a csontok meszesedéséhez elengedhetetlen D-vitaminnak és a gyulladásos citokineknek van a legnagyobb jelentősége. Mindkét molekulacsoport a nukleáris faktor kappa B-n (NF- κ B) keresztül fejt ki szöveti hatásait. Az IBD-ben tapasztalható osteopenia kórtana különbözik az időskori és a menopauza után kialakuló csonttrihullástól. A fő kockázati tényezők közül kiemelendő a felszívódási zavar, a szteroidkezelés, a Ca-anyagcsere megváltozása és az alacsony BMI.⁵ A csontfelépítés és -lebontás zavara számos emésztőrendszeri betegség kísérője. Míg a májbetegségekre a csökkent osteoblastműködés jellemző,^{17,39} addig CD-ben inkább a felgyorsult csontbontás a meghatározó.²⁷

Vizsgálatunkban MC-betegek több mint a felében (7/13) csökkent csontsűrűség volt tapasztalható. Hasonló arány jellemezte a CD-csoportot is (13/28). A kórisme érdekében krónikus hasmenésben szenvedő betegekből az endoszkópia során a terminális ileumból, a colon ascendensből és a sigmából szövettani mintát kell venni, és a kórszövettantól konkrét kérdést feltenni. Azon betegeken, akikben MC igazolódott, a denzitometriás vizsgálat is indokolt lehet.

Az irodalomban nincs arra adat, hogy MC-ben a BMD csökkenése a trabekuláris vagy a kortikális csontállományt érinti-e jelentősebb mértékben. Az általunk vizsgált betegcsoportban a CD-hez hasonlóan a dominánsan kortikális állományt tartalmazó csontokon tapasztaltunk fokozottabb eltérést. A legtöbb irodalmi adat szerint IBD-s betegekben is a combnyakon gyakoribb a kis csontdenzitás.⁷ A főként trabekuláris csontállományt tartalmazó csigolyákon és a jelentős részben kortikális csontból álló combnyakon tapasztalt eltérő denzitásértékek kialakulására jelenleg nincsen kielégítő magyarázat. Néhány tényező, mint a nemi hormonok⁴⁶ és jelfogók⁴³ is más-más hatást gyakorolnak a trabekuláris és kortikális állományra. A kortikális állomány kifejezettebb csökkenése tapasztalható hyperthyreosis és hyperparathyreosis esetén is.

A gyorsult csontlebontás csökkent BMD-t okoz CD-ben. Emellett a szérumban a csontmarkerek

szintje is megemelkedik az egészséges népességhez képest.²⁸ Mind a szérum-OC, mind a szérum-bCL jól jellemzi a gyulladásos bélbetegségben szenvedők csontanyagcseréjét. Vizsgálatunkban a formációs (OC) és a reszorpciós marker (bCL) szérumkoncentrációja – hasonlóan a CD-ben tapasztalhatóakhoz – emelkedett volt MC-betegekben. A csont-turnover tehát gyorsult az egészséges népességhez viszonyítva, az élettani helyzetben biztosított kapcsoltság megszűnik, és szétkapcsoltság alakul ki, ahol a csontbontás gyorsabb a csontépítésnél. A két paraméter MC-ben és CD-ben eltérő mértékben változott: a bCL-koncentráció kifejezettebb növekedését láttuk a CD-csoportban. Az OC szérumszintje hasonló mértékben emelkedett mindkét csoportban, de egyikben sem lépte túl a referenciatartományt. Mindebből arra következtettünk, hogy az MC csontvesztés szempontjából középuton helyezkedik el a CD-hez képest. Negatív korreláció volt tapasztalható a bCL szérumszintje és a combnyak, valamint a radius t-score-ja között CD- és MC-betegekben egyaránt, bizonyítva a kapcsolatot a csontanyagcsere-metabolitok és a csontsűrűség között.

Következtetés

MC-betegekben CD-betegekhez hasonló mértékű csökkent csontsűrűséget tapasztaltunk. Az eltérések a normális népességhez képest a főként kortikális csontállományt tartalmazó combnyakon és a radiuson voltak láthatók. A csontok remodelingjét itt is a kapcsoltság helyett a szétkapcsoltság jellemzi.

Figyelembe véve a klinikai megjelenést, az együttes előfordulást, szövettani és a hasonló vonásokat mutató epidemiológiai sajátosságokat továbbá a vizsgálatunk eredményét, amely szerint a csökkent csontsűrűség az MC és a CD közös kórtanú, emésztőrendszeren kívüli szövődménye, erősödik az a feltevés, hogy az MC az IBD-család tagja lenne.

Vizsgálatunk eredményei arra hívják fel a figyelmet, hogy „ismeretlen” eredetű krónikus hasmenések esetében negatív endoszkópos kép ellenére is szövettani vizsgálatot kell végeznünk, mert a tünetek hátterében MC is állhat. Az alapbetegség és az annak szövődményeként kialakuló osteopenia korai felismerése a hatékony megelőzés és kezelés lehetőségével járhat.

Irodalom

1. Agnarsdottir M, Gunnlaugsson O, Orvar KB, Cariglia N, Birgisson S, Bjornsson S, Thorgeirsson T, Jonasson JG: Collagenous and lymphocytic colitis in Iceland. *Dig Dis Sci* 2002; **47**: 1122-1128.
2. Andreassen H, Hylander E, Rix M: Gender, age, and body weight are the major predictive factors for bone mineral density in Crohn's disease: a case-control cross-sectional study of 113 patients. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 824-828.
3. Aqel B, Bishop M, Krishna M, Cangemi J: Collagenous colitis evolving into ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2003; **48**: 2323-2327.
4. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G: Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000; **247**: 63-70.
5. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS: AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; **124**: 795-841.
6. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr: Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; **70**: 439-444.
7. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C: Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; **40**: 228-233.
8. Chande N, McDonald JW, Macdonald JK: Interventions for treating lymphocytic colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006096.
9. Chatelain D, Mokrani N, Flejou JF: Microscopic colitis: collagenous colitis and lymphocytic colitis. *Ann Pathol* 2007; **27**: 448-458.
10. Christ AD, Meier R, Bauerfeind P, Wegmann W, Gyr K: Simultaneous occurrence of lymphocytic gastritis and lymphocytic colitis with transition to collagenous colitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; **123**: 1487-1490.
11. Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, Reid EM, Rhodes J: Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; **28**: 410-415.
12. Fernandez-Banares F, Salas A, Forne M, Esteve M, Espinos J, Viver JM: Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 418-423.
13. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ: A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; **6**: 8-15.
14. Geboes K: Lymphocytic, collagenous and other microscopic colitides: pathology and the relationship with idiopathic inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; **32**: 689-694.
15. Gillett HR, Freeman HJ: Prevalence of celiac disease in collagenous and lymphocytic colitis. *Can J Gastroenterol* 2000; **14**: 919-921.
16. Gilman J, Shanahan F, Cashman KD: Altered levels of biochemical indices of bone turnover and bone-related vitamins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **23**: 1007-1016.
17. Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE: Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl* 2006; **12**: 1390-1402.
18. Janczewska I, Stal P, Sandstedt B: Transformation of microscopic colitis to inflammatory bowel disease. *Lakartidningen* 2007; **104**: 1597-1598.
19. Jarnerot G, Hertervig E, Granno C, Thorhallsson E, Eriksson S, Tysk C: Familial occurrence of microscopic colitis: a report on five families. *Scand J Gastroenterol* 2001; **36**: 959-9562.

20. Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, Rios DA, Mao YQ, Zuch RH, Kanter MH, Wirio S, Contreas CN: Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol* 2009; **15**: 3122-3127.
21. Kingsmore SE, Kingsmore DB, Hall BD, Wilson JA, Gottfried MR, Allen NB: Cooccurrence of collagenous colitis with seronegative spondyloarthritis: report of a case and literature review. *J Rheumatol* 1993; **20**: 2153-2157.
22. Koskela RM, Karttunen TJ, Niemela SE, Lehtola JK, Ilonen J, Karttunen RA: Human leucocyte antigen and TNFalpha polymorphism association in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; **20**: 276-282.
23. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM: Lymphocytic ("microscopic") colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989; **20**: 18-28.
24. Lian JB, Gundberg CM: Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical applications. *Clin Orthop Relat Res* 1988; **226**: 267-291.
25. Lindstrom CG: 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea – a new entity? *Pathol Eur* 1976; **11**: 87-89.
26. Madisch A, Hellmig S, Schreiber S, Bethke B, Stolte M, Michlke S: NOD2/CARD15 gene polymorphisms are not associated with collagenous colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007; **22**: 425-428.
27. Miheller P, Muzes G, Racz K, Blazovits A, Lakatos P, Herszenyi L, Tulassay Z: Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13**: 1379-1384.
28. Miheller P, Toth M, Molnar E, Zagoni T, Racz K, Tulassay Z: Serum bone marker measurements in bone metabolism disorders associated with inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil* 2001; **142**: 1557-1560.
29. Miheller P, Muzes G, Zagoni T, Toth M, Racz K, Tulassay Z: Infliximab therapy improves the bone metabolism in fistulizing Crohn's disease. *Dig Dis* 2006; **24**: 201-206.
30. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Ludwiczek O, Gabriel M, Obrist P, Wolf AM, Tilg H: The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut* 2005; **54**: 479-487.
31. O'Beirne JP, Ireland A: Progression of collagenous colitis to Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17**: 573-575.
32. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C: Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; **53**: 536-541.
33. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C: Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004; **53**: 346-350.
34. O'Mahony S, Nawroz IM, Ferguson A: Coeliac disease and collagenous colitis. *Postgrad Med J* 1990; **66**: 238-241.
35. Pardi DS: Microscopic colitis: an update. *Inflamm Bowel Dis* 2004; **10**: 860-870.
36. Sapp H, Ithamukkala S, Brien TP, Ayata G, Shaz B, Dorfman DM, Wang HH, Antonioli DA, Farraye FA, Odze RD: The terminal ileum is affected in patients with lymphocytic or collagenous colitis. *Am J Surg Pathol* 2002; **26**: 1484-1492.
37. Saurine TJ, Brewer JM, Eckstein RP: Microscopic colitis with granulomatous inflammation. *Histopathology* 2004; **45**: 82-86.
38. Stark ME, Batts KP, Alexander GL: Protein-losing enteropathy with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; **87**: 780-783.
39. Stellan AJ, Webb A, Compston J, Williams R: Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1987; **7**: 137-142.
40. Szathmari M, Pronai L, Tulassay Z: Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998; **93**: 848-849.
41. van Tilburg AJ, Lam HG, Seldenrijk CA, Stel HV, Blok P, Dekker W: Familial occurrence of collagenous colitis. A report of two families. *J Clin Gastroenterol* 1990; **12**: 279-285.
42. van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK: Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003; **125**: 1591-1597.
43. Vico L, Vanacker JM: Sex hormones and their receptors in bone homeostasis: insights from genetically modified mouse models. *Osteoporos Int* 2010; **21**: 365-372. Epub 2009.
44. Warren BF, Edwards CM, Travis SP: 'Microscopic colitis': classification and terminology. *Histopathology* 2002; **40**: 374-376.
45. Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, Urbanski SJ, Dupre M, Panaccione R: Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; **6**: 35-40.
46. Windahl SH, Vidal O, Andersson G, Gustafsson JA, Ohlsson C: Increased cortical bone mineral content but unchanged trabecular bone mineral density in female ERbeta(-/-) mice. *J Clin Invest* 1999; **104**: 895-901.

