

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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



KÜLÖNLENYOMAT

LX. ÉVFOLYAM



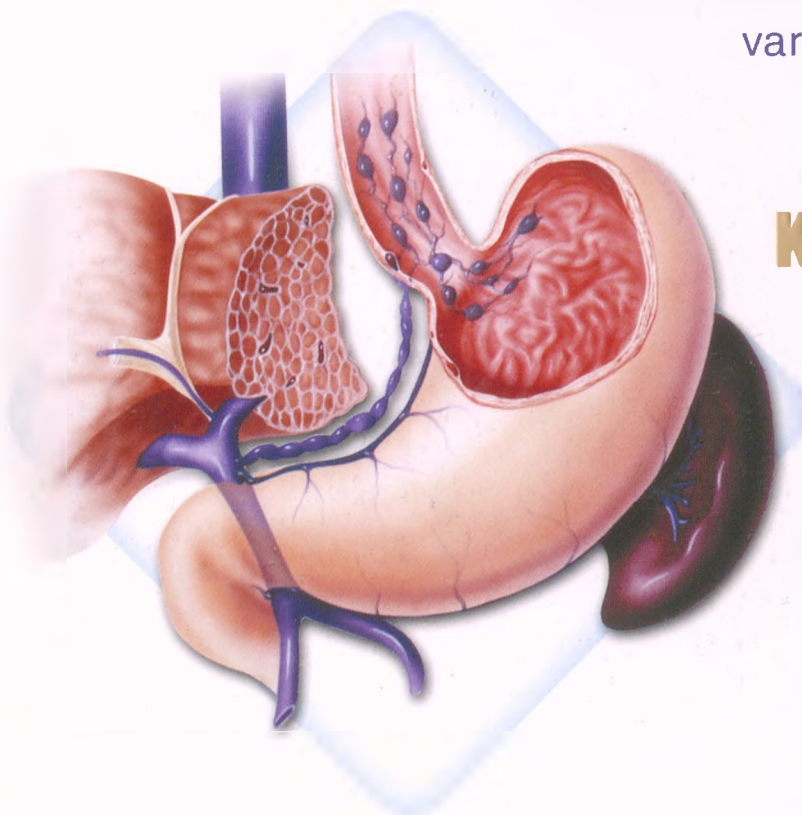
4/2007



GLYPRESSIN®

terlipressin

Életmentő terápia oesophageális
varixvérzés kezelésében



KONGRESSZUSI RABAT AKCIÓ!

4 767.- Ft ampullánként

Glypressin RABAT: 2 doboz rendelése esetén összesen 5 dobozt kap!

Glypressin 1 mg/5ml iv. injekció x 5 amp. – 2 doboz (Fogyasztói ár: 119 176.- Ft) + 3 doboz ingyen
AKCIÓS ÁR ÖSSZESEN: 5 doboz = 119 176.- Ft

Glypressin 1 mg/5 ml iv. injekció

1,00 mg terlipresszin-acetát (megfelel 0,86 mg terlipresszinnek) port tartalmazó injekciós üvegenként. Porampulla és oldószer intravénás beadáshoz.

Terápiás javallatok: Oesophagus varix vérzés

Adagolás: 1–2 mg terlipresszint lassan, intravénásan, bolus injekcióként kell beadni. Fenntartó kezelésként 4–6 óra múlva 1 mg terlipresszint kell adni. A maximális napi dózis 120–150 l/g/ ttkg. Egy 70 kg-os felnőtt beteg esetén ez megfelel 8–9 ampulla Glypressinnek, amelyet 4 óránként lehet beadni. A porampulla tartalmát a mellékelt oldószerben fel kell oldani, és az elkészített oldatot lassan intravénásan kell beadni. További hígítás maximum 10 ml steril izotóniás sóoldattal lehetséges. A kezelés időtartama 24–72 óra.

Ellenjavallatok: A készítmény bármely összetételével szembeni túlérzékenység. Terhesség és szoptatás sokk. A terlipresszin a simaizomokra kifejtett hatása miatt spontán abortuszt idézhet elő a terhesség első három hónapjában. Vemhes nyulakon végzett vizsgálatok során figyel-

ték meg ezt az elváltóást, amely emberen sem zárható ki. A terlipresszint óvatosan és fokozott megfigyelés mellett lehet adni asztma bronchiale, hypertensio, coronaria betegség és egyéb érrendszeri megbetegedés (arteriosclerosis, cardiovascularis megbetegedés, coronaria elégtelenség, aritmia), vese elégtelenség esetén. Gyermekeken történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat ezért gyermekeknek nem adható.

Figyelmeztetések: A Glypressinnel történő kezelés során a vérnyomást, szívrékvenciót és a folyadékgyengesúlyt folyamatosan monitorozni kell. Különösen magas vérnyomásban és szívbetegségben szenvedő betegek esetén. Sürgősségi ellátás esetén, ha a kezelést a kórházba kerülés előtt meg kell kezdeni, fokozott figyelmet kell fordítani keringő folyadékmennyiség csökkenésére.

Gyógyszerköcsönhatások és interakciók: Bradycardiázó gyógyszerek egyidejű adása (propofol, szufentanil) súlyos bradycardiát okozhat.

Terhesség és szoptalás alatti alkalmazása: Terhességben nem szabad adni. A terlipresszin méh-kontrakciókat okoz és csökkenti a méh véráramlását. Allitárhérek let-

rán spontán abortuszt és rendellenes magzati fejlődést figyeltek meg. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a Glypressin anyatejben történő kiválasztásáról, de a Glypressinnel kezelt betegek egészségi állapotuk miatt nem szoptathatnak.

Mellékhatások: Nem kívánatos hatások: Gyakori (1–10%): sápadtság, emelkedett vérnyomás. Ritka (0,1–1%): aritmia, bradycardia, coronaria elégtelenség. Nagyon ritka (<0,1%): fejfájás, lokális necrosis. A simaizmokra gyakorolt összehúzó hatása miatt a terlipresszin nagyon ritkán növelheti a perisztaltikát, ami hasi fájdalmat, hányingert, hasmenést, és spontán székletürítést okozhat. Esetenként a bronchusok izmainak összehúzódása dyspnoet okozhat. Előfordulhat a méh izomzatának görcse, a méh izomzat, illetve az endometrium rossz vérellátása. Bár a terlipresszin a natív vazopresszin antidiuretikus hatásának csak 3 %-val rendelkezik, egyes esetekben hyponatraemia, hypocalaemia fordulhat elő, főleg olyan betegek-nél, akiknél a folyadékgyengesúly már károsodott.

Túladagolás: A terlipresszin farmakokinetikai tulajdonságai miatt a túladagolás nem valószínű. Fokozott fi-

gyelmet kell fordítani artériás magas vérnyomásban szenvedő betegekre (lásd 4.3)

Csomagolás: 5 x porampulla + 5 x oldószerampulla egy nagyobb dobozban.

Felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások: A Glypressin porampulla tartalmát a mellékelt steril oldószerben kell feloldani. A tiszta oldatot szigorúan csak intravénásan lehet beadni. Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni.

Kizárólag orvosi rendelvényre, az egészségügyi szolgáltatást nyújtók számára rendelhető, illetve kiadható gyógyszerkészítmények (I)

OGYI-T-7887/02 (5 x porampulla + 5 x oldószerampulla) Olvassa el az alkalmazási előírást!

További információért forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának képviselőjéhez:

FERRING
PHARMACEUTICALS

FERRING MAGYARORSZÁG Kft.
1138 Budapest, Váci út 140.
Tel: 06-1-236 3800

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- DR. SZÉKELY HAJNAL 325 KORTIKOSZTEROIDOK ALKALMAZÁSÁNAK ÚJABB
DR. MIHELLER PÁL SZEMPONTJAI GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN
DR. MŰZES GYÖRGYI
DR. TULASSAY ZSOLT
- DR. SÁRMÁN BEATRIX 333 AZ EPIDERMÁLIS NÖVEKEDÉSI FAKTOR RECEPTOR
DR. TULASSAY ZSOLT GÁTLÓ KEZELÉS SZEREPE ÁTTÉTET ADÓ
VASTAGBÉLRÁKBAN
- DR. HAGYMÁSI KRISZTINA 341 A VASTAGBÉL ADENOMATOSUS POLYPUSAI
DR. TULASSAY ZSOLT
- DR. LAKATOS GÁBOR 349 A NEM ALKOHOLOS EREDETŰ ZSÍRMÁJ KEZELÉSI
LEHETŐSÉGEI

ESETISMERTETÉSEK

- DR. ANNAHÁZI ANITA 357 TÖBBCSATORNÁS NYELŐCSŐIMPEDANCIA-
DR. RÓKA RICHÁRD MÉRÉSEL IGAZOLT, KRÓNIKUS KÖHÖGÉST OKOZÓ,
DR. IZBÉKI FERENC DÖNTŐEN NEM SAVAS GASZTROOESOPHAGEALIS
DR. LONOVICS JÁNOS REFLUX ESETE
DR. WITTMANN TIBOR
- DR. ROSZTÓCZY ANDRÁS
- DR. PREGUN I. 363 A GASZTROSZKÓPIA RITKA SZÖVŐDMÉNYE:
DR. ZÁGONI T. A NYELŐCSŐBEN MEGFORDULT ENDOSZKÓP
DR. PÉTER A.
DR. MÁTHÉ Z.
DR. TULASSAY ZSOLT
- DR. SIPOS FERENC 365 A „FELE-FELE KÖRÖM” JELENTŐSÉGE CROHN-
DR. ZÁGONI TAMÁS BETEGSÉGBEN
DR. JUHÁSZ ESZTER
DR. JUHÁSZ MÁRK
DR. TULASSAY ZSOLT

ORVOSTÖRTÉNET

- DR. JAKÓ JÁNOS 369 SZÁZHATVAN ÉVE SZÜLETETT LÓRENCZ GYULA,
DR. KÜHRNER ÉVA A SZABOLCSVÁRMEGYEI ERZSÉBET KÖZKÓRHÁZ
(MA JÓSA ANDRÁS KÓRHÁZ) ELSŐ BELGYÓGYÁSZ
FŐORVOSA – ADALÉKOK AZ ÖNÁLLÓ
BELGYÓGYÁSZATI OSZTÁLY KIALAKULÁSÁNAK
TÖRTÉNETÉHEZ

1a PHARMA

Hosszú távon a
legkedvezőbb áron!



FAMOTIDIN 1a Pharma

20 mg

30 db filmtabletta

1a PHARMA

*

FAMOTIDIN 1a Pharma

40 mg

30 db filmtabletta

1a PHARMA

Referencia készítmény*

OMEPRAZOL 1a Pharma

20 mg

14 db/28 db kapszula

1a PHARMA



POSTACÍM: 1a Pharma
1301 Budapest, Pf.: 66.



INFORMÁCIÓ:
(36 1) 430 2676



TELEFAX:
(36 1) 430-2679



HONLAP:
www.1apharma.hu



E-MAIL:
1apharma.hungary@1apharma.com

KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ

- DR. IVÁNYI JÁNOS 375 AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYESÜLET (EME) ORVOS- ÉS
GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁNAK
XVII. TUDOMÁNYOS ÜLÉSSZAKA – KOLOZSVÁR, 2007.
ÁPRILIS 12–14.

KÖNYVISMERTETÉS

- DR. SZÉLL KÁLMÁN 376 GAÁL CSABA: SZAKÍRÁS. (BEVEZETÉS A
TUDOMÁNYOS MUNKÁK ÉRTÉKELÉSÉHEZ,
ÍRÁSÁHOZ)
- 377 TÁJÉKOZTATÁS A SZERZŐKNEK

A DÉL-MAGYARORSZÁGI BELGYÓGYÁSZ DECENTRUM 2007. ÉVI VÁNDORGYŰLÉSE

- DR. IVÁNYI JÁNOS 379 BEKÖSZÖNTŐ
- 380 ABSZTRAKTOK
- 396 NÉVMUTATÓ

A Magyar Belorvosi Archívum következő számának tervezett tartalma

Összefoglaló közlemények

- Dr. Reismann Péter és mtsai: A hormonvizsgálatok fejlődésének 50 éve. Nemzetközi visszatekintés és hazai tapasztalatok
- Dr. Patócs Attila és mtsai: A PTEN tumorszuppresszor gén jelentősége endokrin és nem endokrin daganatokban
- Dr. Halász Zita és mtsai: Többszörös hypophysis hormonhiány genetikai okai: a hypophysis transzkripció faktorok jelentősége
- Dr. Bajnok László: A renovascularis betegség diagnosztikájának és kezelésének nehézségei
- Dr. Magony Sándor és Dr. Julesz János: Terhesség és prolactinoma

Eredeti közlemények

- Kósa P. János és mtsai: Új, a glükokortikoidok csontsejtekre gyakorolt hatásának közvetítésében szerepet játszó gének azonosítása izolált és immortalizált eger osteoblast sejteken
- Dr. Tőke Judit és mtsai: A kalcium-szenzor gén mutáció-vizsgálat hazai tapasztalatai

Esettanulmányok

- Dr. Barta György és mtsai: Diagnosztikai tévedést okozó intrapancreaticus melléklep ektópiás Cushing-szindrómában
- Dr. Szücs Nikolette és mtsai: Interleukin-6 termelő malignus pheochromocytoma
- Dr. Józsa Csilla és mtsai: Etomidát-kezelés súlyos Cushing-kórban

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Annaházi Anita

2004-ben végzett a Szegei Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. 2005 óta belgyógyász rezidens, a Szegei Tudományegyetem I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik. Érdeklődési területe a gasztroenterológia, azon belül a tápcsatorna motilitási zavarai.

Dr. Hagymási Krisztina

1997-ben fejezte be tanulmányait a SE Általános Orvostudományi Karán *summa cum laude* eredménnyel. 2002-ben *summa cum laude* eredménnyel szerzett Ph.D. fokozatot („A máj redox homeostasisának tanulmányozása kísérletes és humán vizsgálatokban. Antioxidáns betegség–Antioxidáns kezelés”). 2001. október 1-től a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik központi gyakornokként, majd klinikai orvosként.

Dr. Jakó János

A Debreceni OTE-n szerzett diplomát 1963-ban. Belgyógyász és hematológus szakorvos. A Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Jósa András Kórház nyugalmazott belgyógyász osztályvezető főorvosa, a Magyar Belorvosi Archivum rovatvezetője. Szabad idejében orvos-numizmatikával foglalkozik.

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 savfűgő megbetegedések.

Dr. Pregun István

1995-ben szerzett diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Végzése óta az egyetem II. 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 gyomor betegségei és az idült májbetegségek.

Dr. Sármán Beatrix

Egyetemi diplomáját 1996-ban szerezte a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1996-tól 3 évig a SE. II. Sz. Belgyógyászati Klinika ösztöndíjas PhD-hallgatója, majd munkatársa. PhD-értekezését 2002-ben védte meg. Belgyógyász és endokrinológus szakorvos.

Dr. Sipos Ferenc

2001-ben szerzett diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2001–2004 között nappali tagozatos PhD hallgató a SE II. Belgyógyászati Klinika Sejtanalitika Laboratóriumában. A vastagbélhám gyulladásban jelentkező sejtkinetikai eltéréseiről szóló PhD értekezését 2007-ben védte meg. 2004–2006 között gasztroenterológus rezidens, 2006 óta gasztroenterológus szakorvosjelölt a SE II. Belgyógyászati Klinikáján.

Dr. Székely Hajnal

1995–2001 között a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karának hallgatója, majd 2003. szeptemberben a SE AOK és az Oktatási Minisztérium Ekvivalencia és Információs Központja által szervezett szakmai vizsgát tett. 2004. október óta a szakmai érdeklődésének megfelelően a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján gasztroenterológus rezidensként dolgozik.

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@bel1.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

Dr. Lehoczky Dezső

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

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

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. de Châtel Rudolf

Dr. Herszényi László

Dr. Karádi István

Dr. Rác Károly

Dr. Romics László

Dr. Sonkodi Sándor

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szemere Pál

Dr. Tenczer József

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

Orvostörténeti és orvosi írem rovatvezetők:

Dr. Jakó János

Dr. Süle Tamás

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.

1146 Budapest, Hermína út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Gutti Péter

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető

a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek

4200 Ft, közületeknek 6825 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági

díja tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az előfizetés

beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2007. 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>

KORTIKOSZTEROIDOK ALKALMAZÁSÁNAK ÚJABB SZEMPONTJAI GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN

Dr. Székely Hajnal, Dr. Miheller Pál, Dr. Múzes Györgyi, Dr. Tulassay Zsolt

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

ÖSSZEFOGLALÁS: A kortikoszteroidok hatékony gyulladáscsökkentő és immunmoduláns szerek, ezért a klinikai gyakorlatban számos kórkép kezelésének értékes összetevői. Összetett hatásmechanizmus révén szerepük fontos a gyulladással járó válasz módosításában. A krónikus gyulladással járó bélbetegségek (IBD) kezelésében is széles körben alkalmazott, hatékony szerek. A kezelési stratégia egymást követő fázisai az akut elváltozások megszüntetése, majd a remisszió fenntartása. A kortikoszteroidkezelést mindig egyénre szabottan kell vezetni, a terápiás válasz és tolerancia szem előtt tartásával. A szteroidok parenterálisan, orálisan, illetve lokálisan alkalmazhatók. A parenterálisan és orálisan adott kortikoszteroidok IBD közepesen súlyos és súlyos relapszusainak akut kezelésében játszanak szerepet. A bélben helyileg ható készítmények – a vékonybél disztális, illetőleg a vastagbél proximális szakaszán történő hatóanyag-felszabadítás révén – elsősorban ileocecalis érintettséggel járó Crohn-betegségben használatosak. A kúp/hab formájában alkalmazható szerek proctitis eseteiben, míg az enemák a flexura lienalisig terjedő IBD esetén használhatók. A remisszió fenntartásában a szteroidokat nem találták kellően eredményesnek. Terápiás hatékonyságuk mellett a kortikoszteroidoknak számos mellékhatásuk is jelentkezhet, amelyek korlátozzák alkalmazásukat. Ezért a szteroidkezelés a haszon/kockázat folyamatos mérlegelését igényli.

Kulcsszavak: kortikoszteroidok, gyulladással járó bélbetegség, relapszus, remisszió

Székely H, Miheller P, Múzes Gy, Tulassay Zs: STEROID THERAPY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE – RECENT CONSIDERATIONS

SUMMARY: Corticosteroids have potent anti-inflammatory and immunomodulatory effects and are clinically invaluable in the treatment of a wide variety of conditions. Their complex mechanism of action guarantees their continued use as therapeutic agents in inflammatory bowel disease. Therapy is sequential to treat acute disease and then to maintain remission. The treatment of patients should be individualized based on the patients prior symptomatic response and tolerance to corticosteroid therapy. The beneficial effects of corticosteroid therapy can be achieved by the use of parenteral, oral and topical agents. Parenteral and oral corticosteroids are used for the acute treatment of patients with moderate to severe relapses of IBD. Enteric preparations with distal small intestinal and proximal colonic release can be beneficial in ileocecal CD. Topical agents in the form of suppositories or foam have been used to treat patients with proctitis, whereas enemas are effective in patients with disease up to the splenic flexure. Although corticosteroids are effective for induction of remission, they have not been shown to be effective for maintenance of remission. The favorable therapeutic effects of corticosteroids are counterbalanced by side effects that are frequently seen with their prolonged use. The fact, that their mechanism of action remains poorly understood and controversial may also limit their administration.

Key words: corticosteroids, inflammatory bowel disease, acute disease, remission

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 325–332.

Rövidítések

IBD: gyulladással járó bélbetegség; CD: Crohn-betegség; UC: colitis ulcerosa; hsp: hőszokkfehérje; GREs: glukokortikoid-specifikus rész; NF- κ B: nukleáris faktor- κ B; AP-1: aktiváló fehérje-1; TNF- α : tumor necrosis factor- α , IL-1 β : interleukin-1 β , GM-CSF: granulocytamacrophag kolónia stimuláló faktor; Anx-1: annexin-

1; IL-10: interleukin-10; I- κ B α : inhibitor- κ B α ; PLA2: foszfolipáz A2; COX2: ciklooxygenáz 2; NOS: nitrogén-oxid-szintáz; MAPK: mitogén-aktivált proteinkináz; MDR gén: multi drug resistance gén

A gyulladással járó bélbetegségek (IBD) kezelése jól meghatározott tényezők – így a betegség elhelyezkedése (ileocecalis vagy csak a vastagbél érintettségével járó

Crohn-betegség (CD), proctitis vagy pancolitis formájában megnyilvánuló colitis ulcerosa [CU]), súlyossága (enyhe, közepesen súlyos illetve súlyos), valamint a lehetséges szövődmények társulása – figyelembevételén alapul. A kezelést egyénre szabottan kell alkalmaznunk, a terápiás válasz és tolerancia szem előtt tartásával. A kezelés egymást követő fázisait az akut gyulladás (és következményeinek) megszüntetése, majd az elért remisszió fenntartása jelentik. Sebészi kezelés passzázszavart okozó szűkületek, praecancerosus vagy cancerosus folyamatok, gennyedéssel járó szövődmények, ill. a gyógyszeres terápiára refrakter esetekben jön szóba.

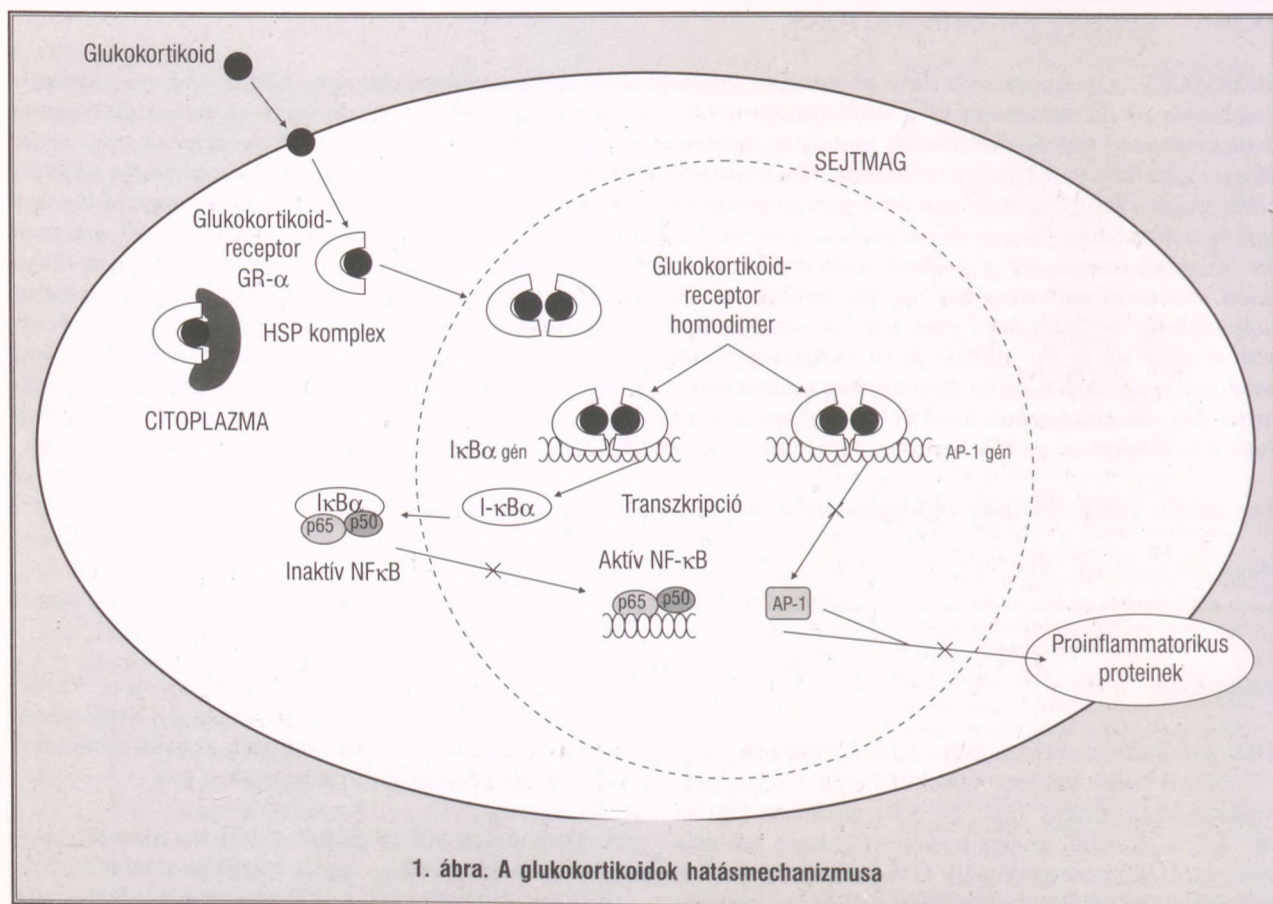
A glukokortikoidok az elmúlt ötven évben a hosszú távú alkalmazással együtt járó fokozott kockázat ellenére is a gyulladásgátló terápia alapvető készítményeivé váltak. Gyulladáscsökkentő és immunmoduláns hatásuk révén a klinikai gyakorlatban számos kórkép kezelésének értékes elemei. Terápiás hatékonyságuk mellett a kortikoszteroidoknak számos mellékhatásuk is jelentkezhet, amelyek korlátozhatják alkalmazásukat. Ezért a szteroidterápia a haszon/kockázat folyamatos mérlegelését igényli.

Kortikoszteroidok hatásmechanizmusa

A kortikoszteroidok a génexpresszió befolyásolása, a sejtmétabolizmus károsítása, valamint bizonyos sejt-

típusokra gyakorolt citotoxicitás révén módosíthatják a gyulladásos választ. Hatásukat specifikus glukokortikoid-receptor (GR) közvetíti.⁶ A GR a mineralokortikoid-, nemihormon-, pajzsmirigyhormon-, ill. a D-vitamin-receptorok családjába tartozó, 777 aminosavból felépülő proteinek. Ligandkötő, DNS-kötő és más funkcionális részekkel rendelkezik. Az inaktív receptor a citoplazmában egy 90 kDa hőszokkfehérjéhez (hsp) kapcsolódik, amely megakadályozza a receptor sejtmagba jutását. A „klasszikus” GR-aktiváció során a zsírolédkony glukokortikoidok a sejtmembránon áthaladva a GR-hez kötődnek, majd foszforilációs folyamatok eredményeként receptor-ligand komplex képződik. Ezt követően a hsp90 leválik a receptorról, miáltal a receptor-hormon komplex a sejtmagba juthat. A sejttagon belül a GR-homodimer a DNS meghatározott, glukokortikoid-specifikus részével (glucocorticoid responsive elements – GREs) kapcsolódik, és a gének promoter régiójához kötődve indukálja vagy gátolja azok átíródását.³⁰ A GR két izoformája különíthető el: a szteroidok legtöbb hatásáért a GR- α a felelős, míg a β -variáns 35 aminosavval kevesebbet tartalmaz a C-terminális részen, és így nem képes a ligand megkötésére és a génexpresszió aktiválására (1. ábra).

Újabb vizsgálatok igazolták, hogy ehhez a klasszikus modellhez képest a folyamatok összetettebb módon zajlanak.³² A figyelem egyre inkább a ligandindukált GR-



1. ábra. A glukokortikoidok hatásmechanizmusa

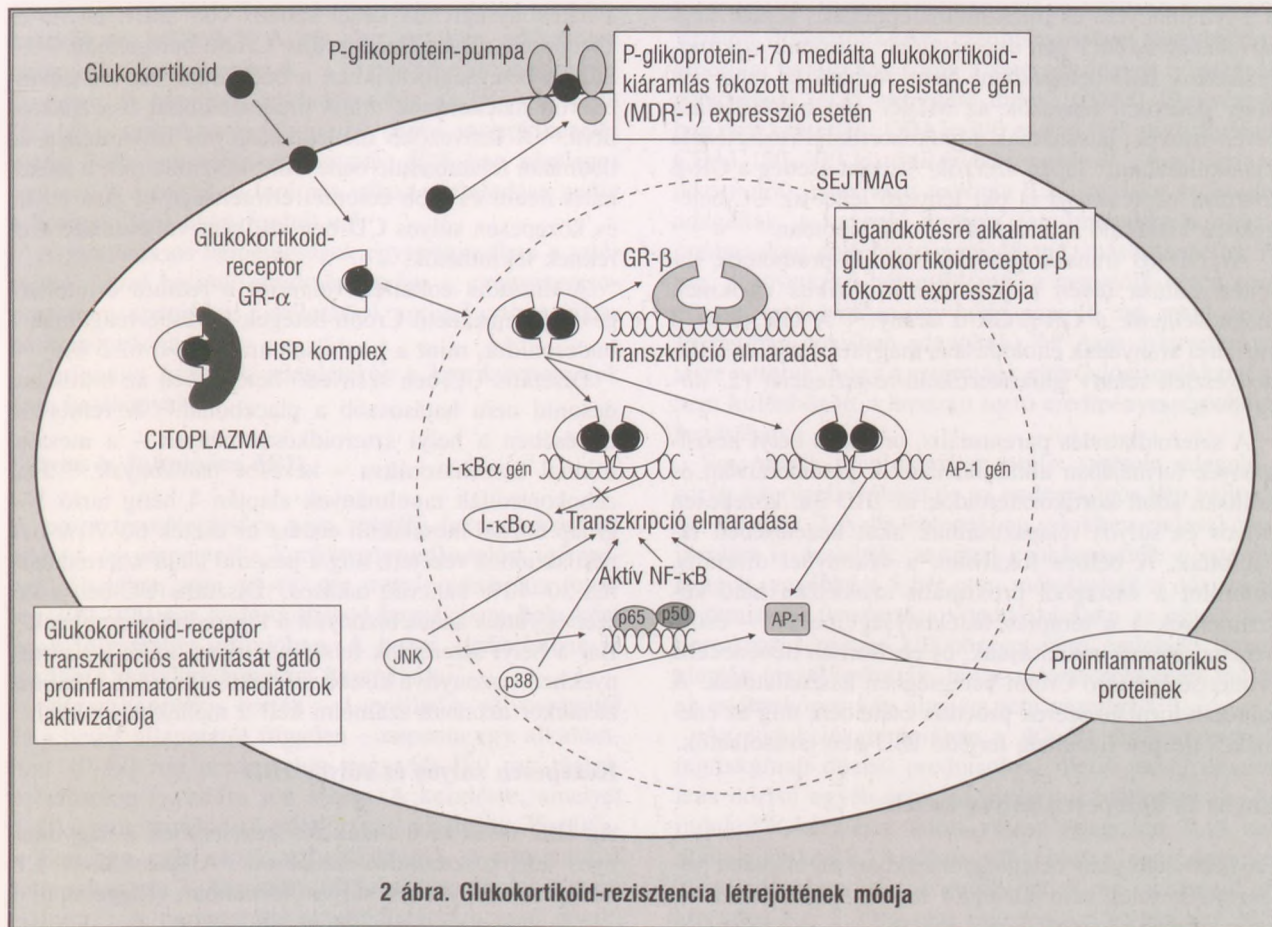
transzkripció és más transzkripció regulátorok – pl. a nukleáris faktor- κ B (NF- κ B), aktiváló fehérje-1 (AP-1) – közötti kölcsönhatás irányába terelődött. A különböző ingerek hatására aktiválódott NF- κ B a sejtmagba vándorol, a megfelelő génszakaszhoz kötődve aktiválja a transzkripcióban részt vevő molekulát, végül az RNS-polimeráz II révén gyulladásgéneket, citokineket, kemokineket, adhéziós molekulákat, komplementfaktorokat és receptoraikat transzkripcióját eredményezi. A szteroid által aktivált GR a sejtmagba jutva gátolja az előbbi folyamatokhoz szükséges aktivátor molekulákat, ezáltal csökkenti a gyulladásgéntranszkripció elemeket. Ezenkívül az RNS-polimeráz II C-terminális részén a foszforilációs folyamatok blokkolásával újabb aktiváció gátlására is képes. Mivel az NF- κ B számos proinflammatorikus citokin – TNF- α , IL-1 β , GM-CSF – transzkripcióját aktiválja, a molekula szteroidok általi gátlása antiinflammatorikus hatású.¹⁶

Az ún. gyulladásgátló fehérjék géneinek aktivációja szintén szerteágazó lépések sorozata. Az azonban valószínűtlen, hogy a szteroidok széleskörű gyulladásgátló hatását a néhány antiinflammatorikus gén (Anx-1, IL-10, I- κ B α) átíródására gyakorolt hatása magyarázná. A hosszan tartó szteroidhatás létrejöttében olyan glukokortikoid-indukált proteinek is szerepet játszanak, amelyek önmagukban is antiinflammatorikus sajátssá-

gúak. Ilyen az annexin-1 (Anx-A1),²⁹ amely a leukocita-adhézió és -migráció, a gyulladásgéneket, a foszfolipáz-A2 (PLA2-), a ciklooxygenáz-2 (COX2) és a nitrogén-oxid-szintáz (NOS) gátlásával blokkolja a gyulladásgéneket, és az IL-10 aktiválása révén is hat. A szteroidok által indukált antiinflammatorikus protein a mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) foszfatáz-1 is, amely defoszforizálja (ezáltal inaktiválja) a c-Jun mediálta transzkripciót. Ez a mechanizmus a szteroidok gyulladásgátló hatásának lényeges eleme.⁹

A szteroidok adását követően gyorsan kialakuló hatása elsősorban nem ezeken a genomikus hatásokon,⁸ hanem az immun- és gyulladásgéneket befolyásolásán alapul.⁴ A növekedett koncentrációban jelen levő szteroidok a sejtek foszfolipid membránjába beépülve módosítják azok fizikokémiai tulajdonságait, ami pedig megváltoztatja a membrán felépítésében részt vevő proteinek és receptorok szerkezetét/működését. A szteroid és a membrán-GR (mGR) kölcsönhatásai, a következményes folyamatok károsíthatják a sejt működését.