Levelezési cím: Lőrinczy Katalin
 Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: lorinczykata@freemail.hu

NYELŐCSŐ-NECROSIS SÚLYOS TÜDŐBETEGSÉGBEN – KÉT ESET ISMERTETÉSE

Dr. Lakatos Gábor, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest
MTA – SE, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az akut nyelőcső-necrosis (*acute esophageal necrosis, AEN*) – fekete nyelőcsőként is ismert – ritka betegség, amelynek halálozási aránya jelentős. A nyelőcső nyálkahártyájának fekete elszíneződése sérülékeny haemorrhagiás területekkel keverten figyelhető meg a felső endoszkópia során. Az AEN kiváltó oka ismeretlen, valószínűleg több tényező együttesen vezet a betegség kialakulásához. Feltételezik, hogy a mikrokeringés zavara és a csökkent véráramlás kulcsszerepet játszik a patogenezisben. A súlyos tüdőbetegség által okozott oxigénhiány és a csökkent véráramlás fekete nyelőcső kialakulására hajlamosítanak. Közleményünkben két krónikus tüdőbetegségben szenvedő beteg esetét ismertetjük. A felső endoszkópia mindkét esetben súlyos, necrosisnak megfelelő elváltozásokat igazolt a nyelőcsőben. Az immunszuppresszió és a hypoxia együttesen vezethettek a nyelőcső károsodásához. A kezelés a szájon át történő táplálás felfüggesztését, parenterális folyadékpótlást és táplálást, intravénás PPI alkalmazását jelentette. Az ellenőrző endoszkópia mindkét esetben javulást jelzett. Szövődményt (szűkület, átfürödés) nem láttunk.

Kulcsszavak: fekete nyelőcső, nyelőcső-necrosis, tüdőbetegség, COPD

Lakatos G, Tulassay Zs: ESOPHAGEAL NECROSIS ASSOCIATED WITH SEVERE PULMONARY DISEASE – REPORT OF TWO CASES

SUMMARY: *Acute esophageal necrosis (AEN) – also known as black esophagus – is a rare disorder associated with high mortality. Black discoloration of the esophageal mucosa and friable hemorrhagic areas can be observed during upper endoscopy. The underlying mechanism leading to black esophagus is unknown and probably multifactorial. Ischemia is the most commonly associated etiologic factor. Microcirculation failure and low hemodynamic flow are supposed to play key role in the pathophysiological process. Hypoxemia and hypoperfusion caused by severe lung disease is thought to be a significant risk factor of developing black esophagus. We present two cases with the history of chronic lung disease presenting with severe esophageal disorder, showing typical signs of esophageal necrosis during upper endoscopy. Immunocompromised state and hypoxia may have been the main factors leading to esophageal injury. Both patients were treated conservatively using intravenous hydration, oral intake restriction, parenteral nutrition and intravenous PPIs. Repeat endoscopies showed signifiical improvement. No complication could be detected.*

Key words: black esophagus, esophageal necrosis, pulmonary disease, COPD

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 295–298.

A nyelőcső és a felső légutak anatómiai és élettani szempontból egyaránt szoros kapcsolatban állnak egymással. A gastrooesophagealis refluxbetegség (GORB) kiemelt szerepet játszik számos légúti rendellenesség kialakulásában, a legtöbb adat asthmával, krónikus köhögéssel, tüdőgyulladással és obstruktív alvási apnoéval összefüggésben áll rendelkezésre.⁷ Kevésbé ismert a GORB gyakorisága légúti betegségben szenvedőkben. A rendelkezésre álló adatok alapján a felnőtt asthmások mintegy 30–90%-ának vannak visszatérő refluxos tünetei.³ Néhány tanulmányban kimutatták, hogy krónikus obstruktív légúti betegségben (COPD) nagyobb a GORD kialakulásának esélye.^{2,8,11} Az emésztőszervi tünetek általánosan

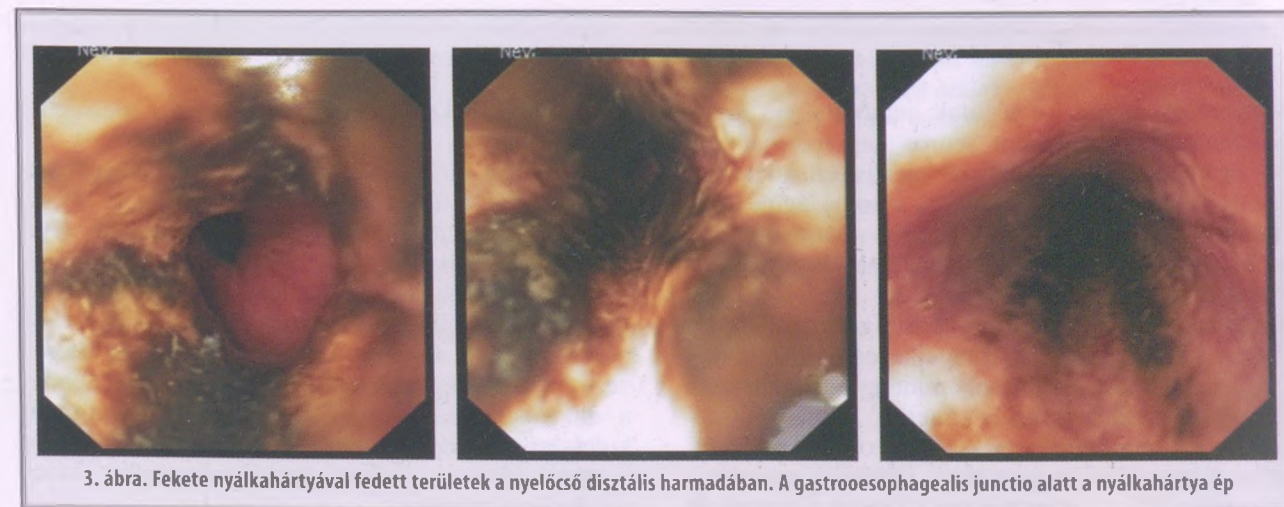
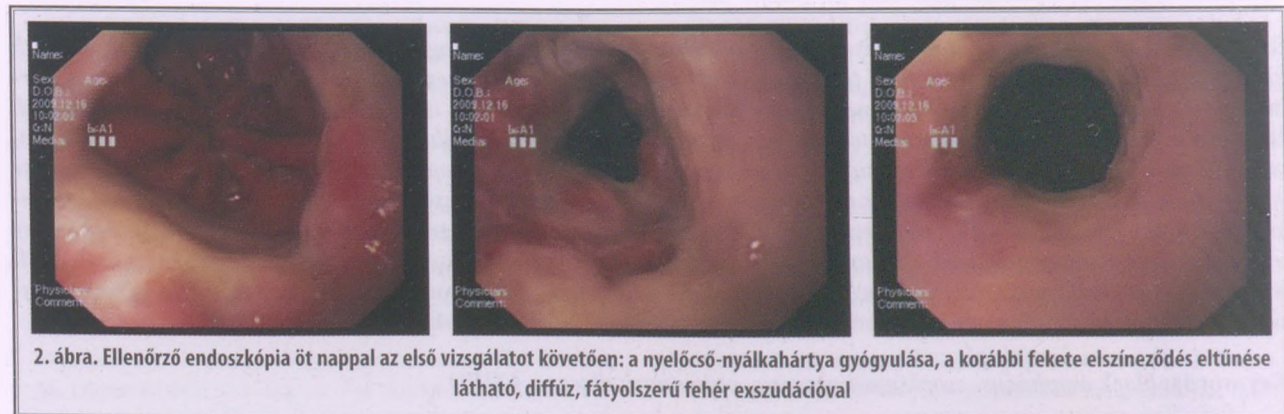
gyakoribbak COPD esetén az átlagos népességhez viszonyítva.⁹

Az akut nyelőcső-necrosis (*acute esophageal necrosis, AEN*) – fekete nyelőcsőként is ismert – ritka betegség, amelynek halálozási aránya jelentős. A nyelőcső nyálkahártyájának fekete elszíneződése sérülékeny haemorrhagiás területekkel keverten figyelhető meg a felső endoszkópia során. Az AEN kiváltó oka ismeretlen, valószínűleg több tényező együttesen vezet a betegség kialakulásához. Feltételezik, hogy a mikrokeringés zavara és a csökkent véráramlás kulcsszerepet játszik a patogenezisben.⁴ Az elváltozás leggyakrabban a nyelőcső disztális harmadát érinti, amely kevésbé érezett.¹

Immunszupprimált állapot és súlyos társbetegségek esetén nagyobb az AEN kialakulásának esélye.¹⁰ A súlyos tüdőbetegség által okozott oxigénhiány és a csökkent véráramlás (COPD, tüdődaganat stb.) fekete nyelőcső kialakulására hajlamosítanak. A betegség további kockázati tényezői az időskor, a férfi nem,

a szív-érrendszeri betegség, a gyomorkimeneti szűkület, a cukorbetegség, a veseelégtelenség együttes fennállása, az alkoholabúzus, a malnutritio és a fokozott trombózishajlam.

Közleményünkben két krónikus tüdőbetegségben szenvedő beteg esetét ismertetjük. A felső endoszkó-



pia mindkét esetben súlyos, necrosisnak megfelelő elváltozásokat igazolt a nyelőcsőben.

1. eset

A 62 éves nő felvételére nehézlégzés és hasi fájdalom miatt került sor. A felvételt megelőző egy hétben a beteg enni, inni alig tudott, testsúlya néhány kilogrammal csökkent. A beteg kórtörténetében 5 éve ismert tüdőfibrosis, magasvérnyomás-betegség szerepelt. Ott-honában a következő gyógyszeres kezelést alkalmazta: theophyllin, salbutamol, fenoterol/ipratropium bromid, enalapril, amlodipin, metoprolol és clopidogrel (ez utóbbi javallata ismeretlen volt).

Felvételkor a beteg vérnyomása 100/60 Hgmm, szívfrekvenciája 100/perc volt. A laboratóriumi vizsgálatok emelkedett fehérvérsejtszámot (28,1 G/l) és CRP-értéket (166,7 mg/l) igazoltak. A súlyos dyspnoe miatt parenterális szteroidkezelést alkalmaztak (80 mg/nap metilprednizolon), ezt követően légzőszervi tünetei mérséklődtek.

A két nappal felvételét követően elvégzett felső panendoszkópia során a középső harmadtól disztális irányban a nyelőcső-nyálkahártyán apró foltokban fekete elszíneződés volt látható, fehéres exsudációval. Az elváltozás a gastrooesophagealis junctionál éles határral végződött (1. ábra). A vizsgálat ezenkívül többszörös nyálkahártya-eróziókat igazolt a gyomorban, valamint hiatus herniát. Szövetteni mintavétel nem történt, mivel a beteg nehezen tűrte a vizsgálatot.

A vizsgálatot követően a szteroidkezelést felfüggesztettük, parenterális folyadékpótlást, antibiotikus és protonpumpagátló kezelést (2×40 mg/nap pantoprazol) indítottunk. A szájon történő táplálás helyett parenterális tápszert alkalmaztunk. Hat nappal a beteg felvételét követően a fehérvérsejtszám normálissá vált. A hetedik ápolási napon kontroll endoszkópiát végeztünk, amelynek során egyértelmű javulást láttunk a nyelőcsőben (2. ábra).

2. eset

A 71 éves, krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő férfit dyspnoe, köhögés, köpetürítés miatt szállították osztályunkra. A beteg tüdőbetegsége miatt évek óta tartós oxigén alkalmazását igényelte. Gyógyszeres kezelése orális szteroidot tartalmazott (napi 16 mg metilprednizolon). Felvételkor hypotenziót (90/60 Hgmm) és tachycardiát (110/min) láttunk az elesett általános állapotú betegnél.

Néhány órával felvételét követően haematemesis lépett fel. A sürgősséggel elvégzett endoszkópia során a nyelőcső nyálkahártya-

ján nyúlványszerűen elhelyezkedő fekete területek voltak láthatók. Az eltérés a nyelőcső disztális harmadában helyezkedett el, a Z-vonalnál éles határral végződött (3. ábra).