Régóta ismert, hogy a glukokortikoidok indukálják a T-lymphocita- és a monocytaapoptózist.³⁶ Bár az apoptózis mikéntje nem egyértelmű, legújabb bizonyítékok szerint a szteroidok a membránpotenciál megváltoztatásával vezetnek a génextpresszió specifikus módosulá-



sához, ezáltal sejtetve az apoptózis indukciójának újabb lehetséges módozatát.²⁵

Szteroidkezelés gyulladásoos bélbetegségekb

Szteroid adása súlyosabb lefolyású IBD esetében jön szóba. Bár összetett hatásmechanizmusuk révén a szteroidok aktív IBD-ben hatékonyak, statisztikai elemzések szerint mégis a rövid idejű szteroidkezelés során remisszióba került UC-betegek 12%-a, CD-betegek 26%-a a későbbiekben sebészi beavatkozást igényel. Ez az arány a terápia kezdetétől számított egy éven belül 30, illetőleg 38%-ra növekedhet.¹³ Aktív IBD-ben a szteroiddal kezelt, de nem kellően reagáló Crohn-betegek akár 50%-a, míg a colitis ulcerosában szenvedők közel 20%-a szorul műtetre élete során. A glukokortikoid-rezisztencia kialakulásában az MDR (multi drug resistance) gén¹² és β -glukokortikoid-receptor¹⁸ szerepét hangsúlyozzák.

Az MDR1 gén a 7q kromoszómán helyezkedik el. Ez a gén a P-glikoprotein 170-et kódolja, amely a glukokortikoidok sejtekből történő aktív transzportjában szerepel, ezáltal csökkentve a szteroidok intracelluláris koncentrációját. A molekula a lymphocytákon és az intesztinális epiteliális sejteken (IEC) expresszálódik (az emésztőrendszerben a legkifejezettebben az ileum, a disztális colon és a rectum területén). Egyes kutatók a T-lymphocyták és intesztinális epiteliális sejtek megnövekedett MDR1 gén expresszióját igazolták szteroid-rezisztens IBD-betegekben. Nem zárható ki tehát az, hogy genetikai tényezők az MDR1 gén befolyásolása révén szerepet játszhatnak a glukokortikoid-rezisztencia kialakulásában.¹² Japán szerzők¹⁸ szerint esetleg a GR- β fokozott expressziója is oki tényező lehet az UC-betegekben kialakuló szteroidrefrakter állapotban.

Az NF- κ B transzkripciósi faktor GR-promoterre kifejtett hatása révén a proinflammatorikus citokinek megnövelhetik a GR- β /GR- α arányt.⁴¹ A GR α és β variánsa arányának eltolódása is magyarázhatja az IBD-ben észlelt relatív glukokortikoid-rezisztenciát (2. ábra).^{35,42}

A szteroidkezelés parenterális, orális és helyi készítmények formájában alkalmazható. A parenterálisan és orálisan adott kortikoszteroidok az IBD ún. közepesen súlyos és súlyos relapszusainak akut kezelésében tanácsoltak. A bélben lokálisan, a vékonybél disztális, valamint a vastagbél proximális szakaszán ható készítmények – a terápiás hatékonyság mellett – csökkent szisztémás toxicitásúak, és elsősorban ileocecalis érintettséggel járó Crohn-betegségben használatosak. A kúp/hab formájú szerek proctitis eseteiben, míg az enémák a flexura lientalisig terjedő IBD-ben javasolhatók.

Enyhe és közepesen súlyos esetek

Enyhébb lefolyású betegségformákban az elsőként választott kezelés nem kielégítő hatása – pl. colitis ul-

cerosában mesalamin, ileocecalis CD-ben budesonid – indokolhatja a szteroid bevezetését.

A terminális ileum és a jobb oldali colonfél érintettségével járó enyhe/közepesen súlyos Crohn-betegségben elsősorban a vékonybél terminális részében felszabaduló budesonid hatóanyagú készítmény javasolt. A budesonid lokális szteroid, a GR iránti affinitása kifejezett. A gyógyszer mikrokapszulákból áll, 5,5 feletti pH-nál oldódik. A hatóanyag 52–70%-a az ileocecalis szakaszból szívódik fel, átlagosan 6,4 óra alatt. Nagyrészt a májban a citokrom P-450 rendszer révén alakul inaktív metabolitokká, így a szisztémás keringést csak az alkalmazott dózis 10–15%-a terheli. A hagyományos szteroidokhoz képest kedvezőbb mellékhatásprofilja összefügghet a készítmény csökkent szisztémás biohasznosulásával.^{10,23}

Ileocecalis Crohn-betegség remisszióindukciójakor „A” szintű evidencia támasztja alá az ileumban felszabaduló budesonid alkalmazását.¹⁴ A szer 8 héten át 9 mg/nap dózisban a remisszió előidézésében lényegesen hatékonyabbnak bizonyult, mint a placebo (51% vs. 20%). A 8 héten keresztül adagolt 4 g/nap mesalaminnal történt összehasonlításakor a budesonid szintén hatásosabb volt aktív CD esetén (45%, illetve 69%).³⁹ A megfelelő hatás kialakulásához rendszerint két hét szükséges. A remisszióindukció tekintetében az orális budesonid- és a prednisolonkezelés összehasonlításakor a hatékonysági ráta közel azonos volt aktív, enyhe és közepesen súlyos ileocecalis Crohn-betegekben.^{1,5,15,33} Súlyos betegségformákban a budesonid viszont kevésbé volt hatékony az orális prednisolonnal összehasonlítva.²⁰ A kedvezőbb mellékhatásprofil ismeretében az ileumban felszabaduló budesonid-készítmények a terminális ileum és jobb colonefél érintettségével járó enyhe és közepesen súlyos CD-ben elsőként választandó szereknek tekinthetők.

A disztális colonefél, valamint a rectum érintettségével jellemezhető Crohn-betegek kevésbé reagálnak a budesonidra, mint a prednisolonra (47 vs. 62.5%).¹

Disztális UC-ben szenvedő betegekben az orális budesonid nem hatásosabb a placebónál.²² A remisszió elérésében a helyi szteroidkészítmények – a mesalaminnal összehasonlítva – kevésbé hatékonyak.^{7,26} Placebokontrollált tanulmányok alapján 4 hétig tartó 1–4 g/nap dózisú mesalamin enema az esetek 60–70%-ban remisszióhoz vezetett, míg a hasonló idejű szteroid enema 30–40%-ban volt hatásos.⁷ Disztális UC-ben a két szer együttes adása bizonyult a legeredményesebbnek.²⁸ Bár a helyi szteroidok felszívódása az orális készítményekhez viszonyítva kisebb mértékű, elhúzódó alkalmazásukkor azonban számolni kell a mellékhatásokkal.³

Közepesen súlyos és súlyos IBD

Az IBD rövid távú indukciós kezelésében a hagyományos kortikoszteroidok hatásosak. Alkalmazásuk CD közepesen súlyos és súlyos formáiban (függetlenül a

lokalizációtól), valamint ileocoecalis érintettségű, busonidra nem reagáló esetekben indokolt.

CD indukciós kezelésében a kortikoszteroidokat két nagy esetszámú, prospektív, randomizált, placebokontrollált vizsgálat is eredményesnek találta. Amerikai szerzők 162 beteget követve 60%-os remissziós arányt tapasztaltak napi 0,5–0,75 mg/tskg dózisu, fokozatosan csökkentett orális prednison 17 hetes adagolásával, összehasonlítva a placebo csoport 30%-os eredményével.³⁸ Európai szerzők 215, aktív betegségben (CDAI>150), 18 héten át napi 1 mg/tskg orális prednisonnal kezelt beteg 83%-ánál érték el remissziót, míg a placebo csoportban mindössze 38%-ban tapasztaltak javulást.²⁴ Más szerzők 142 közepesen súlyos Crohn-beteg 7 hétig tartó, hasonló adagú orális prednisonkezelését követően 92%-os remissziós arányt észleltek.

Népesség alapú tanulmányok felmérései szerint Crohn-betegek közel 43%-ában alkalmaznak szteroidkezelést. Közepesen súlyos és súlyos CD-betegek esetében – két nagy, észak-európai vizsgálat adatait elemezve – az 1 mg/tskg, ill. a napi 40–60 mg dózistartományú prednison ajánlható a remisszió elérésére.¹³

A kortikoszteroidok – mesalaminra nem reagáló vagy a kezelést nem toleráló – közepesen súlyos és súlyos UC-ben szintén fontos szerepet játszanak a remisszió elérésében. UC-ben – 8 g/nap szulfaszalazin és 40 mg/nap prednison hatékonyságát összehasonlítva – a remisszió elérésében a kortikoszteroidokat eredményesebbnek találták.⁴⁰ A két szer együttes adása nem bizonyult hatásosabbnak a szteroid-monoterápiával szemben. A betegség lefolyása során az UC-s betegek kb. 1/3-a szorul szteroidra:¹³ 30 napos szteroidkezelés során 54%-ban teljes remissziót, 30%-ban részleges remissziót értek el, a terápiás válasz elmaradása pedig a betegek 16%-ában fordult elő.

A gyulladásos bélbetegségek egyes típusában a szteroidok közel hasonló eredményessége e gyógyszer csoport nem specifikus, széleskörű antiinflammatorikus hatását igazolja.

Perianális fisztulák jelenlétekor a kortikoszteroidok nem hatékonyak.

Súlyos és fulmináns IBD

A po. szteroidterápiára nem reagáló betegek kórházi ellátást és parenterális kortikoszteroidkezelést igényelnek, általában napi 48–60 mg metilprednisonon (esetleg 300–400 mg hydrocortison) formájában, bolusként vagy folyamatos infúzióban. A hazai gyakorlatban is inkább a metilprednisonon használják.²⁷

Súlyos pancolitis esetén – a gyulladás súlyosságától és a beteg állapotától függően – naponta egy alkalommal 40–60 mg prednisonon vagy 60–120 mg metilprednisonon iv. adása jön szóba. A kezelésre, amelyet 5–10 napon át célszerű alkalmazni, a betegek 75–80%-a általában már napokon belül reagál. A parenterális szteroidterápia 7–10 napon túli folytatása általában nem ajánlott.¹⁹ A parenterális szteroidterápiára nem javuló

betegek esetében alternatívaként biológiai szerek, immunmodulátorok, vagy sebészi beavatkozás lehetősége mérlegelendő.

Crohn-betegekben – a parenterális szteroid adagolásával összefüggésben – eddig nem történt randomizált, kontrollált tanulmány, mégis gyakorlati eredményességük alátámasztja és indokolja alkalmazásukat. Az iv. kortikoszteroidok 76%-ban (38/49) eredményeztek remissziót.³⁷ UC és CD közepesen súlyos és súlyos esetekben a parenterális szteroidkezelés hasonlóan eredményes.

Adagolás és dóziscsökkentés IBD-ben

Az IBD-betegek körében több, a hatásos szteroiddózisokat felmérő vizsgálat készült. Népesség alapú tanulmányok alapján a prednisonon 40–60 mg/nap vagy 1 mg/tskg/nap adagja mintegy 50%-ban vezet remisszióhoz. A különböző (napi 20, 40, illetve 60 mg) prednisonon adagok összehasonlításakor a nagyobb adagok ugyan hatékonyabbak, azonban a mellékhatások is gyakoribbak.² Crohn-betegekben hasonló felmérés nem készült, azonban ismert, hogy 1 mg/tskg/nap szteroid nagyarányú remissziót eredményez.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a szteroidkezelésre reagáló CD- és UC-betegek között a dózis csökkentésének üteme nem befolyásolja a betegség kimenetelét. Egyes tanulmányokban különböző módon vezetett dóziscsökkentés eredményességét követték (az amerikai tanulmány során a szteroid dózisuát a betegség súlyosságát jelző aktivitási index [CDAI] függvényében csökkentették: CDAI=300 esetén 0,75 mg/tskg/nap, CDAI 150–300 közötti értékei esetén 0,5 mg/tskg/nap dózisu, 150 index alatt naponta 0,25 mg/tskg szteroidot adagoltak, a hasonló európai tanulmányban a metilprednisonon első héten napi 48 mg, második héten 32 mg, a következő héten 24 mg, a negyedik héten napi 20 mg, ezt követően egy hétig napi 16 mg, majd végül 12 mg/nap dózisu adagolták).^{24,38} Arra a következtetésre jutottak, hogy a szteroidok eltérő dóziscsökkentése nem különbözött a hosszan tartó eredményesség vonatkozásában.

Egy másik tanulmányban orális szteroid adagolása során a terápiás választ és az endoszkópos kép változását követték.²¹ Azon betegekben, akikben endoszkópos javulást is észleltek, azonnal csökkentették a szteroid adagját, egyébként 5 hét után mérsékeltek a dózisuokat. A remisszió fenntartása vonatkozásában az egyes csoportokban lényeges különbséget nem észleltek. Ennek alapján megállapították, hogy a dóziscsökkentés módja az endoszkópos kép alapján nem vezethető.²¹

Az indukciós terápiában a 40–60 mg/nap vagy 1 mg/tskg/nap dózisu prednisonon, illetve ezzel ekvivalens dózisu egyéb szteroid bizonyult hatékonynak. Az indukciós kezelésre adott válasz átlagosan 7–14 nap után jelentkezik. A dóziscsökkentésre a prednisonon 20 mg dózisuig való fokozatos, heti 5 mg-mal, majd ezt követően heti 2,5 mg-mal való redukciója ajánlott. Más

1. táblázat. Gyulladásos bélbetegségben választandó gyógyszeres kezelés

IBD súlyossága	Disztális UC	Kiterjedt UC	Crohn-betegség
Enyhe	Po. vagy rektális ASA, rektális szteroid	Po. ASA	Po. ASA, po. metronidazol orális budesonid
Közepesen súlyos	Po. vagy rektális ASA, rektális szteroid	Po. ASA	Po.szteroid (budesonid), po. AZA/mercaptopurin
Súlyos	Po. vagy iv. szteroid, rektális szteroid	Po. vagy iv. szteroid iv. cyclosporin	Po. vagy iv. szteroid, iv. methotrexat, iv. infliximab
Refrakter	Po. vagy iv. szteroid + po. AZA/mercaptopurin	Po. vagy iv. szteroid + po. AZA/mercaptopurin	Iv. infliximab
Perianális	–	–	Po. metronidazol/ciprofloxacín, iv. infliximab, po. AZA/mercaptopurin
Remisszió	Po. vagy rektális ASA, po. AZA/mercaptopurin	Po. ASA, po. AZA/mercaptopurin	Po. AZA/mercaptopurin, mesalamin, metronidazol

ASA: aminoszalicilsav; AZA: azatioprin

szteroid esetén ezzel ekvivalens dózisok és hasonló módon vezetett csökkentésük végezhető.