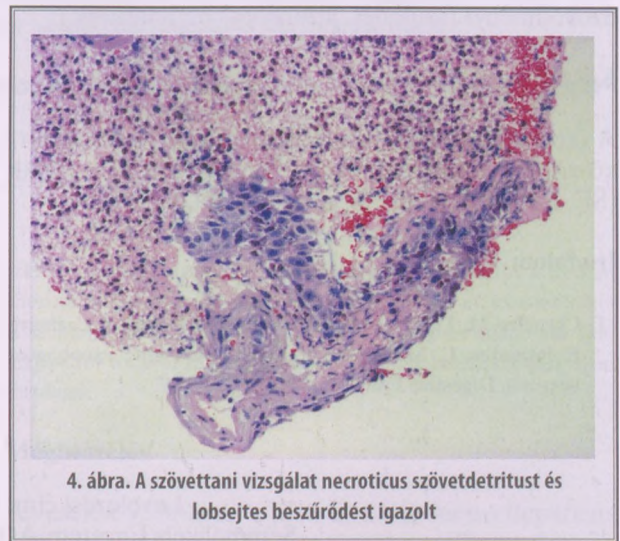
A beteget az első esettel megegyezően (hidrálás, PPI-kezelés, antibiotikum adása, perorális carentia) kezeltük. A felvételt követően 5 nappal elvégzett kontrollvizsgálat a nyálkahártya gyógyulását igazolta. Szövetteni vizsgálat történt, amely a mucosa kifelélyesedését igazolta heves lobsejtes beszűrtséggel, necroticus szövetdetritussal (4. ábra). A kezelés tizenhetedik napján megismételt endoszkópia során a nyálkahártya csaknem teljes gyógyulását láttuk (5. ábra).

Megbeszélés

A nyelőcső heveny necrosis ritka betegség, incidenciája boncolásos vizsgálatokban 0–0,2%, klinikai tanulmányokban 0,01–0,2.

Az elváltozás közvetlen kiváltó oka ismeretlen, valószínűleg több tényező együttes hatásának eredményeként lép fel necrosis. A véráramlás csökkenése következtében a nyelőcső falának ischaemiás károsodása alakul ki.

A betegek többségénél felső emésztőszervi vérzés a vezető tünet. A kórisme a jellegzetes endoszkó-



pos kép alapján állítható fel. A szövettani vizsgálat a mucosa, súlyosabb esetben a submucosa sejtszövetének elhalását, ritkán a muscularis propriáig terjedő necrosist jelez, ami átfűródáshoz vezethet.

A betegség lehetséges mellékhatásai szűkület, átfűródás. A halálozási arány mintegy 30%.⁶ A kezelés elsősorban támogató jellegű, a megfelelő mértékű folyadékpótlás és a gyomorsavtermelés csökkentése kulcsfontosságú.

A bemutatott két eset mindegyikében a nyelőcső-necrosis súlyos tüdőbetegséggel összefüggésben lépett fel. Az első beteg 2 napig intravénás kortikoszteroidot kapott, a második hónapok óta alkalmazott orális készítményt. Az immunszuppresszió és a hypoxia együttesen vezethettek a nyelőcső károsodásához. Mindkét betegnél a betegségre jellemző tünetek jelentkeztek, az elsőnél evési-ivási képtelenség, a másodiknál haematemesis. A felső endoszkópia a nyelőcső-nyálkahártya feketés elszíneződését igazolta mindkettőjükben. A második esetben elvégzett szövettani vizsgálat necroticus detritust és nyálkahártyafekélyt jelzett. A kezelés a szájon át történő táplálás felfüggesztését, parenterális folyadékpótlást és táplálást, intravénás PPI alkalmazását jelentette. Az ellenőrző endoszkópia mindkét esetben javulást mutatott. Szövődmény (szűkület, átfűródás) nem láttunk.

Köszönetnyilvánítás

A szövettani kép rendelkezésünkre bocsátásáért köszönetet mondunk Nagy Péter professzor úrnak (SE, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet).

Irodalom

1. Carneiro M, Lescano M, Romanello L, Módena J, Carneiro F, Ramalho L, Martinelli A, França A: Acute esophageal necrosis. *Digestive Endoscopy* 2005; **17**: 89-92.

2. Casanova C, Baudet JS, del Valle Velasco M, Martin JM, Aguirre-Jaime A, de Torres JP, Celli BR: Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2004; **23**: 841-845.
3. Compte L, Garrigues V, Perpina M, Ponce J: Prevalence of gastroesophageal reflux in asthma. *J Asthma* 2000; **37**: 175-182.
4. Grudell ABM, Mueller TR, Viggiano TR: Black esophagus: report of six cases and review of the literature, 1963-2003. *Dis Esophagus* 2006; **19**: 105-110.
5. Gurvits GE, Shapsis A, Lau N, Gualtieri N, Robilotti JG: Acute esophageal necrosis: a rare syndrome *J Gastroenterol* 2007; **42**: 29-38.
6. Katsinelos P, Pilpilidis I, Dimiropoulos S, Paroutoglou G, Kamperis E, Tsolkas P, Kapelidis P, Limenopoulos B, Papagiannis A, Pitarokilis M, Trakateli C: Black esophagus induced by severe vomiting in a healthy young man. *Surg Endosc* 2003; **17**: 521.
7. Malfertheiner P, Hallerböck B: Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *J Clin Pract* 2005; **59**: 346-355.
8. Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW: Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest* 2001; **119**: 1043-1048.
9. Niklasson A, Strid H, Simrén M, Engström CP, Björnsson E: Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; **20**: 335-341.
10. Obermeyer R, Kasirajan K, Erzurum V, Chung D: Necrotizing esophagitis presenting as a black esophagus. *Surg Endosc* 1998; **12**: 1430-1433.
11. Phulpoto MA, Qayyum S, Rizvi N, Khuhawar SM: Proportion of gastroesophageal reflux symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pak Med Assoc* 2005; **55**: 276-279.

Levelezési cím: Dr. Lakatos Gábor
Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: lakagab@freemail.hu

AZ EXTRAHEPATICUS EPEUTAK RITKA ANATÓMIAI VARIÁCIÓJA

Dr. Péter Zoltán,⁽¹⁾ Dr. Tulassay Zsolt^{1(1,2)}

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

(2) MTA – SE, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az extrahepaticus epeutak anatómiai variációinak ismerete nagy jelentőségű laparoszkópos cholecystectomy, májresekcio és élő donoros májátültetés esetén. A szerzők az extrahepaticus epeutak endoszkópos retrográd kolangiográfia során felismert ritka, háromszoros anatómiai variációját ismertetik: (1) mélyen elhelyezkedő hepaticus villa, (2) a ductus hepaticusok körüli spirális lefutású cystikus vezeték, (3) ami a jobb oldali hepaticus vezetékbe szájadzik.

Kulcsszavak: epeutak, ductus cysticus, ductus hepaticus, anatómiai variáns, endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia

Péter Z, Tulassay Zs: TRIPLE ANATOMIC VARIATION OF THE EXTRAHEPATIC BILE DUCTS

SUMMARY: Anatomic variations of the extrahepatic bile ducts are important in the case of laparoscopic cholecystectomy, liver resection and living donor transplantation. The authors present a rare case of triple variation of the extrahepatic bile ducts found at endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a low bile duct bifurcation, a cystic duct arising from the right hepatic duct and the cystic duct having a spiral course around the hepatic ducts.

Key words: bile ducts, cystic duct, hepatic duct, anatomic variation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 299–300.

A laparoszkópos cholecystectomiák során a nyílt cholecystectomiához képest kétszer olyan gyakori epeúti sérülések, valamint az egyes, epeutakat is érintő, összetett műtétek – mint májresekcio, élő donoros májátültetés – számának növekedése felújították az epeutak anatómiai variációi iránti érdeklődést. Közleményünkben az extrahepaticus epeutakat érintő hármas anatómiai variáció ritka esetét ismertetjük.

Esetismertetés

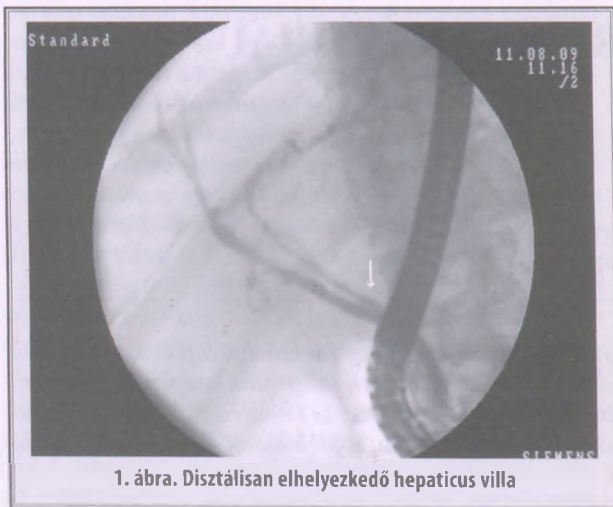
Nyolcvanegy éves férfi betegünk kórelőzményében hypertonia, ischaemiás szívbetegség, pitvari fibrilláció és prostata-hypertrophia szerepelt. Icterus és emelkedett májenzimek (szérumbilirubin 173,5 $\mu\text{mol/l}$, GOT 129 U/l, GPT, 174 U/l, AP 94 U/l) miatt végzett hasi ultrahangvizsgálata felvetette epeúti tágulat lehetőségét. A kanyargós ductus cysticus miatt a choledochus és a ductus hepaticus communis nem volt jól vizsgálható. Az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP) során a szokottnál jóval disztálisabban lévő hepaticus villát (1. ábra) és a jobb oldali ductus hepaticusba szájadzó, a két ductus hepaticus körül spirálisan kanyargó ductus cysticust találtunk (2. és 3. ábra). Epeúti elzáródásra, epeúti kövességre utaló eltérést nem észleltünk, így a klinikumra is tekintettel (hasi fájdalom, illetve hőemelkedés és láz hiánya) endo-

szkópos sphincterotomiát nem végeztünk. Vizsgálatát követően icterusa néhány nap alatt spontán megszűnt és májenzimértékei is számottevően csökkentek. Korára és általános állapotára való tekintettel további diagnosztikus és terápiás beavatkozások nem történtek.

Megbeszélés

Az esetek 95%-ában a jobb és a bal ductus hepaticus a májon kívül egyesül, közvetlenül a májkapu alatt, az esetek 5%-ában a máj állományában egyesülnek. A ductus hepaticusok hossza 5–25 mm között változik. A ductus cysticus általában egyenesen a ductus hepaticus communisba szájadzik, de a beszájadás helye a jobb oldali ductus hepaticustól egészen a Vater-ampulláig bárhol lehet. A ductus cysticus lefutása néha spirálisan kanyargós (4. ábra).²

Egyes epeúti anatómiai variánsok növelik az epeutak műtéti sérülésének az esélyét, ilyen a jobb oldali ductus hepaticus szokatlan helyű beszájadása a közös epevezetékbe vagy epehólyag-vezetékbe, a ductus cysticus choledochusba való beszájadásának disztális elhelyezkedése, a ductus hepaticusok és a ductus cysticus párhuzamos lefutása, a ductus cysticus spirális lefutása és a ductus hepaticus communis medi-



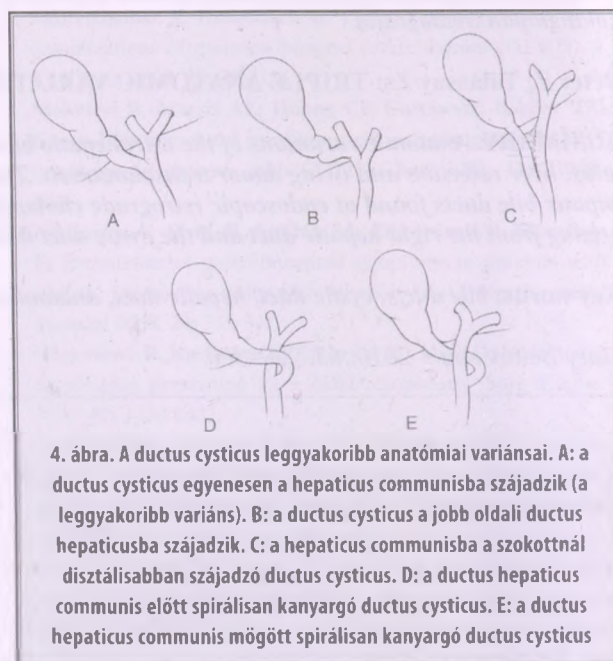
1. ábra. Disztálisan elhelyezkedő hepaticus villa



2. ábra. A jobb oldali ductus hepaticusba szájadzó ductus cysticus



3. ábra. A ductus hepaticusok körül spirálisan kanyargó ductus cysticus



4. ábra. A ductus cysticus leggyakoribb anatómiai variánsai. A: a ductus cysticus egyenesen a hepaticus communisba szájadzik (a leggyakoribb variáns). B: a ductus cysticus a jobb oldali ductus hepaticusba szájadzik. C: a hepaticus communisba a szokottnál disztálisabban szájadzó ductus cysticus. D: a ductus hepaticus communis előtt spirálisan kanyargó ductus cysticus. E: a ductus hepaticus communis mögött spirálisan kanyargó ductus cysticus

ális felszínén való beszájadás, valamint a rövid ductus cysticus.