A budesonid kezdeti 9 mg-ját fokozatosan 6, majd 3 mg-ig csökkenthetjük. Ajánlott adagolási mód: 8 hétig 3×3 mg budesonid, ezt követően kéthetente 3 mg-mal csökkentve elhagyni a készítmény alkalmazását. 1–2 hét alatt nagy dózisu orális kortikoszteroidra nem megfelelően reagáló betegekben parenterális szteroid javasolt. Az alkalmazott parenterális kortikoszteroidok átlagos dózisa 48–60 mg metilprednisonon, illetve 300–400 mg hydrocortison.

Ha a szteroid dózisa nem csökkenthető az antimetabolit- vagy infliximabkezelés javallata vethető fel.

Fenntartó terápia

Bár a kortikoszteroidok hatékonyak a gyulladásos bélbetegségek remissziójának indukciójában, a remisszió fenntartásában nem eredményesek. A hosszan tartó adagolásukkal járó kockázatok felülmúlják hasznukat.

A fenntartó kezelésben a szteroidok nem bizonyultak hatékonynak UC-betegekben.³¹ A különböző ideig folytatott adagolási módok (napi 50 mg orális cortison, 6 hónapig javasolt napi 3×5 mg prednison vagy napi 40 mg prednisonon 3 hónapig tartó szedése) esetén nem volt a szteroidindukált remisszió fenntartható. Ezért a szteroidok nem javasoltak UC-betegek fenntartó kezelésében.

A nagyszámú betegen végzett amerikai és európai felmérés nyújtotta a legteljesebb körű adatot a CD-betegek körében a remisszió fenntartásaként adagolt prednisonoterápiáról.^{24,38} A tanulmányba részben 17 hétig tartó (szteroid, szulfaszalazin, azathioprin vagy placebo) indukciós terápiaiban részesült, részben pedig a

tanulmány kezdetekor már remisszióban levő betegeket vontak be és az előbbi szerek fenntartó dózisait (prednisonon esetén 0,25 mg/tskg/nap) adagolták. Egy év elteltével a betegek 75%-a, illetve a placebocsoport tagjainak 70%-a volt még mindig remisszióban (p=0,001). Egy másik csoportot az indukciós kezelés nélkül vontak be a tanulmányba. Placebót, kis dózisu szulfaszalazin-, prednisonon- vagy azathioprinkezelést folytattak. Egyik protokoll sem bizonyult hatékonyabbnak a placebónál egy év elteltével a klinikai relapszus megelőzésében és a sebészi beavatkozás szükségességében.³⁸ Hasonló következtetésre jutottak 452 beteg bevonásával történt európai tanulmány szervezői is, akik napi 48 mg, csökkentő dózisu prednisonon, napi 3 g szulfaszalazint, a kettő kombinációját vagy placebót adagoltak.²⁴ Egy év elteltével a szteroiddal kezelt csoport 57%-a, a kombinált kezelést folytatók 50%-a, a mesalazinkezelésben részesülők 43%-a, valamint a placebocsoport tagjainak 30%-a maradt remisszióban és nem alakult ki a betegség relapszusa. Bár ezen adatok alapján a szteroidterápia és a kombinációs kezelés hatásosnak tűnhet fenntartó terápiaként, nem találtak különbséget a kezelt és placebót szedő csoportok tagjai között a betegség későbbi lefolyásában. A szteroiddal folytatott indukciós kezelés után szteroid adása során remisszióban maradt betegek vélhetően szteroiddependensek voltak. A rendelkezésre álló adatok alapján remisszióban levő CD-betegekben sem ajánlott a fenntartó kortikoszteroid-kezelés.

A fenntartó kezelést meghatározott dózisu gyógyszerkészítményre adott klinikai válasz és a relapszus megelőzése indokolja. A szteroidfüggőség arra utal, hogy nem lehetséges a dózis bizonyos szint alá csökkentése a betegség fellángolása nélkül. Előzetes felmérések alapján IBD-betegek akár 25–40%-a is szteroiddependens

lehet.¹³ Ezekben a betegekben elsősorban immunmodulátorok, bizonyos esetekben pedig biológiai szerek alkalmazása jöhet szóba.

A kedvező mellékhatásprofil figyelembevételével vizsgálták a budesonidterápia fenntartó kezelésként való alkalmazását budesoniddal vagy hagyományos kortikoszteroidokkal végzett indukciós terápiát követően. Négy tanulmány metaanalízise alapján azt tapasztalták, hogy a napi 6 mg budesoniddal kezelt 380 betegben a 3 mg készítmény adagolásához viszonyítva hosszabb ideig sikerült a remissziót fenntartani (268 nap az első csoportban, 170 nap a 3 mg budesonidterápiás, 154 nap a kontrollcsoportban).³⁴ A 6 mg budesonid szignifikánsan kedvezőbb volt a placebónál ($p=0,0024$); szignifikancia határán levő eredmény derült ki a 3 mg budesonidterápia-placebo összehasonlításban ($p=0,052$). 3, illetve 6 hónap elteltével a 6 mg szteroidot szedők csoportjában kisebb arányban ($p<0,05$) jelentkezett relapszus (25%, vs. 37%), mint a kisebb dózissal kezelték (39% vs. 51%), illetve a kontrollcsoport tagjainál (40% valamint 50%). E betegek aránya azonban egy év elteltével 51% volt a kontrollcsoport 59% arányához viszonyítva. A napi 6 mg budesonid a placebóhoz viszonyítva tehát megnövelte a relapszus kialakulásáig eltelt időt Crohn-betegek esetében. A gyógyszeres terápiával elért remisszióhoz hasonlóan a budesonid a sebészi remisszió idejét is meghosszabítja, ám nem befolyásolja a klinikai, valamint az endoszkópos relapszus arányát egy év elteltével.^{11,17}

A budesonid hosszan tartó adásának előnyei vitatottak. A budesonid-monoterápia megfontolandó azon enyhe vagy közepesen súlyos gyulladáisos bélbetegek kezelésében, akik a biológiai szereket, illetve immunmoduláns készítményeket nem tolerálják (1. táblázat).

Irodalom

1. Bar Meir S, Chowers Y, Lavy A, Lavy A, Abramovitch D, Sternberg A, Leichtman G, Reshef R, Odes S, Moshkovitz M, Bruck R, Eliakim R, Maoz E, Mittmann U: Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998; **115**: 835-840.
2. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF: Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962; **5302**: 441-443.
3. Braverman DL, Lachmann EA, Nagler W: Avascular necrosis of bilateral knees secondary to corticosteroid enemas. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; **79**: 449-452.
4. Buttgerit F, Scheffold A: Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids* 2002; **67**: 529-534.
5. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG: Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997; **41**: 209-214.
6. Chrousos GP: Glucocorticoid action network - an introduction to systems biology (comment). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 563-564.
7. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB: A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 1263-1276.
8. Daufeldt S, Lanz R, Allera A: Membrane-initiated steroid signaling (MISS): genomic steroid action starts at the plasma membrane. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; **85**: 9-23.
9. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G: The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappa B or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev* 2003; **24**: 488-522.
10. Edsbacker S, Bengtsson B, Larsson P, Lundin P, Nilsson A, Ulmius J, Wollmer P: A pharmacoscintigraphic evaluation of oral budesonide given as controlled-release (Entocort) capsules. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17**: 525-536.
11. Ewe K, Bottger T, Buhr HJ, Ecker KW, Otto HF: Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial German Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; **11**: 277-282.
12. Farrel RJ, Murphy A, Long A, Donnelly S, Cherikuri A, O'Toole D, Mahmud N, Keeling PW, Weir DG, Kelleher D: High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. *Gastroenterology* 2000; **118**: 279-288.
13. Faubion Jr JA, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ: The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population based study. *Gastroenterology* 2001; **121**: 255-260.
14. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, Nilsson LG, Person T: Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; **331**: 836-841.
15. Gross V, Andus T, Caesar I, Bischoff SC, Lochs H, Tromm A, Schulz HJ, Bar U, Weber A, Gierend M, Ewe K, Scholmerich J: Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; **8**: 905-909.
16. Hayasi R, Wada H, Ito K, Adcock IM: Effects of glucocorticoids on gene transcription. *Eur J Pharmacol* 2004; **500**: 51-62.
17. Hellers G, Cortot A, Jewell D, Leijonmarck CE, Lofberg R, Malchow H, Nilsson LG, Pallone F, Pena S, Persson T, Prantera C, Rutgeerts P: Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1999; **116**: 294-300.
18. Honda M, Oritani F, Ayabe T, Imai S, Ashida T, Obara T, Kohgo Y: Expression of glucocorticoid receptor beta in lymphocytes of patients with glucocorticoid-resistant ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; **118**: 859-866.
19. Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H: Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; **89**: 1005-1013.

20. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer T, Feagan BG: The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16**: 1509-1517.
21. Landi B, Anh TN, Cortot A, Soule JC, Rene E, Gendre JP, Bories P, See A, Metman EH, Florent C: Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1992; **102**: 1647-1653.
22. Lofberg R, Rutgeerts P, Malchow H, Lamers C, Danielsson A, Olaison G, Jewell D, Ostergaard Thomsen O, Lorenz-Meyer H, Goebell H, Hodgson H, Persson T, Seidegard C: Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. *Gut* 1996; **39**: 82-86.
23. Lundin PD, Edsbacker S, Bergstrand M, Bergstrand M, Ejderhamn J, Linander H, Hogberg L, Person T, Escher JC, Lindquist B: Pharmacokinetics of budesonide controlled ileal release capsules in children and adults with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17**: 85-92.
24. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H: European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; **86**: 249-266.
25. Mann CL, Cidlowski JA: Glucocorticoids regulate plasma membrane potential during rat thymocyte apoptosis in vivo and in vitro. *Endocrinology* 2001; **142**: 421-429.
26. Marshall JK, Irvine EJ: Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; **40**: 775-778.
27. Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, Janowitz HD: Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Gastroenterology* 1983; **85**: 351-357.
28. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN: Beclomethasone dipropionate (3mg) versus 5 -amino salicylic acid (2g) versus the combination of both (3mg/2g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; **8**: 549-553.
29. Parente L, Solito E: Annexin I: more than an antiphospholipase protein. *Inflamm Res* 2004; **53**: 125-132.
30. Pelaia G, Vatrella A, Cuda G, Maselli R, Marsico SA: Molecular mechanisms of corticosteroid actions in chronic inflammatory airway diseases. *Life Sci* 2003; **72**: 1549-1561.
31. Powell-Tuck J, Bown RL, Chambers TJ, Lennard-Jones JE: A controlled trial of alternate day prednisolone as a maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Digestion* 1981; **22**: 263-270.
32. Reichardt HM, Tuckermann JP, Gottlicher M, Vujic M, Weih F, Angel P, Herrlich P, Schutz G: Repression of inflammatory responses in absence of DNA binding by the glucocorticoid receptor. *EMBO J* 2001; **20**: 7168-7173.
33. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, Danielsson A, Goebell H, Thomsen OO, Lorenz-Meyer H, Hodgson H, Persson T, Seidegard C: A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; **331**: 842-845.
34. Sandborn WJ, Lofberg R, Feagan BG, Hanauer SB, Campieri M, Greenberg GR: Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 1780-1787.
35. Schaaf MJ, Cidlowski JA: Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; **83**: 37-48.
36. Schmidt M, Pauels HG, Luger N, Luger A, Domschke W, Kucharzik T: Glucocorticoids induce apoptosis in human monocytes: potential role of IL-1 beta. *J Immunol* 1999; **163**: 3484-3490.
37. Shepherd HA, Barr GD, Jewell DP: Use of an intravenous steroid regimen in the treatment of acute Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1986; **8**: 154-159.
38. Summers W, Switz DM, Sessions Jr JT, Bechtel JM, Best WR, Kern Jr F, Singleton JW: National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; **77**: 847-869.
39. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, Vatn M, Persson T, Pettersson E: A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med* 1998; **339**: 370-374.
40. Truelove SC, Watkinson G, Draper G: Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J* 1962; **5321**: 1708-1711.
41. Webster JC, Oakley RH, Jewell CM, Cidlowski JA: Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 6865-6870.
42. Yudit MR, Jewell CM, Bienstock RJ, Cidlowski JA: Molecular origins for the dominant negative function of human glucocorticoid receptor beta. *Mol Cell Biol* 2003; **23**: 4319-4330.

Levelezési cím: Dr. Székely Hajnal
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: szhajni75@yahoo.com

AZ EPIDERMÁLIS NÖVEKEDÉSI FAKTOR RECEPTOR GÁTLÓ KEZELÉS SZEREPE ÁTTÉTET ADÓ VASTAGBÉLRÁKBAN

Dr. Sárman Beatrix,⁽¹⁾ Dr. Tulassay Zsolt^(1,2)

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

(2) Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Gasztroenterológiai és Endokrinológiai Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Vastagbélrákban gyakran kimutatható az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) fokozott expressziója, amely hozzájárulhat a rosszindulatú folyamatok kialakulásához és terjedéséhez. Újabb klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az EGFR-ellenes célzott kezelés javíthatja a betegek túlélését metasztázáló vastagbélrákban. Az egyik új gyógyszercsoportot az EGFR-ellenes monoklonális antitestek képezik. Monoterápiában vagy a hagyományos kemoterápiával kombinálva is hatásosnak tűnik az áttétet adó vastagbélrák kezelésében. Az EGFR tirozinkináz egységét gátló kis molekulák szintén új lehetőséget jelentenek. Monoterápiában alkalmazva az eddigi készítmények nem bizonyultak hatásosnak, de kemoterápiával kombinálva biztatóak az eredmények. A szerzők összefoglaló közleménye az epidermális növekedési faktor receptor gátló terápia lehetőségeit és eredményeit tekintik át a metasztázis adó vastagbélrák kezelésében.

Kulcsszavak: epidermális növekedési faktor receptor, vastagbélrák, cetuximab, bevacizumab, panitumumab

Sárman B, Tulassay Zs: ROLE OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR INHIBITOR THERAPY IN METASTATIC COLORECTAL CARCINOMA

SUMMARY: Epidermal growth factor receptor (EGFR) is frequently overexpressed in colorectal cancer and may contribute to the development and progression of the tumor. There are recent evidences that novel therapeutic agents that target this receptor improve the survival of patients with metastatic disease. Monoclonal antibodies are one of a new class of agents targeting EGFR on cancer cells. These antibodies showed significant clinical activity in advanced colorectal cancer, especially when combined with chemotherapy. EGF receptor tyrosine kinase inhibitor small molecules are another class of anti-EGFR treatment. In monotherapy these agents did not demonstrate any improvement in the survival time of patient with metastatic colorectal cancer compared to conventional chemotherapy, however in combination therapy some encouraging results have been published. This paper summarizes the recent anti-EGFR therapeutic options and their possible role in colorectal cancer treatment.

Key words: epidermal growth factor receptor, colorectal cancer, cetuximab, bevacizumab, panitumumab

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 333–339.