Betegünkben az extahepaticus epeutak hármas anatómiai variációját észleltük: disztálisan lévő hepaticus villát, a ductus hepaticusok körül spirálisan lefutó és a jobb oldali ductus hepaticusba szájadzó ductus cysticust. Irodalmi adatok szerint ERCP kapcsán a ductus cysticus és a hepaticus villa csak az esetek 60–63%-ában, illetve 76%-ában ábrázolódik megfelelő módon.^{1,3} Esetünket az epeutak ritka, összetett anatómiai variációjára való tekintettel tartottuk ismertetésre méltónak. ERCP során törekednünk kell a ductus cysticus és a hepaticus villa jó ábrázolására, mert ezen múlhat a későbbi műtét szempontjából fontos anatómiai variánsok felismerése.

Irodalom

1. Shaw MJ, Dorsher PJ, Vennes JA: Cystic duct anatomy: an endoscopic perspective. *Am J Gastroenterol* 1993; **88**: 2102-2106.
2. Simeone DM: Gallbladder and biliary tract. In: Yamada T (ed.): *Textbook of gastroenterology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003; 2166-2177.
3. Taourel P, Bret PM, Reinhold C, Barkun AN, Atri M: Anatomic variants of the biliary tree: diagnosis with MR cholangiography. *Radiology* 1996; **199**: 521-527.

Levelezési cím: Dr. Péter Zoltán
SE, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest Szentkirályi u. 46.
E-mail: aug8zol@yahoo.com

COLON-ADENOCARCINOMA RITKA INTRAOCULARIS METASTASISA

Dr. Tóth Jenő,⁽¹⁾ Dr. Matyikó Flóra,⁽¹⁾ Dr. Máj Csilla⁽²⁾

Fejér Megyei Szent György Kórház, Székesfehérvár

(1) Szemészeti Osztály

(2) Patológiai Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: az emésztőrendszeri tumorok esetében a korai metastasis hívhatja fel a figyelmet a primer tumor keresésének szükségességére. A gyomor-bélrendszeri tumorok metastasisa a szemben nagyon ritka. Az intraocularis tumorok a ritkán előforduló tumorok közé tartoznak, a metastatikus daganatok előfordulása ennél is jóval ritkább. Gyakoriság szempontjából az intraocularis metastasisok a hátsó pólus (macula lutea környéke) mentén – keringési okok, hematogén szórás – fordulnak elő leggyakrabban. A chorioidális előforduláshoz képest az elülső uvealis traktus (iris, corpus ciliare) érintettsége még ritkább. A terápiarezisztens, recidiváló iridocyclitis, az ehhez társuló másodlagos glaucoma és fájdalommal társult vakság mellett negatív B-scan ultrahanglelet ellenére is gondolni kell a tumor lehetőségére. Az emlő- és a bronchusdaganatok esetében többnyire a primer tumor kerül elsőként észlelésre, de több év múltán is adhatnak a szembe is áttétet. A vese- és az emésztőrendszeri tumorok korán adhatnak metastasist, így intraocularis manifesztáció kapcsán az alapbetegségre a szemészeti tünetek deríthetnek fényt elsőként. Az ismertetésre kerülő 78 éves férfinél egyik szemén a recidiváló, progrediáló uveitis, másodlagos glaucoma és amaurosis vetette fel az intraocularis tumor gyanúját. A tervezett enukleációt a bélrendszer heveny vérzése okozta súlyos anaemia késleltette. A vérzés hátterében adenocarcinomának bizonyuló colontumort találtak. Az eltávolított fájdalmas szem szövettani vizsgálata az adenocarcinoma bulbaris metastasisát igazolta. A DNS-össztartalom meghatározása mind a vastagbél-tumorból, mind az eltávolított szem uvealis metastasisából megtörtént. A DNS-index mindkettőből teljesen megegyezett, 7,33 volt.

Kulcsszavak: colon-adenocarcinoma, intraocularis metastasis, iridocyclitis, szekunder glaucoma

Tóth J, Matyikó F, Máj Cs: RARE INTRAOCULAR METASTASIS OF COLON ADENOCARCINOMA

SUMMARY: In case of gastrointestinal tumors, early metastases may draw the attention to the need of seeking a primary tumour. Metastasis of the gastrointestinal tract tumors are very rare in the eyes. In medicine, intraocular tumours belong to rarely occurring tumours, and the incidence of metastatic tumours is even scarcer. In terms of frequency, intraocular metastases occur around the posterior pole (in the area of the macula lutea) most often – due to blood circulation and haematogenic spread. The anterior uveal tract (iris, ciliary body) is even more infrequently affected as compared to choroidal occurrence. In the case of therapy-resistant, recidivating iridocyclitis and the associated secondary glaucoma and blindness accompanied by pain one should take into consideration the possibility of a tumour even in spite of a negative B-scan ultrasonography report. As regards breast and bronchial tumours, most frequently the primary tumor is detected first but these may create metastases also in the eye even after several years. Renal and gastrointestinal tumors may metastasize at an early stage, thus the primary disease may be first revealed by ophthalmologic symptoms in connection with intraocular manifestation. In this case, a recidivating, progressing uveitis, secondary glaucoma and amaurosis in one eye of a 78-year old male patient raised the suspicion of intraocular tumour. The scheduled enucleation was delayed due to severe anaemia caused by the intestinal tract's acute bleeding. A colon tumor, which proved to be an adenocarcinoma, was found to be in the background of the haemorrhage. The histology test of the enucleated painful eye proved the metastasis of bulbar adenocarcinoma. Total DNA content tests were done on both the colon tumour and the uveal metastasis of the enucleated eye. The DNA index was identically 7.33 in both samples.

Key words: colon adenocarcinoma, intraocular metastasis, iridocyclitis, secondary glaucoma

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 301–305.

Primer colon-adenocarcinomás beteg esetét közöljük, akiben ritka uvealis metastasist találtunk. Az uvea érintettsége metastatikus tumor tekintetében

nagyon ritka. Shields és Shields háromszáz metastatikus tumoros esetet dolgozott fel,¹⁶ ahol a metastasis gyakoriságának tekintetében a gyomor-bélrendszer-

ből származó uvealis áttétek a negyedik helyet foglalták el, követve a mell-, a tüdő- és a vesemetastasisokat, illetőleg azokat az eseteket, ahol nem találták meg a primer tumor helyét.^{16,17} A szemben a metastasisok leggyakrabban a hátsó pólus környékén fordulnak elő. A szemtükrü tünetük jellegzetesek: a tumor körül leopárdbőr-rajzolatú foltok láthatók, amelyeket a daganatproliferáció és a pigmenthám károsodása okoz.¹⁰ Elsőként *Woog és mtsai* írták le, hogy az irist és a sugártestet beszűrő áttétek gyakran gyulladást okoznak.²¹ A szakirodalomban nagyon ritka lokalizációban előforduló colontumor-metastasisokat találtunk, mint sinus maxillaris,¹ kisagy,⁴ gerincvelő,¹¹ alsó fogíny,¹³ pajzsmirigy,²⁰ here.¹⁵

Esetismertetés

A 78 éves beteg 1999-ben a jobb szem látásromlása és gyulladása miatt jelentkezett ambulanciánkon. Kórelőzményéből jobb szemén 10 éve történt intracapsularis szürkehályog-műtét, elülső csarnoki műlencse implantáció (ACL), bal szemén 9 éve extracapsularis szürkehályog-műtét és hátsó csarnoki műlencse (PCL) beültetése ismert. Észleléskor a panaszos jobb szem visusa ACL mellett 0,01, a bal szemén PCL és korrekció mellett 1,0. A szemnyomás az első észleléskor a normális tartományban volt mindkét oldalon.

Réslámpás vizsgálattal a panaszos jobb szem injekció nélküli, békés volt, az endothelen számtalan friss fehér precipitátum, a közepesnél mélyebb csarnok és a centrális, jó helyzetű ACL az iris síkja előtt volt látható. Az iris rajzolata megtartott volt, felül bazális colobomával.

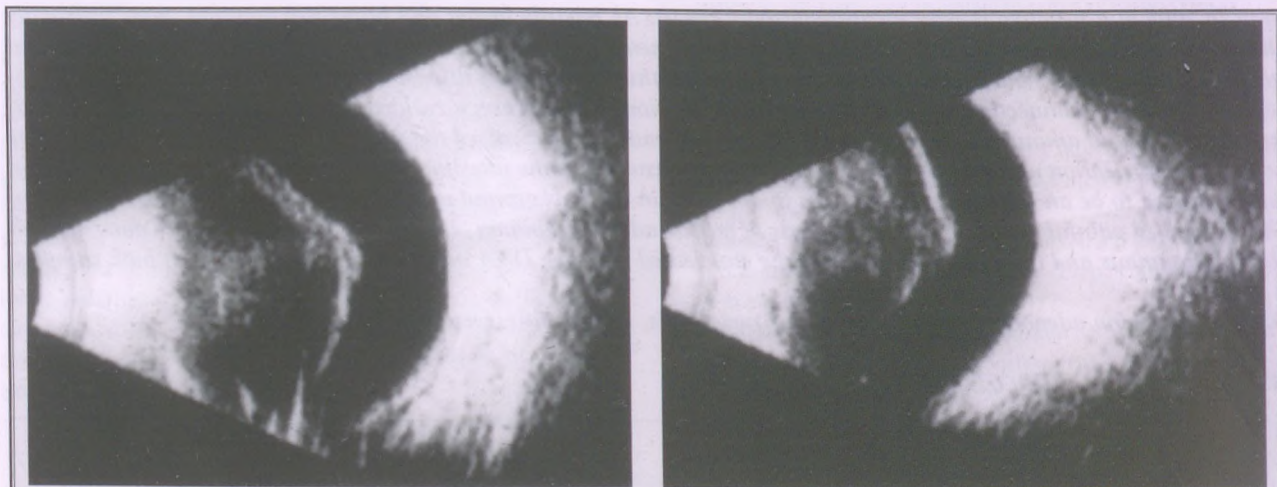
A pupilla közepesen tág, centrális volt, fényre renyhén reagált. Az üvegtesti tömeges mozgó homályok miatt a szemfenék nem volt megítélhető. Gonioszkópiával körben közepesnél tágabb, nyitott pigmentált zugot találtunk. A Lange-teszt negatív volt. A szemészeti ultrahangvizsgálattal (B-scan) (1. ábra) tömeges, mobilis üvegtesti homályokat, a hátsó üvegtesti határhártya leválását észleltük körben fekvő retina mellett, aminek alapján intraocularis

térfoglaló folyamatot igazolni nem tudtunk. A beteg bal szemén teljesen békés, lege artis extracapsularis, kerek pupillás hályogműtét utáni kép hátsó csarnoki műlencsével, tiszta törökzegekkel és szklerotikus, fekvő retina képével volt észlelhető. A fentiek alapján a jobb arthipakiás szem panuveitist feltételeztük.

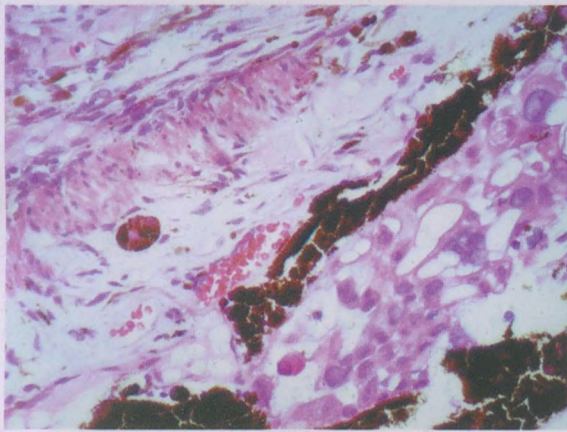
Az endogén uveitis okát nem sikerült kezdetben kideríteni, a klinikai kép alapján a jobb szembe háromszor Humapent, ötször Tobradex csepp és este Tobradex kenőcs kezelést alkalmaztunk. A klinikai kép átmenetileg javult. A folyamatos követés és kezelés ellenére másodlagos glaucoma alakult ki okklúziós membránnal, amely konzervatív kezeléssel befolyásolhatatlan volt, a jobb szem amauroticussá vált, a későbbiekben elviselhetetlen fájdalommal. A beteg a megajánlott enukleációt elfogadta, ezt kivitelezni azonban a beteg súlyos haematochezia okozta anaemiája miatt nem lehetett. A belgyógyászati kivizsgálás a colon flexura hepatica tumorát igazolta, melyet sürgős sebészeti ellátás követett. Jobb oldali hemicolectomia történt cholecystectomiával kombinálva. A szövettani eredménye adenocarcinoma coli volt. A sebészeti ellátást követően a beteg általános állapota gyorsan rendeződött, így a fájdalmas, amauroticus, másodlagos glaucomás jobb szem enukleációját elvégezhetjük. A szövettani lelet meglepetésünkre a colon-adenocarcinoma bulbaris metastasisát igazolta.

Részletes szövettani leírás

A sugártest állományában, helyenként a sclera belső felszíni rostjait is infiltráló, a retina belső felszínén is megjelenő daganatszövet látható. A daganat a vizsgált síkban a nervus opticusig terjed hátrafele a bulbusban. A tumorsejtek magjai változatos nagyságúak, bizarr alakúak, a citoplazma bő, eosinophil, benne több-kevesebb perjódsav-Schiff (PAS)-pozitív anyag mutatható ki. Citokeratin és karcinoembrionális antigén (CEA) immunhisztokémiai vizsgálattal a tumorsejtek pozitív eredményt adtak. A vastagbél tumorhoz hasonlóan a szemben látható daganatsejtek is alfa-1-fötóprotein-pozitivitást mutattak. A szemben látható daganat nagy valószínűséggel a vastagbél-tu-

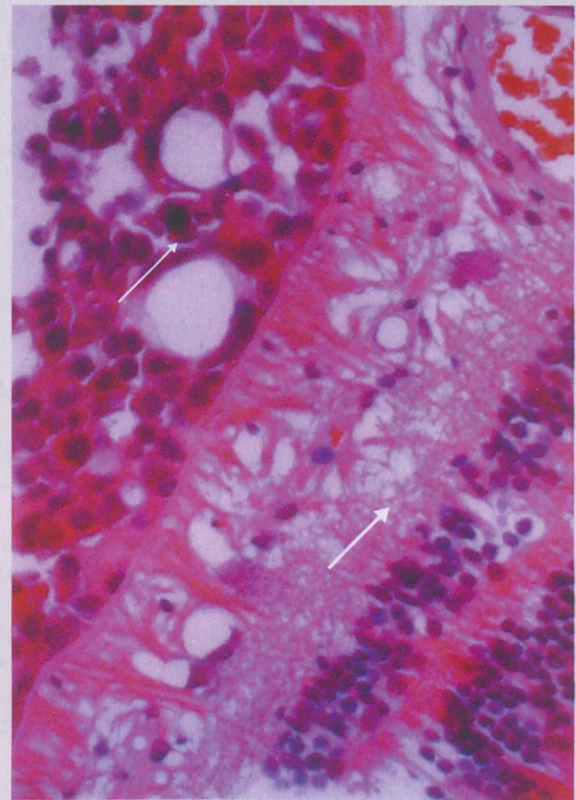


1. ábra. Szemészeti UH-képek. Az üvegtest elülső felében tömeges, közepes denzitású echók, levált, megvastagodott hátsó üvegtesti határhártya, mögötte kevés alacsony denzitású, mobilis echo. A retina körben fekszik

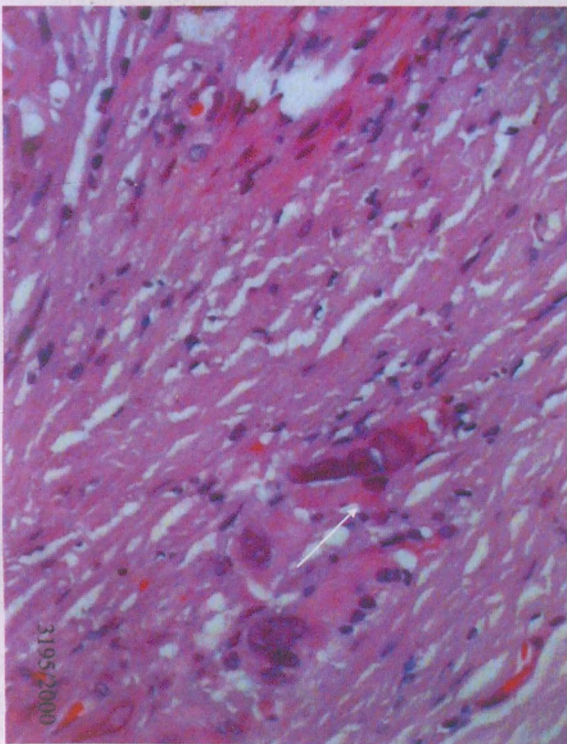


2. ábra. M. ciliaris környezetében daganatsejtek. HE 200×

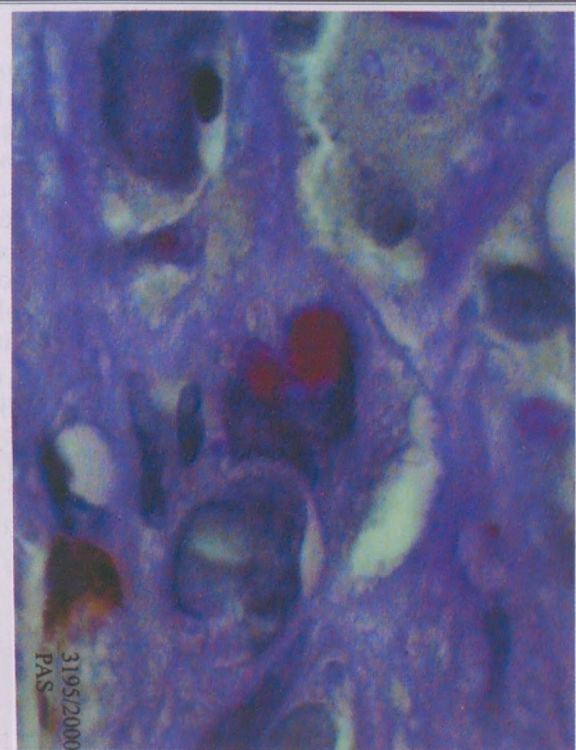
mor áttétének felel meg (2–7. ábra). A diagnózis pontosítására a vastagbél tumor reprezentatív metszetét és a szemből származó mintákat a Szent János Kórház Patológiai Osztályára küldtük konzíliumba, lelettük a következő: A vizsgált vastagbél tumor, illetve a hozzá tartozó nyirokcsomó metszetében atípusos, polimorf, éretlen adenocarcinomára jellemző szöveti kép látható. A szemből készült metszetekben hasonló megjelenésű polimorf daganatsejtek láthatók, melyek emlékeztetnek a vastagbél adenocarcinómájánál látottakra.



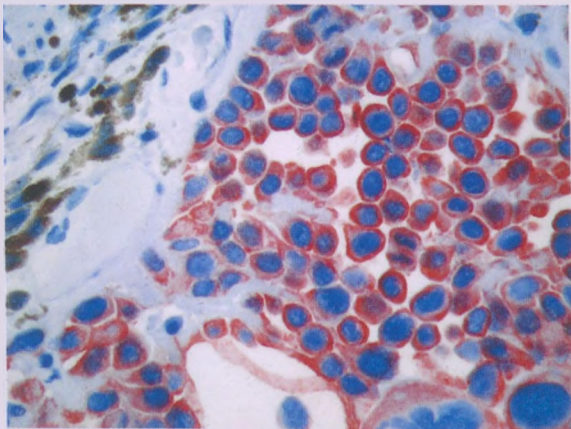
3. ábra. Retina belső felszínén terjedő tumor (vékony nyíl: daganatsejtek, vastag nyíl: retina) HE, 200×



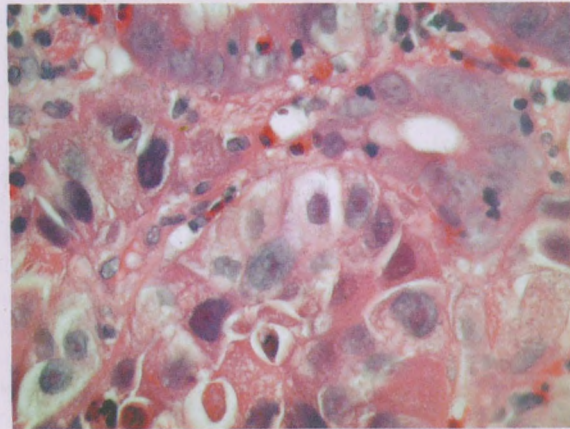
4. ábra. Tumoros infiltráció a sclerában (nyíl: tumorsejtek). HE, 200×



5. ábra. PAS-pozitivitás a daganatsejtben, 400×



6. ábra. A szem metastasisa pan-citokerattal, 400x



7. ábra. Primer colontumor, HE 400x

A kérdés eldöntésére, hogy vajon a colon-carcinoma áttétjéről van-e szó ilyen ritka lokalizációban, elvégeztük a DNS-össztartalom vizsgálatát. A DNS-tartalom meghatározása alapján a colontumor DNS-indexe teljesen megegyezett a szemben lévő daganat DNS-indexével, mind a kettő 7,33-nak bizonyult, így igen nagy valószínűséggel mondható, hogy a colon-carcinoma metastasisáról van szó.

A műtétet követően a beteg fájdalom- és panaszmentesen, jó általános állapotban távozott otthonába. Egy év múlva a beteget máj- és csontmetastasisok miatt elvesztettük.