A vastagbélrák ma a tüdőrák után a második leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedés és a betegek száma az utóbbi évtizedekben folyamatosan nőtt.^{12,21} A vastagbélrák általában az 50 évesnél idősebb korosztályt érinti, de fiatalabb korban is kialakulhat. A fiatalabb életkorban jelentkező daganatok többnyire rosszul differenciáltak és gyakran csak előrehaladott stádiumban ismerhetők fel.^{12,25} Ha a vastagbélrák időben kiderül, még mielőtt beszűri a bélmucosát, a tumor eltávolításával az 5 éves túlélés kb. 93%. Az előrehaladott, távoli áttéteket is adó daganat esetén azonban az 5 éves túlélés csak 8%.^{12,19} A korai stádiumban felismert vastagbél-daganat műtéttel és stádiumtól függően kemoterápiás szerekkel sokszor hatékonyan kezelhető. A távoli áttétet adó tumor kezelése azonban a jelenleg alkalmazott kemoterápiás szerekkel kevésbé hatékony és súlyos mel-

lékhatásokkal járhat. A metasztázáló vastagbélrákok kezelésében új lehetőséget jelent az ún. célzott vagy biológiai szerek megjelenése. A célzott kezelés alapja az, hogy a tumorban olyan daganatspecifikus kóros elváltozást, biokémiai folyamatot azonosítsanak, amelynek alapvető szerepe van a carcinogenesisben és gátlása a tumorsejtek halálát eredményezi.^{12,26,39} Ilyen célpont lehet az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR: epidermal growth factor receptor) és az érendothel növekedési faktora (VEGF: vascular endothelial growth factor) is.^{2,4,12,33,41}

EGFR

Az EGFR 170 kiloDalton tömegű transzmembrán receptor, az ún. HER (humán epidermális növekedési-

faktor-receptor) receptorok családjába (EGFR = HER1 = ErbB-1) tartozik. A receptort egy extracelluláris ligandkötőhely, egy transzmembrán egység és egy intracelluláris tirozinkináz rész alkotja.^{12,26,29,39}

Az EGFR-nek szerepe van a normális sejt érésében, proliferációjában, befolyásolja a sejtek migrációját és túlélését is (1. táblázat). A receptor ligandjai lehetnek az EGF, transzformáló növekedési faktor-alfa (TGF: transforming growth factor), amfíregulin, a heparin-kötő EGF (HB-EGF: heparin binding EGF), poxvirus mitogének és a béta-cellulin.^{2,12,26,34} A ligandkötődés után a receptor dimerizálódik (homodimerizáció vagy más HER receptorokkal heterodimerizáció) és a sejten belüli tirozinkináz autofoszforiláció aktiválja az intracelluláris jelátviteli utakat.^{12,26,34,39}

Az EGFR jelátviteli rendszer kóros aktivációja (2. táblázat) malignus folyamatok kifejlődését okozhatja. Az EGFR szabályozórendszer hibája következtében az érintett sejtben nem szabályozható proliferáció indulhat meg, fokozza a sejtek inváziós és áttétképző hajlamát, az angiogenezist, anti-apoptotikus hatású lehet, és hozzájárulhat a malignus szövetekben a kemo- és/vagy radioterápiával szembeni rezisztenciához.^{12,41}

Az EGFR-célpontú kezelésnek fontos szerepe lehet a malignus daganatok kezelésében.

Az EGFR-célpontú terápiás készítmények lehetnek antitestek, vagy olyan kis molekulák, amelyek inaktíválják a receptor tirozinkináz egységét.

I. Antitestkezelés szerepe előrehaladott, áttétképző vastagbélrák kezelésében

A vastagbélrák hagyományos kemoterápiás kezelésében az oxaliplatin és/vagy irinotecan, valamint az 5-fluorouracil /leukorovin kombinációk terjedtek el, illetve a per os, mono- és kombinációs kezelésben alkalmazható capecitabin is. Ezek a kezelési formák javították a metasztázist adó vastagbélrák túlélését.^{4,39}

A monoklonális antitestek új gyógyszertípust jelentenek a daganatkezelésben. Az antitestek a tumorsejtek felszínén expresszálandó specifikus antigénekhez kötődve fejtik ki hatásukat:^{26,32}

- 1) receptor elleni antitest: gátolhatja a receptor működését;
- 2) helyi sugárhatás: antitesthez radioaktív izotópot kötnek;
- 3) lokális citotoxikus hatás: antitesthez citotoxikus vegyületet kötnek;
- 4) immunmoduláns: aktivizálhatja az antitestfüggő citotoxikus és komplementfüggő citotoxikus rendszert.

1. táblázat. Az EGFR aktiválta kináz jelátviteli utak^{12,26,34}

Jelátviteli út	Főbb szerepe
Mitogén-aktivált protein kináz út (MAPK)	Sejtproliferáció
Foszfatidilinozitol-3-kináz út	Sejtciklusba lépés, túlélés
Szignálátalakító és transzkripciót aktiváló protein (STAT)	Sejtsztódás, túlélés, motilitás, invázió, adhézió

2. táblázat. Kóros EGFR-aktiváció lehetséges okai^{2,12,33,34,39,41}

Receptortúlermelődés (overexpression)	Vastagbélrákban és más epitheliális tumorokban is (pl. nyelőcső- és szájüregi rák, nem kissejtes tüdőrák)
Amplifikáció	Glioblastomákban és Erb-2- (v. HER2-) pozitív emlőtumorokban gyakori
Állandó/folyamatos aktiváció	Ligandfüggő aktiváció (pl. növekedett TNF-alfa-koncentráció) Ligandfüggetlen aktiváció (pl. extracelluláris egység deléciója, autokrin mechanizmusok, sugárzás)
Genetikai változások (mutáció, deléció, átrendeződés)	EGFR-mutáció miatt károsodhat pl. a receptor down-regulációja. Néhány EGFR-mutációról ismert, hogy károsítja a receptorműködést és aktivitást. Ilyen mutációk pl. EGFRvI, EGFRvII és EGFRvIII. Az EGFRvIII mutáció (a tirozinkináz rész állandóan aktivált, nem képes ligandkötésre, dimerizációra. A leggyakoribb forma, több tumortípusban kimutatták: glioma, medulloblastoma, nem kissejtes tüdőrák, emlőrák, petefészekrák, prostatarák és vastagbélrák)
Vírusok	

Az EGF-receptor-ellenes antitestek lehetnek kimérák (65–90% humán), humanizált (\approx 95% humán) vagy teljesen humán antitestek. A terápiás antitesteket tovább osztályozhatjuk az antitest izoformája szerint.

Az EGFR-ellenes antitest a cetuximab és a VEGFR-ellenes monoklonális antitest bevacizumab már elérhető a kezelésben.

1. Cetuximab

A cetuximab az EGFR működésének gátlására kifejlesztett IgG1-típusú monoklonális kiméra antitest. A cetuximab jelentősen nagyobb affinitással kötődik az EGFR-hez, mint a TNF-alfa vagy az EGF és gátolja az endogén ligandok kötődését. Hatására a receptor aktiváció nélküli internalizációja következik be, így sejtfelszíni koncentrációja csökken. Más EGFR-ellenes szerkekkel ellentétben a cetuximab nemcsak az EGFR-hez, hanem az EGFRvIII-hoz is kötődik, valamint a mutáns receptor „down-regulációját” is okozza.^{12,26,34,39}

A cetuximab EGFR-pozitív metasztatizáló vastagbélrákban alkalmazható monoterápiában (olyan betegekben, akik nem tolerálják az irinotecan), illetve irinotecannal kombinációban azokban a betegekben, akik az irinotecanalapú kezelésre nem reagáltak.^{12,32}

A. A cetuximab szerepe a kemoterápiarezisztens, áttétet adó vastagbélrák kezelésében

A/1 Monoterápia

A cetuximab-monoterápia hatását második fázisú nyílt vizsgálatban elemezték. A vizsgálatba olyan betegeket választottak be (n=57), akiben a daganat EGFR-t expresszált és a korábbi irinotecankezelés hatástalan volt. A kezelés hatására öt betegben részleges remisszió (PR: partial response, részleges remisszió) jött létre és 21 beteg állapota nem romlott (SD: stable disease, nem romló, változatlan állapot) Az átlagos túlélési idő 6,4 hónap volt.³²

Lenz és mtsai 346 irinotecanra és/vagy oxaliplatinra nem reagáló áttétet adó vastagbélrákos beteget kezeltek cetuximabbal. A betegekben a remissziós arány (RR: remission rate, remissziós arány) 12%, az SD aránya 32%, az átlagos túlélés pedig 6,6 hónap volt.²²

A/2 Hagyományos kemoterápia és cetuximab kombinációs kezelés

A BOND 1 (Bowel Oncology With Cetuximab Antibody) vizsgálatban a cetuximab + irinotecan és a cetuximab-monoterápia hatását elemezték EGFR-pozitív irinotecanrefrakter metasztatikus vastagbélrákban.

Az „A” ágon a betegek (n=218) cetuximab és irinotecan kombinációt kaptak. A betegekben az RR (response rate, remissziós arány) 22,9%, a TTP (median time to progression, progresszió középértéke) 4,1 hónap volt.

A „B” ágon 111 beteg cetuximab-monoterápiát kapott, de sikertelenség esetén lehetőség volt a kezelést irinotecannal kombinálni. Ebben a betegcsoportban a RR: 10,8%, a TTP 1,5 hónap volt.

A cetuximab irinotecannal kombinálva hatásosabbnak bizonyult, mint monoterápiában.¹⁰

Saltz és mtsai 121 irinotecankezelésre nem reagáló beteget kezeltek irinotecan és cetuximab kombinációval. Ebben a betegcsoportban a RR 19%, az SD 27% volt.³⁰

A/3 Bevacizumab és cetuximab kombinációs kezelés magában, vagy hagyományos kemoterápiával kiegészítve

Állatkísérletek eredményei azt mutatták, hogy ha cetuximabot a VEGF-receptort gátló bevacizumab antitesttel kombinálták, additív néhány vizsgálatban pedig szinergista hatású volt.^{7,18,39}

A BOND 2 vizsgálatban a cetuximab és bevacizumab kombináció hatékonyságát vizsgálták magában, vagy irinotecannal kiegészítve olyan metasztatizáló vastagbélrákos betegekben, akik az irinotecankezelésre nem reagáltak.³¹ A tumorok EGFR-expressziója nem volt a vizsgálatba kerülés feltétele. A betegek kettős cetuximab (400 mg/m² bólus után hetente 250 mg/m²) és bevacizumab (5 mg/kg kéthetente) kezelést, vagy hármas irinotecannal kiegészített terápiát kaptak (az irinotecan dózisa a vizsgálatot megegyeztetten a vizsgálat előtt alkalmazott dózissal). A hármas kombinációs kezelésben részesülő betegekben (n=41) a RR 37%, a TTP 7,9 hónap volt, a kettős kombinációs kezelésű csoportban (n=40) a RR 20%, a TTP 5,6 hónap volt. A hármas kombinációval kezelt betegek 37%-a részlegesen reagált, 43%-ukban pedig nem változott (stagnált) a betegség. A kettős kombinációval kezelt betegek 23%-a részlegesen reagált és 54%-ukban a betegség nem változott.³¹ Ha figyelembe vesszük, hogy ezek a betegek a vizsgálatot megelőzően már hatástalan kemoterápiás kezelés(ek)ben részesültek, az eredmények biztatóak.

B. A cetuximab szerepe a korábban még nem kezelt, áttétet adó vastagbélrák kezelésében – bevezető kezelés

B/1 Hagyományos kemoterápia és cetuximab kombinációs kezelés

Cetuximab + kemoterápia kombináció alkalmazása bevezető kezelésként áttétet adó vastagbélrákban szintén új lehetőség. Nemzetközi második fázisú klinikai vizsgálatban (ACROBAT: Assessing Cetuximab + Regimen FOLFOX-4 in Bowel Advanced Tumour) a cetuximab + FOLFOX (FOLFOX: oxaliplatin / 5-Fluorouracil [5-FU] / leucorovin) kezelés hatékonyságáról számolniuk be a korábban még nem kezelt, EGFR-t expresszálo metasztatikus vastagbél tumoros betegekben. 43 beteg kapott cetuximabot és FOLFOX-4 kezelést kéthetente. A betegek 72%-a reagált a kezelésre (9% teljes remisszió, 63% részleges remisszió), a TTP 10,2 hónap volt.¹³

Rosenberg és mtsai az irinotecan / bólus 5-FU / leucovorin (IFL) és cetuximab kombinációs kezelés után 29 metasztatizáló vastagbélrákos beteg közül tizennégyben részleges remisszióról, tizenegy betegben pedig minimális remisszióról vagy nem progrediáló (SD) állapotról számoltak be.²⁷

FOLFIRI (irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin) + cetuximab kezelés mellett RR 43% és SD 45% eredményekről számol be *Rougier munkacsoportja*.²⁸

A CRYSTAL III (Cetuximab Combined With Irinotecan in First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer; cetuximab irinotecan kombináció az áttétet adó vastagbélrák első vonalbeli / kezdeti kezelésében) vizsgálat még nem fejeződött be, 1212 korábban nem kezelt metasztatizáló vastagbélrákos betegben vizsgálják a FOLFIRI, illetve cetuximab + FOLFIRI kezelés hatásosságát.

Adjuváns és neoadjuváns kezelés

A cetuximabkezelés néhány kisebb vizsgálat eredményei szerint kemoterápiával kombinálva hatásos lehet a vastagbélrákok adjuváns és neoadjuváns kezelésében is. Irodalmi adatok szerint a kezelés után nagyobb számban sikerült a tumort eltávolítani.³⁹ *Hofheinz és mtsai* előrehaladott, de távoli áttétet még nem képző vastagbélrákos betegekben (uT3-T4 vagy N+) a kismedencei sugárkezelést a capecitabin/irinotecan/cetuximab kemoterápiával kombinálták. A kezelés után 4–5 héttel minden betegben műtét történt. A 10 betegből 5 esetben kórszövettanilag igazolt teljes remisszióról számoltak be, a többi betegben pedig a reziduális tumornak csak mikroszkopikus maradványai (microfoci) voltak kimutathatóak.¹⁶ A második fázisú klinikai vizsgálatok eredményei még nem fejeződtek be.

2. Panitumumab (ABX-EGF)

A panitumumab humán IgG2 antitest, amely nagy affinitással kötődik az EGF-receptorhoz.²⁹ Állatkísérletekben athymiás (csecsemőmirigy-mentes) egér xenograft modellben a panitumumab (mono- és kemoterápiával kombinálva is) gátolta a humán epidermális carcinoma A431 kialakulását, és az utolsó gyógyszeradag után 8 hónappal sem újult ki a daganat.^{41,42}

A. Panitumumab szerepe kemoterápiarezisztens, áttétet adó vastagbélrák kezelésében

Második fázisú klinikai vizsgálatokban tanulmányozzák a panitumumab-monoterápia hatását korábban irinotecan-és/vagy oxaliplatinrezisztens, áttétet adó vastagbélrákban. Időközi riport szerint 148 beteg közül 10% reagált a kezelésre és a betegek 38%-ának stagnált az állapota.^{15,39}

B. A panitumumab szerepe a korábban még nem kezelt, áttétet adó vastagbélrák kezelésében – bevezető kezelés?

A panitumumab (ABX-EGF) és irinotecan / 5-FU / leucovorin kezelést 19 metasztatizáló vastagbélrák kezdeti terápiá-

jában alkalmazva a RR 47%, az SD 32% volt.^{3,39} A kezelés mellékhatásaként minden betegben, akik reagáltak a panitumumab kombinációs kezelésre, bőrküüések jelentkeztek.

A folyamatban lévő második fázisú klinikai vizsgálat eredményei előzetes adatok szerint megerősítik a panitumumab kombinációs kezelés hatásosságát ebben a betegcsoportban.³⁹

3. Egyéb EGFR-ellenes atitestek

3/A Matuzumab

A matuzumab (EMD72000) EGFR-ellenes humanizált IgG1 monoklonális antitest. Első fázisú klinikai vizsgálatban előrehaladott, metasztatizáló, EGFR-t expresszáló tumoros betegekben (n=22, közülük vastagbél rákos n=11), akikben a korábban alkalmazott kemoterápiás kezelés során a betegség progrediált, a matuzumabkezelésre öt beteg reagált és a korábban progresszív stádiumú betegség hat beteg esetében nem változott.⁴⁰

3/B Nimotuzumab (hR3)

A nimotuzumab szintén EGFR-ellenes humanizált IgG1 monoklonális antitest. Az antitest az EGFR-hez és a mutáns EGFRvIII-hoz is kötődik. Epiteiális tumorokban és glioblastomában vizsgálják hatékonyságát.³⁵

4. Monoklonális EGFR-kezelés mellékhatásai

A kezelés leggyakoribb mellékhatásai:^{3,12,30,39,41}

- acné-szerű kiütések,
- hasmenés,
- neurotoxicitás,
- neutropenia,
- stomatitis/mucositis.