Megbeszélés

Az irodalomból ismert, hogy a leggyakrabban intraocularis metastasist adó primer tumor az emlő (40%), a tüdő (29%), a vese (4%), a gyomor-bélrendszer (3,5%), a here (3,0%), a prostata (1,3%), a pancreas (0,9%) és a thyreoidea (0,4%) (1. táblázat) az előfordulási gyakoriság sorrendjében.^{2,3,5,6,8} Míg az emlő- és bronchusdaganatoknál a primer tumor kerül észlelésre elsőként, a vese- és a gyomor-bélrendszeri tumoroknál a panaszos – konzervatív kezelésre befolyásolhatatlan másodlagos glaucomás, amaurotikus – szem enukleációja és szövettani vizsgálata megelőzheti a primer tumor felismerését.^{6,7,9,12,14,18,19} Az intraocularis

metastasisok a szem hátsó pólusát gyakrabban érintik (a macula lutea környékét), ami a vérkeringéssel és a hematogén szórással magyarázható.^{2,8} Az elülső uvea áttétei (szivárványhártya és sugártest) lényegesen ritkábbak a choroideához képest.^{2,5,8,19}

Szemben az emlőcarcinomákkal, amelyek a primer tumor diagnosztizálása után 10–15 évvel is adhatnak áttétet, a vese és a gasztrointesztinális rendszer tumorai korán, az alapbetegség diagnosztizálása előtt vezethetik a metastasis okozta panaszokkal a beteget a szemorvoshoz (iridocyclitis, másodlagos glaucoma, fájdalom, látásromlás). Az irodalomból is jól ismert, hogy az elülső szegmens metastasisai krónikus, recidiváló és progrediáló uveitises tüneteket okozhatnak, gyakran hyphaemával, ill. másodlagos glaucomával társulva. A fentiek felhívják a figyelmet arra, hogy krónikus, konzervatív terápiával nehezen befolyásolható iridocyclitis esetén gondolnunk kell minden esetben a metastasis lehetőségére is. Itt különös hangsúlyt kaphat a gonioszkópia, a diafanoszkópia, az ultrahang-biomikroszkópia, a gondos betegkövetés és az általános kivizsgálás is. Ezzel segítséget nyújthatunk egy esetleg korábbi stádiumban lévő primer tumor felderítéséhez. Esetünkben a beteg elülső uveitises panaszai miatt állt kezelés alatt hónapokig, s bár a szemészeti ultrahangos vizsgálatot többször megismételtük, nem tudtunk intraocularis neoformációt igazolni. Ezt később a szövettani lelet megmagyarázta azzal, hogy a daganat a sugártest felől laposan kúszott a nervus opticusig a preparátumon 0,165–0,3 mm vastagsággal, melynek mérete a – fixálás okozta zsugorodást is figyelembe véve – *in vivo* nem lehetett több 0,4–0,6 mm-nél, tehát az ultrahangos vizsgálat feloldóképességén kívül volt az elváltozás.

A beteg panaszos szemének szoros követése alkalmával többször történt belgyógyászati és laboratóriumi vizsgálat, de csak a tervezett enukleáció előtt közvetlenül észleltük a haematochezia okozta súlyos anaemiát. Ez a magyarázata annak, hogy esetünkben a sebészeti anyag szövettani diagnózisa megelőzte a szemészeti.

1. táblázat. A szembe metastasist adó primer tumorok gyakorisága

Emlő	40%
Tüdő	29%
Vese	4%
Gyomor-bél traktus	3,50%
Prostata	1,30%
Hasnyálmirigy	0,90%
Pajzsmirigy	0,40%

Összefoglalva, a krónikus elülső uveitis mögött tumor metastasisa bújhat meg.

A lapos – ultrahanggal nem detektálható – terjedés esetén a malignus klinikai kép (másodlagos glaucoma, fájdalom, amaurosis) utalhat a tumoros eredetre.

A gyomor-bélrendszeri tumorok ritkán, de akkor általában korán szemészeti metastasist adhatnak, ilyen betegekben a szemészeti minta szövettani vizsgálata megelőzheti a primer tumor diagnózisát.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnénk köszönetünket kifejezni dr. Sági Zoltán egyetemi docens úrnak, aki a szövettani diagnózis felállításában segítségünkre volt a DNS-összirtalom, DNS-index meghatározásának elvégzésével.

Irodalom

1. **Albert DM, Rubenstein RA, Scheie HG:** Tumor metastasis to the eye. *Am J Ophthalmol* 1967; **63:** 723-726.
2. **Cama E, Agostino S, Ricci R, Scarano E:** A rare case of metastases to the maxillary sinus from sigmoid colon adenocarcinoma. *Journal for Oto – Rhino – Laryngology and Its Related Specialties* 2002; **64:** 364.
3. **Cheng GY, Li B, Li LQ, Gao F:** Review of 1375 enucleations in the TongRen Eye Centre, Beijing. *Eye* 2008; **22:** 1404-1409.
4. **Ferry AP MD, Font RL MD:** Carcinoma metastatic to the eye and orbit. *Arch Ophthalmol* 1974; **92:** 276-286.
5. **Garg PK, Bihidar NP, Sharma MP, Mohapatra AK:** Isolated cerebellar metastasis from carcinoma of the colon. *Postgraduate Medical Journal* 1999; **75:** 119-120.
6. **Grasso G, Meli F, Patti R, Giambartino F, Florena AM, Iacopino DG:** Intramedullary spinal cord tumor presenting as the initial manifestation of metastatic colon cancer: case report and review of the literature. *Spinal Cord* 2007; **45:** 793-796.
7. **Lam A, Shields CL, Shields JA:** Uveal metastases from breast carcinoma in three male patients. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006; **37/4:** 320-323.
8. **Merrill CF, Kaufman DI, Dimitrov NV:** Breast cancer metastatic to the eye is a common entity. *Cancer* 1991; **68:** 623-627.
9. **Morimasa T, Yoshinori H, Motonori S, Morishige T:** Carcinoma of the colon metastatic to the lower gingiva. *Digestive Surgery* 2001; **18:** 333-335.
10. **Naumann GOH:** *Pathologie des Auges.* Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1997; 807.
11. **Nelson CC, Hertzberg BS, Klintworth GK:** A histopathologic study of 716 unselected eyes in patient with cancer at time of death. *Am J Ophthalmol* 1983; **95:** 788-792.
12. **Phillips JS, Lishman S, Jani P:** Colonic carcinoma metastasis to the thyroid: a case of skip metastasis. *J Laryngol Otol* 2005; **119:** 834-836.
13. **Radnóti M:** *Szemészeti Patológia.* Akadémiai Kiadó, Budapest, 1951.
14. **Reddy SC, Madhavan M, Mutum SS:** Anterior Uveal and Episcleral Metastases from Carcinoma of the Breast. *Ophthalmologica* 2000; **214:** 368-372.
15. **Rosai J:** *Ackerman's surgical pathology.* Mosby, St. Louis, 1996; 2502-2508.
16. **Shields JA, Shields CL:** Metastatic tumors to the intraocular structures. In: *Intraocular Tumors: A Text and Atlas.* Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1992; 207-238.
17. **Shields JA, Shields CL, Singh AD:** Metastatic neoplasms in the optic disc: The 1999 Bjerrum lectura: Part 2. *Arch Ophthalmol* 2000; **118:** 217-224.
18. **Tiong HY, Kew CYC, Tan KB, Salto-Tellez M, Path MRC, Leong AFPK:** Metastatic testicular carcinoma from the colon with clinical, immunophenotypical, and molecular characterization: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2005; **4:** 582-585.
19. **Viestenz A, Berger T, Küchle M:** Cutaneous melanoma metastasizing to the iris and choroid: a case report. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; **240:** 1036.
20. **Weller RO:** *Systemic pathology (3rd ed.).* Nervous system, muscle and eyes. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990; 708.
21. **Woog JJ, Chess J, Albert DMI:** Metastatic carcinoma of the iris stimulating iridocyclitis. *Brit J Ophthalmol* 1984; **68:** 167-173.

Levelezési cím: Dr. Tóth Jenő

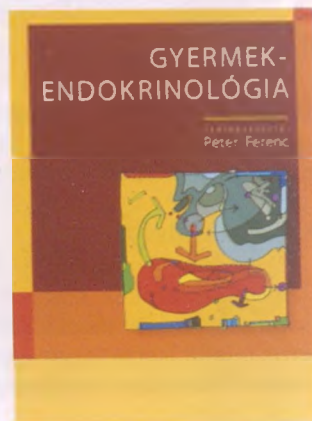
Fejér Megyei Szent György Kórház, Szemészeti Osztály

8000 Székesfehérvár, Seregélyesi út 3.

E-mail: jtoth@mail.fmkorhaz.hu

EGY HIÁNYPÓTLÓ SZAKKÖNYV ÉS EGY HIÁNYZÓ INTÉZET

Péter Ferenc (szerk): Gyermekendokrinológia
ISBN: 9789639879676
Oldalszám:488
Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió, 2010.



Talán joggal vetődik fel a kérdés, hogy az internet korszakában van-e szükség még szintézisre törekvő tankönyvre. A specialitások és szubspecialitások által egyre kisebb részekre szabdaltnak orvostudományban gyakran elvész a lényeg, a beteg. Ez a szakkönyv arra törekszik, hogy nem csupán az endokrinológia területén dolgozó kollégáknak adjon világos és hasznos kapaszkodót a részletektől egyre zajosabb világunkban, hanem azoknak is, akik saját szűkebb szakterületének határaihoz érnek és gyakran tanácsalanná válnak. A tankönyvnek nem célja, hogy a közlemények aktualitásával vegye fel a versenyt, de feladata, hogy egy adott évtized eredményeit összegezze. Erre a munkára tehát már azért is szükség volt, mert hasonló „Gyermekendokrinológiai algoritmusokkal” című kézikönyv Péter Ferenc professzor szerkesztésében közel 15 éve jelent meg. A könyve színvonalát a nemzetközileg elismert szerkesztő mellett felnövő és kiemelkedő szerkesztőgárda reputációja jelzi.

Mi jellemzi a könyvet? A korábbi tankönyvnél nagyobb terjedeleme (488 oldal, 25 fejezet) nem mennyiségi, hanem minőségi jellemző. Ugyanis a szerkesztői instrukció alapján a szerzők a betegágytól indulnak el, és a legkorszerűbb molekuláris biológiai ismeretek plasztikus bemutatása után visszatérnek oda, ahonnan kiindultak, a beteg gyermekhez. A könyv a legkorszerűbb diagnosztikus és terápiás irányelveket mutatja be, és ez valódi eligazodást jelent ennek a nem könnyű területnek a megértésében. A nagyívű koncepciót mutatja, hogy a szerkesztő az auxológiától kiindulva a hormonértékek referenciatartományáig jut el, és eközben tárgyalja az összes klaszszikus endokrinológiai fejezetet, kiegészítve a legmodernebb képalkotó eljárások részletes ismertetésével,

a molekuláris genetika és endokrinológia alapfogalmainak élvezetes és didaktikus összefoglalásával. A könyvet gazdagítja az endokrin körképek ortopédiai, ortopéd sebészeti vonatkozásainak taglalása, az autoimmun endokrin betegségek diagnosztikájának, kezelésének összefoglalása, a nyomelemek szerepének kiemelése. Külön fejezetben tárgyalják a rosszindulatú betegségek endokrin következményeit, az endokrin betegségek pszichológiai aspektusait. A klinikus számára igen hasznos a szindromatológiai összefoglalás és a könyvet záró hormonreferencia-tartományok részletes bemutatása. Az egyes szerkezetek arányosak, jól áttekinthetők. A könyv nyelvezete nem egyszerűen magyaros, hanem magyar, amely napjaink orvosi nyelvét átszövő ideg szavak sokaságában valóban üdítő.

A könyv reprezentálja Péter Ferenc professzor úr nemzetközileg is elismert életművét és sikeres iskolateremtő törekvéseit, hiszen a szerzők mindegyike az általa szervezett és vezetett intézetben nőtt fel és szerzett ismertséget szakterületén. Ennek tudatában az olvasó méltán háborog az ún. „egészségügyi reform” rombolási hullámának következményén, ami ennek a kiváló intézetnek a bezárásához vezetett. A szakmában dolgozók, a beteg gyermekek és szüleik abban reménykedhetnek, hogy egy új nemzeti egészségügyi koncepció keretében ez káros döntés még visszafordítható.