A nimotuzumab mellékhatásai az eddigi eredmények szerint lehet, hogy eltérnek a többi EGFR-ellenes antitestek mellékhatásaitól. Az eddigi vizsgálatokban a betegekben nem jelentkezett bőrküüés és hasmenést és anaphylaxiás reakciót sem írtak le.¹

II. Tirozinkináz-gátlók

Az EGRF tirozinkináz-gátlók orálisan alkalmazható kis molekulák. A vegyületek lehetnek reverzibilis és irreverzibilis hatásúak. A molekulák egy része csak az EGFR tirozinkináz egységére hat, de van kettős (EGFR/ErbB-2) és az összes ErbB receptorra ható gátlószer is.^{12,17}

A monoklonális antitestekkel ellentétben a kis molekulájú EGFR tirozinkináz-gátló szerek monoterápiában nem vagy alig befolyásolják a metasztatizáló vastagbélrák terjedését.^{11,12}

Az ellentmondást okozhatja:^{12,17}

1. A tirozinkináz-gátlók dózísát toxikus mellékhatásaik szabják meg, ezért lehet, hogy nem érik el a terápiás tartományt.

2. A készítmények EGFR-specifititása kisebb, mint a monoklonális ellenanyagoké.

3. A reverzibilis tirozinkináz-gátlók a receptor tirozinkináz részének autofoszforylációját gátolják, de a receptor bekebelezése (internalizáció) és a leépülés nem következik be. A monoklonális antitestek teljesebben gátolják az EGFR jelátviteli rendszert, mert gátolják a ligand kötődését. Ezenkívül a receptorok internalizációját és degradációját is okozhatják a receptor újrahasonosítása nélkül.

4. Néhány antitest fokozza a befogadó szervezet antitestfüggő citotoxikus és komplementfüggő citotoxikus immunválaszát, ami szintén hozzájárulhat hatásosságukhoz vastagbélrákban.

5. A tumorsejtek érzékenyítése kemo- és sugárkezelésre szintén csak a monoklonális antitestek alkalmazása esetén volt megfigyelhető.

1. Gefitinib

A gefitinib kis molekulájú vegyület, amely sejten belül reverzibilisen gátolja az EGFR tirozinkináz autofoszforylációját. Egyes preklinikai vizsgálatok eredményei arra utaltak, hogy a gefitinib gátolja a tumorsejt-növekedést és fokozta a kemoterápia tumorelles hatékonyságát.^{8,9,12,14}

A gefitinibet az FDA lokális vagy áttétet adó nem kissejtes tüdőrák kezelésére engedélyezte akkor, ha kemoterápia nem alkalmazható vagy korábban hatástalan volt. A kezelés hatására azonban nem nőtt a betegek túlélése, ezért az FDA az engedélyt visszavonta és jelenleg csak olyan betegek kaphatják ezt a szert, akik már korábban elkezdtek szedését és az – kezelőorvosuk szerint – hasznosnak bizonyult.³⁶

Klinikai eredmények

Metasztatizáló vastagbélrákban vizsgálták az EGFR-szint alakulását gefitinibkezelés hatására. Az EGFR-koncentráció tíz betegből héten nem változott a gefitinib alkalmazása során, három betegben az EGFR-szint csökkent, két betegben pedig felgyorsult apoptózist találtak a szerzők.¹¹

Második és harmadik fázisú klinikai vizsgálatokban metasztatizáló fej-nyak squamosus carcinomában a gefitinib-monoterápia hatásos, de vastagbél- és veserákban hatékonyságát nem sikerült bizonyítani.^{11,12} A gefitinib FOLFOX kezeléssel együtt azonban javította a kezelésre adott válaszkészséget, a túlélést és az eseménymentes (progressziómentes) túlélést is áttétet adó vastagbélrákos betegekben a csak FOLFOX kezelésben részesült csoporthoz képest.²⁰

2. Erlotinib

Az erlotinib kis molekulájú vegyület, amely sejten belül reverzibilisen gátolja az EGFR tirozinkináz. Az erlotinibet az FDA engedélyezte lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőrák kezelésére, ha legalább egy kemoterápiás próbálkozás korábban sikertelen volt.³⁷

Az egyik első fázisú klinikai vizsgálatot – amelyben az erlotinibet FOLFIRI terápiával együtt alkalmazták

vastagbélrákos betegekben (n=6) – mellékhatások (hasmenés, bőrküetés, neutropenia) miatt leállították.²³

Második fázisú klinikai vizsgálatban húsz metasztatizáló vastagbélrákban szenvedő betegben az erlotinib-monoterápia nem okozott javulást, de capecitabinnal és oxalipantinnal kombinálva a korábban kemoterápiás kezelésben részesült betegekben mint második vonalbeli kezelés 32 betegből nyolcban részleges remissziót hozott létre, és 14-ben a daganat legalább 12 hétig nem progrediált.²⁴

Az erlotinib + FOLFOX kezelés hatását korábbi kemoterápiás kezelésre nem reagáló metasztatizáló vastagbélrákban még nem közték.

3. Egyéb tirozinkináz-gátlók

Számos készítmény van kísérleti stádiumban. A pelitinib kettős EGFR/HER2 tirozinkináz-gátló. Első/második fázisú klinikai vizsgálatokban FOLFIRI kezeléssel együtt adva előrehaladott vastagbélrákban az eddigi eredmények szerint a 47 beteg 38%-a reagált a kezelésre. Legfőbb mellékhatása a hasmenés volt.⁵

A PKI 166, Lapatinib, PD 153035 kettős reverzibilis EGFR/HER2 tirozinkináz-gátlók és az AEE 788, Vandetanib kettős reverzibilis EGFR és VEGFR tirozinkináz-gátlók a klinikai vizsgálatok szakában vannak.¹²

III. A célzott kezelések kérdései

1) Nem ismert az EGFR-gátló szerek ideális dózisa.

2) Nem tisztázott, hogy melyik adagolási séma a kedvezőbb: hetente vagy kéthetente.

3) EGFR-immunhisztokémia: Az eddigi vizsgálatok eredményei szerint, bár logikus lenne, még sincs összefüggés a cetuximab- vagy panitumumabkezelés hatásossága és az EGFR-expresszió mértéke között. Olyan esetekben is beszámolnak hatásos kezelésről, ahol az EGFR-szint alacsony volt. Egy retrospektív vizsgálatban azt találták, hogy 16 betegből hét olyan betegben is hatékony volt a cetuximabkezelés, akiben EGFR nem volt kimutatható immunhisztokémiai módszerrel.^{6,12,39} Az EGFR-pozitivitás ezek alapján nem lehet a célzott biológiai kezelés feltétele. Az, hogy nincs összefüggés az EGFR-expresszió és az EGFR-gátló kezelésre adott terápiás válasz között, arra figyelmeztet, hogy más, érzékenyebb markereket kell keresnünk.

4) Bőrküetés mint prognosztikus tényező? Cetuximab- és panitumumab-kezelés során több vizsgálatban igazolták, hogy szoros, pozitív összefüggés van az acneszerű kiütések megjelenése és a terápiás válasz között. Azok a betegek, akiken a kiütés jelentkezett jobban, reagáltak az EGFR-ellenes antitestkezelésre.^{10,30,38,39} Az adatok azonban retrospektív elemzéseken alapulnak, ezért tervezték az EVEREST vizsgálatot. Az EVEREST vizsgálatban a betegek egyik csoportja ugyanazt a cetuximabdózist kapja a vizsgálat végéig, a másik csoportban azonban a cetuximab adagja addig emelhető, amíg súlyos kiütések alakulnak ki. A vizsgálat választ

adhat arra a kérdésre, hogy a kiütés, illetve annak súlyossága érzékeny jelzője-e a kezelés hatásosságának áttétet adó vastagbélrákban.³⁹

IV. Összefoglalás

Az áttétet adó vastagbélrák kezelése a hagyományos kemoterápiás módszerekkel gyakran sikertelen és súlyos mellékhatásokkal járhat. Az eddig lezárult klinikai vizsgálatok eredményei szerint a célzott daganatterápiában alkalmazott monoklonális antitestek új és ígéretes szerek lehetnek ebben a súlyos betegcsoportban. Az eddigi adatok azt mutatják, hogy az EGFR-ellenes antitestek önmagukban és a hagyományos kemoterápiával együtt alkalmazva is hatásosak lehetnek még azokban a betegekben is, akik a korábbi kezelési protokollokra nem reagáltak. A tirozinkináz-gátló gyógyszerek monoterápiában nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, de a kemoterápia hatékony kiegészítői lehetnek. További vizsgálatok szükségesek annak tisztázására, hogy a célzott kezelések egymással kombinálva hogyan befolyásolják a betegség alakulását előrehaladott vastagbélrákos betegekben. Szükség van olyan megbízható markerre is, amely alapján azonosíthatók azok a betegek, akikben a célzott kezelés várhatóan eredményes lesz, és alkalmas a kezelés hatásának követésére is.

Irodalom

1. **Allan DG:** Nimotuzumab: evidence of clinical benefit without rash. *Oncologist* 2005; **10**: 760-761.
2. **Arsene D, Galais MP, Bouhier-Leporrier K, Reimund JM:** Recent developments in colorectal cancer treatment by monoclonal antibodies. *Expert Opin Biol Ther* 2006; **6**: 1175-1192.
3. **Berlin J, Malik I, Picus J, et al.:** Panitumumab therapy with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (IFL) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2004; **15**(Suppl 3): Abstract 265PD.
4. **Braun AH, Achterath W, Wilke H, Vanhoefer U, Harstrick A, Preusser P:** New systemic frontline treatment for metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004; **100**: 1558-1577.
5. **Casado E, Folprecht G, Paz-Ares L, Rojo F, Köhne CH, Cortes-Funes H, Vauthier JM, Zacharchuk C, Baselga J, Tabernero J:** A Phase I/IIA pharmacokinetic (PK) and serial skin and tumor pharmacodynamic (PD) study of the EGFR irreversible tyrosine kinase inhibitor EKB-569 in combination with 5-fluorouracil (5FU), leucovorin (LV) and irinotecan (CPT-11) (FOLFIRI regimen) in patients (pts) with advanced colorectal cancer (ACC). *J Clin Oncol* 2004; **22** (14S): 3543.
6. **Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, Hamilton A, Pan D, Schrag D, Schwartz L, Klimstra DS, Fridman D, Kelsen DP, Saltz LB:** Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 1803-1810.
7. **Ciardello F, Bianco R, Damiano V, Fontanini G, Caputo R, Pomatico G, De Placido S, Bianco AR, Mendelsohn J, Tortora G:** Antiangiogenic and antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with vascular endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000; **6**: 3739-3747.
8. **Ciardello F, Caputo R, Bianco R, Damiano V, Fontanini G, Cuccato S, De Placido S, Bianco AR, Tortora G:** Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2001; **7**: 1459-1465.
9. **Ciardello F, Tortora G:** A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001; **7**: 2958-2970.
10. **Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E:** Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**: 337-345.
11. **Daneshmand M, Parolin DA, Hirte HW, Major P, Goss G, Stewart D, Batist G, Miller WH Jr, Matthews S, Seymour L, Lorimer IA:** A pharmacodynamic study of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 in metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 2457-2464.
12. **Diasio RB, Fourie J:** Targeting the epidermal growth factor receptor in the treatment of colorectal cancer: state of the art. *Drugs* 2006; **66**: 1441-1463.
13. **Díaz Rubio E, Tabernero J, van Cutsem E, Cervantes A, André T, Humblet Y, Soulié P, Corretgé S, Kisker O, de Gramont A:** Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: An international phase II study. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2005. *J Clin Oncol* 2005; **23**: No. 16S, abstract 3535.
14. **Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J:** Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 2237-2246.
15. **Hecht JR, Patnaik A, Malik I, Venook A, Berlin J, Croghan G, Wiens BL, Visonneau S, Jerian S, Meropol NJ:** ABX-EGF monotherapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): an updated analysis. *J Clin Oncol* 2004; **22**(Suppl 14): 3511. (Abstract, ASCO Annual Meeting Proceedings [Post-Meeting Ed.]).
16. **Hofheinz RD, Horisberger K, Woernle C, Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U, Kahler G, Dinter D, Grobholz R, Heeger S, Post S, Hochhaus A, Willeke F:** Phase I trial of cetuximab in combination with capecitabine, weekly irinotecan, and radiotherapy as neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **66**: 1384-1390.
17. **Jimeno A, Hidalgo M:** Pharmacogenomics of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2006; **1766**: 217-229.

18. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, Takeda A, Liu W, Bucana CD, Hicklin DJ, Ellis LM: Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* 2002; **38**: 1133-1140.
19. Kindler HL, Shulman KL: Metastatic colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2001; **2**: 459-471.
20. Kuo T, Cho CD, Halsey J, Wakelee HA, Advani RH, Ford JM, Fisher GA, Sikic BI: Phase II study of gefitinib, fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin therapy in previously treated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 5613-5619.
21. Lakatos L, Lakatos P: A colorectalis daganatok korszerű kezelése. *LAM* 2005; **15**: 177-186.
22. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, Mirtsching B, Cohn AL, Pippas AW, Azarnia , Tsuchihashi Z, Mauro DJ, Rowinsky EK: Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4914-4921.
23. Messersmith WA, Laheru DA, Senzer NN, Donehower RC, Grouleff P, Rogers T, Kelley SK, Ramies DA, Lum BL, Hidalgo M: Phase I trial of irinotecan, infusional 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) with erlotinib (OSI-774): early termination due to increased toxicities. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 6522-6527.
24. Meyerhardt JA, Zhu AX, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Kulke MH, Earle CC, Vincitore M, Michelini A, Sheehan S, Fuchs CS: Phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and erlotinib in previously treated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 1892-1897.
25. O'Connell M, Maggard MA, Liu M, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY: Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. *Am Surg* 2003; **69**: 866-872.
26. Orosz Zs: Az immunhisztokémia szerepe a daganatterápiás célpontok azonosításban. *Biokémia* 2004; **28**: 82-86.
27. Rosenberg AH, Loehrer PJ, Needle MN, Waksal H, Hollywood E, Ramos L, Saltz LB: Erbitux (IMC-C225) plus weekly irinotecan (CPT-11), fluorouracil (5FU) and leucovorin (LV) in colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; **21**: 536a.
28. Rougier P, Raoul JL, Van Laethem JL, Peeters M, Hussein F, Brezault C, Cals L, Vedovato JC, Mueser M: Cetuximab + FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA. *J Clin Oncol* 2004; **22(suppl 14)**: 3513. (Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings [Post-Meeting Ed.])
29. Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, Thompson JA, Vogelzang NJ, Figlin R, Bukowski R, Haas N, Lockbaum P, Li YP, Arends R, Foon KA, Schwab G, Dutcher J: Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 3003-3015.
30. Saltz L, Kies M, Abbruzzese JL, Azarnia N, Needle M: The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; **22**: 204 (Abstract 817).
31. Saltz LB, Lenz H, Hochster H, Wadler S, Hoff P, Kemeny N, Hollywood E, Gonen M, Wetherbee S, Chen H: Randomized phase II trial of cetuximab/ bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23(Suppl)**: 248s.
32. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ: Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1201-1208.
33. Scaltriti M, Baselga J: The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2006; **12**: 5268-5272.
34. Scaltriti M, Baselga J: The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2006; **12**: 5268-5272.
35. Spicer J: Technology evaluation: nimotuzumab, the Center of Molecular Immunology/YM BioSciences/Oncoscience. *Curr Opin Mol Ther* 2005; **7**: 182-191.
36. US Federal Drug Administration <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gefinitinib/default.htm>
37. US Federal Drug Administration <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021743s0031bl.pdf>, 11. 03, 2005.
38. Van Cutsem E, Mayer R, Gold P, Stella P, Cohn A, Pippas A, Windt P, Molloy P, Lenz HJ: Correlation of acne rash and tumor response with cetuximab monotherapy in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin. *Eur J Cancer* 2004; (Suppl 2): 85-86. 279a.
39. Van Cutsem E: Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist* 2006; **11**: 1010-1017.
40. Vanhoefler U, Tewes M, Rojo F, Dirsch O, Schleucher N, Rosen O, Tillner J, Kovar A, Braun AH, Trarbach T, Seeber S, Harstrick A, Baselga J: Phase I study of the humanized antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody EMD72000 in patients with advanced solid tumors that express the EGF receptor. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 175-184.
41. Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, Wang P, Davis CG, Jakobovits A: Eradication of established tumors by a fully human monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor without concomitant chemotherapy. *Cancer Res* 1999; **59**: 1236-1243.
42. Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, Wang P, Davis CG: Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; **38**: 17-23.