Dr. Balázs Csaba

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 43. NAGYGYŰLÉSE

Budapest, 2010. november 11–13.

és az MBT és a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszék közös, akkreditált, pontszerző kurzusa, 2010. november 13.

Kedves Kolléga!

A Magyar Belgyógyász Társaság vezetősége nevében tisztelettel köszöntjük. Ez év novemberében lesz Társaságunk 43. Nagygyűlése, amelynek előzetes programvázlatát mellékelten közöljük.

A Nagygyűlés előadásainak összeállításánál az eddigi hagyományokat követjük és fő témaként olyan témakört jelöltünk meg, amelyekben az utóbbi időben szemléletváltozás következett be, illetve amelyek már régen nem szerepeltek összefoglaló előadással Nagygyűlésünk programjában. A plenáris ülések mellett ez alkalommal is sor kerül szatellita szimpóziumokra, szabadelőadásokra és poszterbemutatókra, valamint a családorvosok fórumára.

Újdonság, hogy az utolsó napon, szombaton a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszékével közösen szervezett, külön is akkreditált program lesz. Sor kerül a Magyar Belgyógyász Társaság Családorvosi Szekciójának megalakulására is.

A Magyar Belgyógyász Társaság 43. Nagygyűlése

Időpont: 2010. november 11–13.

Helyszín: Novotel Budapest Centrum (Régi Hotel Palace), Budapest, Rákóczi út 43–45.

(Rákóczi út Nagykörút kereszteződéstől 2 perc gyalog) Megközelíthető: Metró kettes (piros) vonal, Blaha Lujza tér megálló, autóbusz 7-es, 73-as, 173-as, villamos: 4-es és 6-os, gépkocsival – Rákóczi útról 20 méterre, a Csokonay utcára nyíló 8 emeletes, 200 férőhelyes parkológarázs áll rendelkezésre szállodai átjáróval).

Előadás/poszter-összefoglalók beküldése elektronikus úton: www.gastroent.hu honlapon keresztül az MBT 43. Nagygyűlés címszó alatt. Terjedelem: címmel, szerzőkkel együtt maximum 2500 karakter.

Jelentkezés elektronikus úton a fenti honlapon keresztül, vagy postán.

Technikai szervező: Felabor Hungary Kft., Dr. Szalay Ferenc

Tel: 215-1224 vagy Tel/Fax: 210-1007

E-mail: gastro@gastroent.hu vagy szalay@bell.sote.hu

Kedves Kolléga! Reméljük, hogy a Magyar Belgyógyász Társaság 2010. évi 43. Nagygyűlésén Önt és munkatársait személyesen is üdvözölhetjük. A Nagygyűlés súlyát, az aktív részvétel jelentőségét és az intézmények méltó képviselőit fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni.

Őszintén reméljük, hogy a Magyar Belgyógyász Társaság 43. Nagygyűlésének programja elnyeri tetszését, és aktívan részt vesz kongresszusunkon előadóként és/vagy hallgatóként.

Dr. Tulassay Zsolt
az MBT elnöke

Dr. Rácz Károly
az MBT főtítkára

Dr. Kalabay László
a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszék igazgatója

MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG NAGYGYŰLÉSÉNEK TERVEZETT PROGRAMJA

2010. november 11., csütörtök

- 9.00–11.00 Főtéma: I. A szív- és érrendszeri betegségek aktuális kérdései
(*Dr. Merkely Béla, Dr. Forster Tamás*)
- 11.00–11.30 Kávészünet
- 11.30–13.15 I. State of art (*Dr. Tóth Kálmán*)
II. State of art (*Dr. Parragh György*)
III. State of art (*Dr. Karádi István*)
IV. State of art (*Dr. Wittman Tibor*)
- 13.15–14.15 Ebédszünet
- 14.15–15.00 Szatellita szimpózium
- 15.00–16.30 Szabad előadások

2010. november 12., péntek

- 9.00–11.00 Főtéma: II. A hormonális szabályozórendszer zavarai
(*Dr. Rácz Károly, Dr. Szathmári Miklós*)
- 11.00–11.30 Kávészünet
- 11.30–12.20 V. State of art (*Dr. Wittman István*)
VI. State of art (*Dr. Klebovits Imre*)
- 12.30 Közgyűlés
- 13.00–14.00 Ebédszünet
- 14.00–15.00 Szatellita szimpózium
- 15.00–17.30 Szabad előadások

2010. november 13., szombat

- 8.00–9.00 Poszter
- 9.00–11.00 Főtéma: III. Az emésztőrendszer betegségei 2010
(*Dr. Herszényi László, Dr. Szalay Ferenc*)
- 11.00–11.30 Kávészünet
- 11.30–13.00 Esetmegbeszélés és poszterek vitája (*Dr. Szalay Ferenc*)
- 13.30–14.00 Ebédszünet
- 14.00–15.00 Családorvosi szekció
- 15.00 Elnöki zárás



Az egészségügy kihívásai a gazdasági válságot követően

375
E.L.T.E

ELTE nemzetközi szimpózium

A szimpózium részét képezi a Társadalomtudományi Karnak az ELTE 375 éves évfordulójához kapcsolódó rendezvénysorozatának. A szimpózium célja, hogy a gazdasági válság elmúltával ráirányítsa a figyelmet a nemzetközi és hazai egészségügyi rendszerek előtt álló kihívásokra, a stratégiai jellegű fejlesztések szükségességére, a lehetséges egészségpolitikai válaszokra, illetve ösztönözze a szakmai és szakmapolitikai diskurzust ezekről a kérdésekről.

A szimpózium bemutatja a nemzetközi szinten várható változásokat, melyek figyelembevétele alapvető a magyar egészségügy megújításához.

Időpont: 2010. november 26.

Helyszín: Boscolo Hotel Budapest (1073 Budapest, Erzsébet krt. 9–11.)

Résztvételi díj: október 1-jéig 29 900 forint + áfa, október 1. után 39 900 forint + áfa

Jelentkezési határidő: 2010. november 1.

A jelentkezési lapot letöltheti weboldalunkról: www.medicalonline.hu

Szervezők: Eötvös Loránd Tudományegyetem Társadalomtudományi kar Egészségpolitikai és Egészség-gazdaságtan Tanszék, Egészség-gazdaságtani Kutatóközpont, valamint a Medical Tribune Hungary

Program

9.00	Regisztráció	10.40–11.00	Egy élénkebb együttműködés lehetőségei a kormányok, az ipar és a tudományos intézmények között a kutatás-fejlesztés és az oktatás terén <i>Prof. Paul A. Keown</i> , Professor of Medicine, Director of Immunology and Head of the Division of Nephrology at the University of British Columbia, founder and C.E.O. of Syreon Corporation
9.20	Megnyitó <i>Dr. Tausz Katalin</i> , az ELTE Társadalomtudományi Kar dékánja	11.00–11.20	Diszkusszió
9.40	A gazdasági válság hatása az egészségügyi ellátórendszerekre és az egészségügyi reformok lehetőségeire <i>Armin Fidler</i> , Lead Adviser, Health Policy and Strategy Human Development Network, The World Bank Group	11.20–11.30	Szünet
10.00	Egészségügy a gazdasági válság idején: válaszok a kihívásokra <i>Prof. Martin McKee</i> , Professor of European Public Health at the London School of Hygiene and Tropical Medicine co-director of the European Centre on Health of Societies in Transition (ECOHST), a WHO Collaborating Centre	11.30–11.50	Az egészség-kimenetek befolyásolásának alternatív mechanizmusai a visszatérítés rendszerén keresztül <i>Christophe Gourlet</i> , General Manager & Country Head of Chinoïn and Sanofi-Aventis activities in Hungary
10.20	Diszkusszió	11.50–12.10	Az ipar szerepe a fenntartható egészségügyi rendszerekben <i>Jens Grueger</i> , Vice President and Head of Global Market Access Primary Care at Pfizer
10.40	Jobb együttműködés az ipar és a kormányok között a pénzügyi válság egészségügyre gyakorolt hatásának ellensúlyozására <i>Prof. Ron Akehurst</i> , Professor of Health Economics School of Health and Related Research (SchARR), The University of Sheffield	12.10–12.30	Diszkusszió
		12.30–13.40	Ebéd
		13.40–15.40	Kerekasztal-beszélgetés hazai kutatók és egészségpolitikusok részvételével

Szinkrontolmácsolást biztosítunk.

További információk: Nagy Tímea • e-mail: t.nagy@medical-tribune.hu • tel.: 06-1/430-4520 • fax 06-1/430-4519



MEGHÍVÓ – XVII. DUNÁNTÚLI DIABETES HÉTVEGE

Tihany, 2011. április 14–16.

[www.diabet.hu/ddh2011]

Kedves Kolléganő/Kolléga Úr!

A Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Nonprofit Zrt. Belgyógyászati, Diabetes és Anyagcsere Centrum és a Magyar Diabetes Társaság nevében tisztelettel meghívjuk Önt és munkatársait a XVII. Dunántúli Diabetes Hétvégre, mely a Club Tihanyban kerül megrendezésre az Alapítvány a Cukorbetegéért Kongresszusi Iroda szervezésében.

Időpont: 2011. április 14–16. (csütörtök–szombat)

Helyszín: Club Tihany (8237 Tihany, Rév u. 3.)

Védnökök: Dr. Rác Jenő, a Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Nonprofit Zrt. főigazgatója, Dr. Winkler Gábor, az MDT jelenlegi elnöke, Dr. Jermendy György, az MDT előző elnöke és Dr. Barkai László, az MDT leendő elnöke.

A rendezvény az MDT Diabetológus Orvosa minősítéséhez és a folyamatos szakorvos-továbbképzési rendszerben (CME), valamint gyógyszereszek és szakdolgozók számára hivatalos pontszerző rendezvényként akkreditálásra kerül.

Kedvezményes jelentkezési határidő: 2010. december 9.

Jelentkezési határidő: 2011. március 31.

Ezt követően már csak helyszíni regisztrációra nyílik lehetőség.

Regisztráció és szállásfoglalás 2010. szeptembertől kizárólag on-line, a Magyar Diabetes Társaság honlapján

[www.diabet.hu/ddh2011] tehető meg!

Főtémák:

- Sürgősségi ellátás a diabetológiában
- Prevenció és gyógyító mozgásprogramok diabetesben
- A 2-es típusú diabetes gyermek- és serdülőkori vonatkozásai
- A diabetológiai gyakorlat az MDT új ajánlásának tükrében
- „Örökzöld” inzulinkezelés
- Anyagcserehelyzet ellenőrzésének aktualitásai
- Betegutak diabetesben
- Inzulinpumpa-kezelés 2011
- Össejt-terápia cukorbetegségben?
- A diabeteses nő
- Kezelhető-e műtéttel a 2-es típusú diabetes?
- Esetismertetések

Az MDT Diabeteses Terhességgel foglalkozó Munkacsoportja és a MDT Inzulinpumpa Munkacsoportja a Hétvége programjához csatlakozva megtartja rendes ülését.