Levelezési cím: Dr. Sármán Beatrix
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: sarbea@bel2.sote.hu

LAKTÓZ-INTOLERANCIA!



- hasi panaszok
- puffadtság
- émelygés
- hasmenés

A 100x kiszereles 55%-os normatív támogatással rendelhető!

MEGOLDÁS: Lactase rágótabletta

- pótolja a lactase hiányát
- szignifikánsan csökkenti a panaszokat
- emészthetővé alakítja a tejcukrot

Lactase[®]
rágótabletta



Javallat: Laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölcsönhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. Lactase rágótabletta 50x fogy.ár: 3.130 Ft • Lactase rágótabletta 100x fogy.ár: 4.837 Ft • Beteg térítési díj: 2.177 Ft További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot vagy hívja információs irodánkat: Strathmann GmbH & Co. KG képviselete: 1133 Budapest, Ipoly utca 5/F. Telefon: (1) 320-2865 Fax: (1) 320-2867

A VASTAGBÉL ADENOMATOSUS POLYPUSAI

Dr. Hagymási Krisztina, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az emésztőrendszeri rák a második leggyakoribb halálozási ok Magyarországon. A vastagbélrák kialakulása többlépcsős, 10–15 évig tartó folyamat, amely a normális vastagbél-nyálkahártya – adenoma – carcinoma sorrendet követi. A lakosság 24%-ában mutatható ki adenoma. Az adenomák több mint 90%-ából nem alakul ki rák, de jelenleg makroszkóposan nem azonosíthatók a daganatképződés szempontjából nagy kockázatú polypusok, ezért a kolonoszkópia során felismerteket el kell távolítani. Polypectomiát követően a polypusképződésre való hajlam továbbra is fennáll, ezért a beteget időszakosan ellenőriznünk kell. Polypectomia után a polypus szövettana, a polypusok száma alapján a kolonoszkópiás követés 3–5–10 évente javasolt. Az első fokú hozzátartozók szűrése is szükséges. A kalciumbevétel vagy az aszpirinkezelés hatékonysága a megelőzés szempontjából még nem tisztázott.

Kulcsszavak: vastagbélrák, adenomatosus polypus, polypectomia, követés, kemoprevenció

Hagymási K, Tulassay Zs: ADENOMATOUS POLYPUS OF THE COLON

SUMMARY: Colorectal cancer is the second leading cause of death in Hungary. The progression of normal mucosa across adenoma to carcinoma takes 10–15 years. Adenomas are detected in 24% of population. More than 90% of adenomas do not progress to cancer, but polyps with high risk of malignancy can't be identified macroscopically, that is why colonic polyps screened at colonoscopy should be removed. Postpolypectomal surveillance of adenomatous patients necessary because of increased risk of adenoma formation of these patients. After polypectomy the interval between surveillance endoscopies ranges from 3 years to 5 or 10 years on the basis of the number and histology of removed polyps. First-degree relatives must be screened for adenomatous polyps, because of increased risk of colorectal cancer. Chemoprevention of colorectal adenomas with the use of calcium or aspirin is not generally recommended.

Key words: colorectal cancer, adenomatous polyp, polypectomy, surveillance, chemoprevention

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 341–347.

Az emésztőrendszeri rák a második leggyakoribb halálozási ok Magyarországon és a fejlett országokban is.²⁰ Hazánkban 7500–8000 új esetet jelentenek évente. A kórkép halálózása az utóbbi negyven év alatt háromszorosára nőtt.¹²

A vastagbélrák kialakulása többlépcsős, 10–15 évig tartó folyamat, ami a normális vastagbél-nyálkahártya – adenoma (enyhe/közepesen súlyos/súlyos dysplasiával) – carcinoma sorrendet követi. A lakosság 24%-ában mutatható ki adenoma, amelyből 5%-ban keletkezik carcinoma.¹² A 60 évesek 40%-ában, a 70 éves lakosság felében található egy vagy több adenoma.^{21,27} Az adenoma carcinomába történő átalakulását közvetett bizonyítékok igazolják. Adenomák és carcinomák együtt fordulnak elő. Az adenomás betegek fiatalabbak, mint a carcinomások (55–65 év vs. 65–75 év). A rosszindulatú daganatok gyakran jóindulatú adenomarészleteket is tartalmaznak. Az adenomás szövetet nem tartalmazó kis carcinomák ritkák. A sporadikus adenomák szerkezete a bizonyítottan daganatmegelőző ál-

lapotnak tekinthető familiáris polyposis szindrómák adenomáihoz hasonlít. Az adenomák növekedése során sejta-típiá, rendellenes kromoszóma-mintázat mutatható ki.⁵

Az adenoma-carcinoma átalakulás kockázata átlagosan évente 0,25%, 1 cm-nél nagyobb polypusok esetén 3%, villosus adenománál 17%, míg a súlyos dysplasiánál 37%.³⁴

Adenomatosus polypusok

A vastagbél-nyálkahártya kitüremkedései a polypusok. Három csoportba sorolhatók:

- 1) nem daganatos hiper- vagy metaplasztikus polypusok;
- 2) sporadikus adenomák; és
- 3) familiáris polyposis szindrómák polypusai (familiáris adenomatosus polyposis, nem neoplasztikus polyposisok: pl. familiáris juvenilis polyposis, Peutz-Jeghers-szindróma, Cronkhite-Canada-szindróma, Cowden-kór).

Az eltávolított polypusok kb. 70%-a adenoma.⁵ Az adenomatosus polypusok 20–30%-át a 40. életévet megelőzően, 40–50%-át 60. életévnél idősebbekben észleljük. A férfi/nő arány egyenlő. Prospektív vizsgálatok alapján a pozitív családi anamnézis, valamint az étrendi és életmódbeli tényezők (rostszegény, zsírdús táplálkozás, vörös húsok fogyasztása, alkoholfogyasztás, dohányzás) hajlamosítanak adenoma-, illetve ráképződésre. A nem és a népcsoporthoz tartozás nem befolyásolja kialakulásukat.^{13,34} Az adenomás betegek első fokú rokonaiban négyszer nagyobb a valószínűsége az adenomaképződésnek.²¹

Az adenomák makro- és mikroszkópos jellemzői

Az adenomák makroszkópos kép alapján: nyeles, vagy széles alapon ülő szesszilis, valamint átmeneti formájuk lehetnek.

Adenomatosus polypusokban a mirigyszerkezet felbomlik, a mirigyek nem párhuzamosan futnak, s szabálytalan ágazódásúak.

Mikroszkóppal tubuláris, villosus és tubulovillosus adenomákat különböztethetünk meg. Az adenomák 70–85%-a tubuláris (0–25% villosus résszel), 10–25%-a tubulovillosus (25–75% villosus szövettel), és kevesebb mint 5%-a villosus adenoma (75–100% villosus szövet).⁵ A tubuláris adenomák a rectumban és a sigmabélben gyakoriak, de a vastagbélben bárhol megtalálhatók. Leggyakoribb tünetük a vérzés, de sokszor tünetmentesek. A villosus adenomák is elsősorban a rectosigmoideumban mutathatók ki. Jelenlétükre vérzés vagy a fokozott nyákürítés okozta hypokalaemia, hypoproteinaemia utalhat. A tubulovillosus adenomák 25–75%-ban tartalmaznak villosus részt. A tubuláris adenomák legtöbbször nyelesek, illetve a legtöbb nyeles adenoma tubuláris. A villosus adenomák általában szesszilisek.^{5,11}

A hámban gyakran található dysplasia, amely enyhe, közepes vagy súlyos fokú lehet. Az adenoma rosszindulatú elfajlását nagysága, fennállásának időtartama, szövettani szerkezete, a hámdysplasia súlyossága befolyásolja. Az 1 cm-nél kisebb adenomákban a kolorektális daganat veszélye kicsi. A 4 cm-nél nagyobb szesszilis adenomákban a daganat valószínűsége kb. 40%. Dysplasia kialakulása a villosus szerkezetet (is) tartalmazó adenomákban várható. A villosus adenomák 40%-a már a felfedezés idején invazív carcinomát tartalmaz.¹¹

A sporadikus kolorektális adenomák és rákok molekuláris patogenezeise

A jelátvivő rendszereket, a sejtsztódiást, az apoptózist, az érzékelést szabályozó, a kompartment-határokat kialakító molekulákat befolyásoló kromoszóma-, mikroszatellita-instabilitás, hipermetiláció vezethet adenoma vagy rák képződéséhez az emésztőrendszerben.¹⁵

A FAP (familiáris adenomatosus polyposis) fogékonysági gén (APC gén, 5q21-22) mutációi a sporadikus adenomák 63%-ában, a sporadikus kolorektális rákok 80%-ában mutathatók ki. A tumorszuppresszor gén a β -katenin bontó komplex része, amely Wnt jel hiányában a β -katenin felhalmozódását, s így a sejtproliferációt gátolja.²⁰

A k-ras mutációk az 1 cm-nél nagyobb adenomák 58%-át, a kolorektális rákok 47–50%-át jellemzik. A gén mutációja a glikogén-szintetáz-kináz-3- β enzimet gátolja, a Wnt jelrendszert, sejtproliferációt serkenti. A TGF- β RII (transzformáló növekedési faktor receptor II) gén inaktíváló mutációja is gyakori eltérés kolorektális daganatokban.^{14,42}

Az extracelluláris mátrixot bontó mátrix-metalloproteázok, az enterocyták növekedését, valamint differenciálódását szabályozó Hedgehog-fehérje és a mikrofilamentumok szerveződését befolyásoló timozin- β 4 kóros expressziójának a kolorektális rákok progressziójában van szerepe.^{14,42}

A tumorszuppresszor géneket nem csak inaktíváló mutációk, hanem epigenetikai eltérések is gátolhatják. A génpromoterek citozin-guanin dinukleotidokban (CpG) gazdag szakaszainak hipermetilációja a gének expresszióját csökkenti. A folyamatnak az emlősök fejlődésében fiziológiás szerepe van. A gének egy részénél a metiláció aránya a korrallal, a replikációval nő. Egyszerre több gén metilálódik (CpG sziget metilátor fenotípus; CIMP), ha a metiláció alapján a gén szelektálódik vagy a védő gén károsodik. DNS-hipermetiláció kialakulhat DNS-metiltranszferázok vagy hisztonmódosító fehérjék hatására, környezeti epimutagének ismételt hatása, illetve krónikus gyulladás következtében is. Sporadikus kolorektális daganatok 10–30%-ában mutatható ki valamelyik gén hipermetilációja, tumorszuppresszor gének (pl. CDKN2A, p16/INK4a, MGMT, MLH1) inaktívációja. A CIMP fenotípus a vastagbél daganatok megjelenését is befolyásolja (proximális elhelyezkedés, mucinosus, rosszul differenciált daganatok).^{14,26}

A kolorektális daganatok egy részében nem mutathatók ki az APC gén mutációi és a kromoszóma-instabilitás. Ezekben az esetekben (kb. 15%) a daganatok kialakulása nem az adenoma-carcinoma sorrendet követi, hanem az epiteliális hyperplasia – fogazott adenoma (serrated adenoma) a korai eltérések. A fogazott adenomákban gyakori a DNS mikroszatellita-instabilitás a DNS-repair gének (metilguanin-DNS-metiltranszferáz) promoterének metilációja következtében.^{8,24,35} A DNS-mismatch repair (MMR) gének hibájából keletkező többszörös di- és trinukleotid ismétlődések (mikroszatellita-instabilitás) a sporadikus rákok 15%-ában, a hereditér nonpolyposis kolorektális rákok kb. 85%-ában vannak jelen.^{9,14,42}

Bizonyított, hogy az idült gyulladás daganatképződésre hajlamosít. A sporadikus, illetve a gyulladásos bélbetegségekben kialakuló kolorektális rákok molekuláris patogenezeise hasonló, de IBD-ben a gyulladás – dysplasia – carcinoma sorrendet követi. Az APC gén mutációja IBD talaján kialakuló vastagbélrákban késői és ritka esemény, míg a tumorszuppresszor p53 mutá-

ciója, valamint a DNS-javító folyamatok hibája okozta mikroszatellita-instabilitás korai történések.³³

Az adenomatosus polypusok eltávolításának jelentősége

A kolonoszkópia során felismert polypusokat – ha technikailag megoldható – el kell távolítani. Nem minden colonpolypus adenoma (hiper- vagy metaplasztikus polypusok, illetve familiáris polyposis szindrómák polypusai is lehetnek), és az adenomák több mint 90%-ából nem alakul ki rák, de jelenleg makroszkóposan nem azonosíthatók a daganatképződés szempontjából nagy kockázatúak. A 0,5 cm-nél kisebb polypusokból is szövettani mintát kell venni, a 0,5 cm-nél nagyobbak teljes eltávolítására kell törekednünk.³⁴ A kis adenomákban is lehetnek előrehaladott szövettani eltérések (aberráns cryptafókus, vagy invazív rák). Az adenoma teljes eltávolítása a rosszindulatú átalakulás veszélyét megszünteti, ugyanakkor az új (metachron) adenoma és a kolorektális rák fokozott kockázatára hívja fel a figyelmet nemcsak a betegben, hanem az első fokú hozzátartozóiban is.²¹

A metachron adenoma és a kolorektális rák veszélye az adenoma jellemzőitől (méret >1 cm, tubulovillosus v. villosus adenoma, súlyos dysplasia) függően 2–4-szer nagyobb az adenomás egyénekben, a nem adenomásokhoz viszonyítva. Az adenoma eltávolítása után az új adenoma kockázata 5–10%/év. Az 1 cm-nél kisebb adenomák 2–3 év alatt alig, míg a nagyobb adenomák gyorsabban nőnek, s így a szövettani progresszió is kifejezettebb.²¹ Már a kis (5–10 mm-es) adenomákban is előrehaladott szövettani eltérések (súlyos dysplasia, carcinoma) lehetnek (10,1% vs. 1,7% ≤4 mm-es adenomák).⁶ Háromnál több kicsi tubuláris adenoma, vagy egy vagy több előrehaladott adenoma a metachron adenoma veszélyét 2–3-szorosára növeli az egy-két kicsi tubuláris adenomához viszonyítva.²¹

Az előrehaladott szövettani eltéréseket tartalmazó adenoma a kolorektális rák veszélyére hívja fel a figyelmet. Pl. rigid szigmoideoszkópia során talált egy vagy több előrehaladott adenoma esetén a metachron proximális colonrák kockázata az átlagos népességét meghaladja.¹⁵

A metachron adenomák, illetve kolorektális rákok veszélyét az adenoma helye (flexura lienalistól proximálisan), a beteg neme (férfi), kora (idősebb életkor) a pozitív családi anamnézis (vastagbélrák elsőfokú rokonokban) tovább növeli.²¹

A polypectomia és a későbbi követés sikerességét befolyásoló tényezők

Az adenoma azonosítása, illetve megfelelő eltávolítása meghatározza a polypectomia, illetve a további követés sikerét is. Feltételezhető, hogy az endoszkópos polypectomiát követően 5 éven belül diagnosztizált vastagbélrák az első kolonoszkópia során észre nem vett, illetve nem

megfelelően eltávolított előrehaladott adenoma vagy rák következménye.¹⁰ A megfelelően elvégzett polypectomiát makroszkóposan a polypmentes terület, illetve a szövettani kép bizonyítja (daganatszövetből mentes szék). A szövettani elemzés nagy, szesszilis, darabokban eltávolított elváltozások esetén nehezebb. Nem teljes polypuseltávolítás esetén az endoszkópiát néhány hónapon belül meg kell ismételni. A nagy, nem megfelelően eltávolított szesszilis polypusok („piecemeal” polypectomia) a vastagbélrákok veszélyét növelik.³⁹

Az 1 cm-nél nagyobb adenomák 6–10%-át, az ennél kisebbek 25%-át nem ismerik fel kolonoszkópia során, az eredmény vizsgálatfüggő. Az adenoma megtalálási aránya függ a kolonoszkópia elvégzésének időtartamától. Legalább 6–10 perc szükséges a vastagbél alapos áttekintéséhez.^{4,21,39} *Barclay és mtsai* vizsgálatában, polypeltávolítás nélküli esetekben az eszközelőeltávolítás ideje 3,1–16,8 perc volt. A 6 percnél hosszabb vizsgálati idő a daganatok találati arányát növelte a 6 percnél rövidebb vizsgálati időtartamhoz képest (23,8% vs. 11,8%), az előrehaladott daganatok találati aránya 6,4% vs. 2,6% volt a két csoportban.⁴ A különbség a vizsgálók gyakorlatától is függ.³¹ A vastagbél-daganat találati arányát a vizsgáló kora és a vastagbél-előkészítés foka nem befolyásolta.⁴ Más daganatok szűrővizsgálataival nyert ismeretek viszont azt mutatják, hogy tapasztalt vizsgálatok által, nagyszámú vizsgálatot végző centrumokban jobbak az eredmények.