A tihanyi viszontlátás reményében tisztelettel,

Dr. Vándorfi Győző
a Szervezőbizottság elnöke

További információk:

Dr. Vándorfi Győző

Tel: 06 (88) 406 354, 06 (30) 9219397

E-mail: gyozo.vandorfi@diabet.hu

Takács-Pintér Bernadett

PR- és marketingmenedzser

Alapítvány a cukorbetegéért kongresszusi iroda

Tel: 06 (88) 789 809, Fax: 06 (88) 789 809

E-mail: alapitvanya.cukorbetegkert@upcmail.hu

VISSZATEKINTÉS AZ ELSŐ SOPRONI GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ KONFERENCIÁRA

2009. május 29-én *Emésztőszervi betegségek ma* címmel került megrendezésre a soproni Erzsébet Oktatókórház I. Belgyógyászati (gastroenterológiai) Osztályának megnyitása alkalmából a háziorvosok, belgyógyász és gastroenterológus szakorvosok számára szervezett továbbképző konferencia. A rendezvény főszervezője és az ülés moderátora *Patai Árpád főorvos* volt, aki előtte pár hónapja vette át a kórház újonnan létesített osztályának vezetését.

A tudományos program első előadójaként *Tulassay Zsolt professzor*, akadémikus kitűnő történeti áttekintést adott a belgyógyászat és ezen belül a gastroenterológia fejlődéséről, a korszakváltásokról, az egyetemes medicinától a szubspecializálódás felé vezető útról. Ennek egy újabb állomásához érkezve napjainkban a szubdiszciplínák specializálódásának lehetünk tanúi. Hazai vonatkozásban e változás a tudományos társaságok szerveződésén keresztül is nyomon követhető. A fejlődés a Magyar Belgyógyász Társaság keretén belül létrejött gastroenterológiai szekción át vezetett az önálló gastroenterológiai társaság megalakulásáig, melyen belül számos önálló rendezvényre szereplő szekció jött létre (endoszkópos, kutatói, képző stb), amit újabb és újabb szekciók megalakulása követett. Ennek eredményeképpen ma már egy-egy szerv vagy akár tápcsatornaszakasz betegségével foglalkozó önálló szekciók léteznek (hepatológiai, pancreas-, vastagbél-sekció). Nemzetközi téren e folyamat még korábban kezdődött, hiszen például már az 1970-es években megalakult az Európai Gastro Club, amit hamarosan követett a Nemzetközi Duodenum Club életre hívása. E folyamat következményeként, a specializálódás szükségességét nem megkérdőjelezve, egyre hangsúlyozottabban merül fel az igény arra, hogy a vezető szakorvosok a saját szűkebb szakterületük mellett a medicina egészét átfogó széleskörű és korszerű ismeretekkel rendelkezzenek, integráló szerepet tölthessenek be, ezáltal ne csak az adott szerv betegségét kezeljék magas szinten, hanem magát a beteget, a teljes embert is.

Döbrönte Zoltán professzor a gyomorsavhatással összefüggő betegségek témakörben a népegészségügyi szempontból két legfontosabb kórképről, a gastrooesophagealis reflux-betegségről és a nem-szteroid gyulladásgátlók okozta gastroduodenopathiáról tartott előadást, kiemelve a diagnosztika, a megelőzés és a terápia gyakorlati fontosságú kérdéseit, és azokat az aktualitásokat, amelyek a legújabb irodalmi közlések alapján váltak ismertté. A refluxbetegséggel kapcsolatos újabb megfigyelés, hogy bár a zsíros ételek nem fokozzák a refluxot, az obesitas a Barrett-oe-

sophagus kialakulásának egyik rizikótényezője lehet. Úgy tűnik, hogy mérsékelt borfogyasztás is megengedhető, annál is inkább, mert újabb adatok szerint csökkentheti a Barrett-oesophagus és az adenocarcinoma kockázatát. Refluxbetegségben a protonpumpa-gátló kezelés kiegészítéseként az éjszakai savátörés gátlására adott H_2 -receptor-blokkoló az esetek döntő hányadában hosszú távon is hatásos lehet, mert az utánvizsgálatok arra utalnak, hogy klinikailag releváns tolerancia nem, vagy legfeljebb csak az esetek kis hányadában alakul ki. Az elmúlt év közleményei hívták fel a figyelmet a clopidogrel-omeprazol interakcióra, melynek következtében az omeprazol egyidejű adása a clopidogrelt hatástalanítja. (A lansoprazol és a pantoprazol vonatkozásában hasonló interakció nem volt kimutatható.) A COX-2 specifikus (szuperselektív) nem-szteroid gyulladásgátló szerekkel kapcsolatban felhívta a figyelmet azok kardiovaszkuláris szövődményt növelő hatására, valamint arra, hogy a nem-szteroid gyulladásgátlók nemcsak a gastroduodenum területén fejthetnek ki nyálkahártya-károsító hatást, hanem a tápcsatorna egyéb részein is.

Nemesánszky Elemér professzor a krónikus májbetegségekről tartott előadásában kiemelte, hogy ma Magyarországon több mint 1 millió ember fogyaszt rendszeresen alkoholt vagy szed a májra nézve toxikus dózisban gyógyszert, de az obesitas, a diabetes mellitus és a zsírsavanyagcsere-zavar is a lakosság jelentős hányadát érinti, aminek következtében a nem alkoholos zsírmáj betegségben szenvedők száma 300–400 ezerre tehető. A krónikus vírushepatitisekkel kapcsolatban azt hangsúlyozta, hogy a C-vírussal fertőzöttek (kb. 70 000 fő Magyarországon) többsége felderítetlen marad, hiszen eddig összesen 11 000 beteg részesült antivirális kezelésben. A fertőzöttek 20%-ában májchirrosis, 10%-ában hepatocelluláris carcinoma alakul ki, korán kezdett antivirális kezeléssel viszont a betegek 50%-a vírusmentessé és egészségessé tehető. Reményét fejezte ki, hogy a hepatológiai ellátás a soproni gastroenterológiai osztály létrejöttével egy új centrummal fog kiegészülni, hozzájárulva a térség népegészségügyi mutatóinak javulásához.

Lakatos László tanárúr a colorectalis carcinoma népegészségügyi jelentőségének elemzése során a colorectalis carcinomaszűrés bevezetésének égető szükségességére hívta fel a figyelmet, tekintettel arra, hogy e daganatfélések Magyarországon a tumor okozta halálokok közt gyakorisági sorrendben mindkét nemből a 2. helyet foglalja el. Hangsúlyozta, hogy a leghatékonyabb módszer a premalignus léziók és a carcinoma felismerésére a kolonoszkópos szűrés, de valameny-

nyí egyéb szűrőmódszer (okkult vér-teszt, immunológiai tesztek, sigmoideoscopia, CT kolonográfia) is alkalmas a mortalitás csökkentésére. A lakosságszűrés bevezetéséhez szükséges szervezési, tárgyi és személyi feltételek megteremtése rövid távon ugyan központi anyagi ráfordítást igényel, hosszabb távon azonban jelentős megtakarítást eredményez, nem beszélve a megmentett életekről. Hangsúlyozta, hogy a colorectalis carcinoma diagnosztikájához hozzátartozik a preoperatív stádiummeghatározás is, mert a kezelés mibenlétét és sorrendjét a legadekvátabb módon ennek alapján lehet meghatározni. Nem mellőzhető a radikálisan kezelt betegek szoros követése, mert kiújulás vagy áttétképződés esetén is megvan az esély jelentős javulásra, vagy az esetek nagy részében akár a végleges gyógyulásra. A modern onkológiai kezeléssel ma már az előrehaladott stádiumú betegek várható átlagos élettartama is meghaladja a két évet.

A programot a soproni kórház szakembereinek értékes előadásai tették teljessé. *Rakos Gyula osztályvezető főorvos* a colorectalis carcinoma témaköréből tartott nagyon érdekes átfogó előadást, részletezve a különböző sebészi kezelési lehetőségeket. Hangsúlyozta a bélcsatorna-kitisztítás és a „single shot” antibiotikum-profilaxis fontosságát a műtéti előkészítésben. Műtét után a betegeket legalább 3 hónapig thrombosisprofilaxisban kell részesíteni. Kiemelte, hogy a colorectalis carcinoma májmetastasis esetén is az esetek 20–25%-ában kuratíván kezelhető. Ötéves túlélésük 26–51% között van, míg kezelés nélkül az átlagos túlélés mindössze 8 hónap. A máj-áttét recidívája esetén újabb metastasectomiára van lehetőség, melynek túlélési esélyei megegyeznek az első műtétével. A sebészi kezelés eredményessége neoadjuváns kemoterápiával tovább javítható. *Hoffer Krisztina* adjunktusnő az MRCP alkalmazási lehetőségeiről adott áttekintést, mely elsősorban az ERCP sikertelensége vagy ellenjavallata esetén indikált, és mint nem invazív módszer kiválthatja a diagnosztikus célú ERCP-t és PTC-t mindazon esetekben, amikor az indikáció nem elég erős a vizsgálatok szövődményének vállalásához (nem típusos májenzimeltérés, benignus, tünetmentes epeúti strictura követése, májtranszplantáció utáni vagy epeműtét előtti kolangiográfia, gyermek, terhes nő vizsgálata). Az újabb lehetőségek közt ismertette a zsírolékony kontrasztanyag és az iv. szekretin adásával kombinált funkcionális MRCP, valamint a disztális közös epevezeték-szakasz pontosabb megítélésére szolgáló kinematikus MRCP módszerét.

Stöckert Anna főorvosnő a felső gasztrointesztinális vérzés ellátásáról, diagnosztikus és terápiás módsze-

reiről tartott átfogó előadást. Kiemelte, hogy az endoszkópos terápia és a hatékony savszekréciót gátló gyógyszerek ellenére a felső tápcsatornai vérzések mortalitása még mindig 10% körüli, ami elsősorban a nem-szteroid gyulladásgátlók és az aszpirin kiterjedt használatával és a gyógyszeres prevenció nem kielégítő alkalmazásával áll összefüggésben. Felhívta a figyelmet arra, hogy az endoszkópos vérzéscsillapító módszerek az irodalmi adatok alapján kombinált alkalmazás esetén hatékonyabbak, mint monoterápiában. A rendezvény főszervezője, *Patai Árpád osztályvezető főorvos* előadása bevezetőjeként rövid áttekintést adott a soproni kórházban 2008 novembere óta történt gasztroenterológiai endoszkópos fejlesztésekről, többek között 7 új videoendoszkóp, három, közülük egy virtuális kromoendoszkópiára is alkalmas FICE rendszert magában foglaló videoproszszor automata eszközmosó-fertőtlenítőgép és argonplazma-koagulátor munkába állításáról. Ezt követően az általa vezetett osztályon újonnan bevezetett endoszkópos epeúti operatív beavatkozásokat ismertette saját vizsgálatainak képanyagával dokumentálva. Humorral színezett előadásában kitért arra, hogy akut biliáris pancreatitisben és purulens cholangitisben a mortalitás a 24 órán belül elvégzett endoszkópos sphincterotomiával csökkenthető a leghatásosabban.

A továbbképző konferenciára nagy érdeklődés mellett került sor, a regisztrált résztvevők száma meghaladta a 200-at, ami azt figyelembe véve is nagyon szép szám, hogy a szponzorok hathatós támogatásának köszönhetően a részvétel ingyenes volt. A rendezvénynek nagyon kellemes környezetet biztosított az erdővel övezett Lővér szálló, amely a közös ebédnek és az esti fogadásnak is helyet adott.

A beszámolót egy személyes megjegyzéssel zárom. Számomra ugyanis külön örömet jelentett, hogy Szombathelyen, a Markusovszky Kórház Gasztroenterológiai és Belgyógyászati osztályán több mint húsz éven át volt munkatársam osztályvezetői bemutatkozó rendezvényén vehettem részt, és mindnyájan örömmel nyugtáztuk, hogy Patai főorvos vezetésével egy új nyugat-magyarországi gasztroenterológiai centrum van kialakulóban. A névkitűzőn az I. Soproni Gasztroenterológiai Konferencia megjelölés szerepelt, ami azt sugallta, hogy a szervezők e rendezvényt hagyományteremtő céllal indították útjára.

Dr. Döbrönte Zoltán

A konferenciát idén is – 2010. áprilisában – megrendezték – a szerk..