A polypectomián átesett betegek követése

Polypectomiát követően a polypusképződésre való hajlam továbbra is fennáll, ezért a beteget időszakosan ellenőriznünk kell. Az új polypusok előfordulása 27%/1. év, 32%/3. év volt a National Polyp Study-ban, 20%/2. év, 35%/4. év, 50%/8. év *Jorgensen* vizsgálatában és 11%/1. év, 38%/3. év, 53%/5. év *Amonkar* vizsgálata alapján.^{2,17,41}

A polypectomiát követő ellenőrző kolonoszkópia gyakoriságának meghatározásában fontos szempont az, hogy 5–15 év szükséges az adenoma rákba való átalakulásához. A postpolypectomiás kolonoszkópia jelentősége az első vizsgálatkor fel nem ismert (synchron) kis polypusok, illetve az újonnan képződött (metachron) polypusok kimutatásában és eltávolításában van. A követés (surveillance) során felfedezett adenomatosus polypusok általában kicsik, tubulárisak, enyhe fokú dysplasiát mutatnak.⁵

Endoszkópos polypectomián átesett betegekben a kolorektális rák relatív kockázata 0,2–1,3 az átlagos népességhez hasonlítva (National Polyp Study: 0,2, Amsterdam Study: 0,9, Funen Adenoma Surveillance Study: 1,3). A jelentős eltérés oka lehet, hogy a kisebb vastagbélrák-kockázatot kimutató vizsgálatokban (pl. National Polyp Study) a vastagbélrák szempontjából nagy kockázatot képviselő szesszilis polypusokat kizárták az értékelésből. *Loeve és mtsai* összefoglaló tanulmányukban rámutattak arra, hogy a vastagbélrák veszélye a

polypectomiát követő első évben nem haladja meg az átlagos lakosságét, sőt a nem szesszilis adenomás betegek kockázata kisebb, mint az átlagos népességé.²²

Az 1990-es évek közepéig polypectomiát követően évente javasolták az endoszkópia ismétlését. Napjainkban a kolonoszkópia gyakoriságát az eltávolított adenomák száma, mérete és szövettana határozza meg. Többszörös (≥ 3), nagy méretű (≥ 1 cm), villosus szerkezetű, súlyos dysplasiát tartalmazó adenomatosus polypusok a későbbi előrehaladott adenoma és rák egyértelmű előrejelzői. A pozitív családi anamnézis és a proximális elhelyezkedés is növeli a metachron előrehaladott adenomák kockázatát.³⁹

Az Amerikai Rák Társaság (American Cancer Society) és az amerikai gasztroenterológus-társaságok a kolonoszkópia eredményétől függően polypectomián át-

esett csökkent kockázatú egyénekben 5–10 évente, fokozott kockázatúakban 3 évente ajánlják a kolonoszkópia elvégzését. Családban előforduló többszörös adenomák, illetve kolorektális rák esetén gyakoribb követés szükséges.^{21,39} Az ajánlás aszimptomatikus egyénekre vonatkozik, panaszok, tünetek esetén új kivizsgálás szükséges (1. táblázat).²¹ A Magyar Gasztroenterológiai Társaság ajánlását a 2. táblázat ismerteti.¹²

A National Polyp Study randomizált vizsgálatban az 1 és 3 év múlva, illetve a csak 3 év múlva végzett kolonoszkópia hatékonyságát hasonlították össze. Az adenoma találati aránya mindkét csoportban kicsi, 3,3% volt. A vizsgálat azt igazolta, hogy 3 évnél gyakrabban végzett kolonoszkópiás ellenőrzés a legtöbb adenoma miatt polypectomián átessett egyénben szükségtelen.⁴¹ Egy kisebb esetszámú dán vizsgálatban sem volt lényeg-

1. táblázat. Ajánlás polypectomián átessett betegek követésére²¹

Kolonoszkópiás lelet	Vastagbéltükrözés gyakorisága
Kis, rektális, hiperplasztikus polypus	10 évente, vagy az általános szűrési elvek szerint
1 vagy 2 kis kockázatú (tubuláris, vagy <1 cm, enyhe dysplasia) adenoma	5–10 évente (korábbi kolonoszkópia eredményétől, családi anamnézistől, beteg kívánságától, az orvos döntésétől függően)
3–10 kis kockázatú adenoma, vagy bármennyi nagy kockázatú (>1 cm, tubulovillosus, villosus vagy súlyos dysplasia) adenoma	3 évente
>10 adenoma	<3 évente (familiáris polyposus szindróma lehetősége?)
Nem megfelelően eltávolított bármilyen adenoma	2–6 hónap múlva ismétlés

2. táblázat. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság ajánlása sporadikus – egyszeres vagy többszörös – vastagbélpolypus gondozására¹²

Teljes vastagbéltükrözés: nyeles adenoma az ében eltávolítva	3 évenként kontroll
Nem teljes vastagbéltükrözés	Teljes vastagbélvizsgálat a diagnosztika elvei szerint
Teljes kolonoszkópia: szesszilis vagy nyeles adenoma nem az ében eltávolítva	3 hónap múlva ismétlés: pozitív, új eljárás negatív: 3 év
Súlyos dysplasia ében eltávolítva	6 hónap 2 év 5 év
Súlyos dysplasia nem az ében eltávolítva	3 hónap – új eljárás 6 hónap 2 évenként
Tubulovillosus adenoma az ében eltávolítva	2 évenként
Hiperplasztikus polypus, nincs adenomatosus komponens	3 év múlva, ha negatív, abba lehet hagyni

ges különbség a 4. év végén az előrehaladott adenoma, illetve a vastagbélrák találati arányában a 2, vagy 4 év múlva végzett kolonoszkópiát követően.¹⁷ Bár kontrollált vizsgálatok nem történtek, a követéses vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy az ötévente vagy még ritkábban végzett szűrő kolonoszkópia is biztonságos.^{21,25,30}

A gyakorlatban a kolonoszkópiás követést gyakrabban végzik. *Mysliwiec és mtsai* tanulmányában a megkérdezett gasztroenterológusok, illetve kolorektális sebészek 50%-a az ajánlottnál gyakrabban végezte el a vizsgálatot, ami az ellátás költségeit növeli és a másodlagos megelőzéstől vonja el az erőforrásokat.²¹

Az adenomatosus polypusok kemopreveniója

A béta-karotin önmagában, alfa-tokoferollal kombinálva, valamint a C- és E-vitamin kombináció nem befolyásolja az új adenomák megjelenését.¹⁵

A kalciumszupplementáció a metachron adenomák gyakoriságát csökkentheti polypectomián átesettekben, bár az eredmények nem egyértelműek. Egy vizsgálatban 1200 mg, az étrendi kalciumbevitt kiegészítő kalciumpótlás az új adenomák előfordulását 20%-kal mérsékelte.²¹ A Women Health Initiative vizsgálat eredménye alapján a kalcium (1000 mg) és a D-vitamin (400 NE) kemoprevenió a kolorektális rákok incidenciáját nem befolyásolta. Ugyanebben a vizsgálatban a colonpolypusok előfordulása kisebb volt a hormonpótlásban részesülő nőkben.²¹ A Cochrane adatbázis metaanalízise szerint az étrendi kalciumbevitt kiegészítő szupplementáció (napi 1200 mg/4 év; napi 2000 mg/3 év) az adenomatosus polypus kialakulásának kockázatát mérsékli polypectomia után, de nincs elegendő bizonyíték általános ajánlására.³⁸

A nem szteroid gyulladáscsökkentőket vizsgáló tanulmányok eredményei is ellentmondásosak. 325 mg aszpirin 13 hónap után a metachron adenomák előfordulását 35%-kal csökkentette. Egy másik vizsgálat a 80 mg/nap aszpirin védő hatását igazolta (20%, illetve 40% az adenomák, illetve az előrehaladott adenomák gyakoriságának csökkenése) Az acetyl-szalicilsav hatékonynak bizonyult, de dózis-hatás összefüggést a tanulmány nem igazolt, 325 mg aszpirinnek nem volt hatása. Az aszpirin általános alkalmazása a gyomor-bél rendszeri mellékhatások miatt is megfontolandó. A kolorektális adenomák kemopreveniójára sem az aszpirin, sem a kalciumpótlás rutinszerűen nem ajánlható. Azokban a betegcsoportokban, ahol alkalmazásuk más betegség miatt is előnyös lenne (pl. osteoporosis, kardiovaszkuláris betegségek) használatuk indokolt lehet.^{21,15}

Celecoxib rendszeres szedése (400 mg/nap) 3 év alatt 35–45%-kal csökkenti az új adenomák gyakoriságát, de a kardiovaszkuláris események veszélyét is növeli (1,3–3,4-szeresére).^{3,28}

A polypectomia utáni kolonoszkópia ellentmondásai

Az ellenőrző kolonoszkópia előnye polypectomián átesettekben nem pontosan ismert. A National Polyp Stu-

dy és az Italian Multicenter Study Group a kolorektális rák gyakoriságának jelentős csökkenéséről számolt be (66–76%-kal kisebb, mint az átlagos lakosság incidenciája, és 88–90%-kal kisebb, mint a korábban adenomások, de nem követett betegek esetében).⁷ Más, nem kontrollált vizsgálatok a polypectomián, majd rendszeres kolonoszkópián átesettekben szerényebb eredményeket, az előző két vizsgálatéhoz képest 2–4-szeres, az átlagos lakosságéhoz hasonló előfordulást közöltek.^{21,32} Az endoszkópos polypectomia és követés nem előz meg minden kolorektális rákot, a beavatkozás és a szűrővizsgálat korlátairól, szövődményeiről a beteget is tájékoztatnunk kell.²¹

Nem egyértelmű, hogy a polypectomián átesett betegeket mennyi ideig kell követni. A követéses vizsgálatok hossza általában 5–6 év volt az eddig közölt tanulmányokban (pl. National Polyp Study-ban 5,9 év). Az előkészítés, a vizsgálat alatti fájdalomcsillapítás igénye, az altatás és maga a beavatkozás kockázata is nő az életkorral, társbetegségben is szenvedő egyénekben, ezért a követés befejezését tanácsolják azokban a súlyos társbetegségben szenvedő betegekben, akiknek a várható hátralévő élettartama kevesebb mint 10 év. Egy vagy több negatív vizsgálati eredményt követően sem egyértelmű a rendszeres kolonoszkópia előnye.^{21,39}

A székletvizsgálat vagy mutációanalízis, esetleg más képalkotó eljárások (pl. komputertomográfia) szerepe sem egyértelmű a polypectomián átesett betegek követésében.²¹

Bár a pozitív családi anamnézis a metachron előrehaladott adenomák valószínűségét növeli, az ajánlások e tekintetben nem foglalnak állást.³⁹

A kis hiperplasztikus, disztális elhelyezkedésű polypusokra az átlagos népességre vonatkozó ajánlások érvényesek. Ugyanakkor a hiperplasztikus polypusok nem képeznek homogén szövettani kategóriát. A nagyobb elváltozások, és a DNS mikroszatellita-instabilitást hordozó, a hiperplasztikus és adenomatosus polypusokra is jellemző tulajdonságú ún. fogazott adenomák szintén a kolorektális rákok megelőző állapotai lehetnek. A fogazott adenomák nem gyakoriak, az eltávolított colonpolypusok 0,2–1,3%-ában fordulnak elő.²⁹ A nagyobb hiperplasztikus elváltozások és a fogazott adenomák eltávolítását követően a betegek követése – ajánlások hiányában – a nem fogazott adenomákéval megegyező.²¹

A vastagbeldaganatok egy kis része ugyanakkor nem adenomából, hanem ún. lapos, minimálisan kiemelkedő elváltozásokból de novo jön létre. A lapos elváltozások szövettanilag súlyos fokú dysplasiát és adenocarcinómát is nagyobb számban tartalmaznak, mint a hasonló nagyságú polypoid képletek. Az ezekből az elváltozásokból kialakuló daganatok mind morfológiájukban, mind lefolyásukban különböznek a polypusok talaján kialakultaktól.^{19,36} Az adenomatosus polypusokból kifejlődő daganatokkal ellentétben itt szinte soha nem fordul elő a k-ras mutációja, ugyanakkor a 3p heterozigotitás elvesztése jellegzetes.⁴³ A lapos elváltozások felismerése és szűrése is nehezebb. Felismerésükben

a legújabb technikák, pl. kromoendoszkópia, nagyító endoszkópia segíthetnek.^{12,18,19}

Adenomás betegek elsőfokú hozzátartozóinak szűrése

Sporadikus vastagbél-adenomás betegek első fokú hozzátartozóiban a kolorektális rák kockázata 1,5–2-szeres. Minél fiatalabb életkorban ismerjük fel az adenomát, annál nagyobb a daganat kockázata a hozzátartozókban.^{1,40} A National Polyp Group adatai alapján a 60 év alatti adenomás betegek hozzátartozóiban a kolorektális rák veszélye 2,6-szoros a 60 évnél idősebb adenomás betegek hozzátartozóihoz viszonyítva.⁴⁰ Más vizsgálatok alapján az adenoma nagysága vagy a szövettanilag előrehaladott adenoma a beteg életkorától függetlenül befolyásolja a hozzátartozók kockázatát.²³ A 60 évnél fiatalabb adenomás betegek hozzátartozóiban az endoszkópos szűrővizsgálatot 40 éves korban, vagy a családban előforduló legfiatalabb adenomás betegnél 10 évvel fiatalabb életkorban kell kezdeni, de ezt az ajánlást kontrollált vizsgálatok nem igazolták.^{21,37}

Következtetések

A vastagbél-adenomák a kolorektális rákot megelőző állapotok, de nem minden adenomából alakul ki daganat, és a progresszió is többéves folyamat. Kolonoszkópia során felismert adenomákat el kell távolítani. A polypus teljes eltávolítására kell törekednünk, amit az endoszkópos kép (a polypectomia helye) és a szövettani feldolgozás bizonyít. Polypectomiát követően a polypus szövettana, a polypusok száma alapján a kolonoszkópiás követés 3–5–10 évente javasolt. Az első fokú hozzátartozók szűrése is szükséges. A kalciumbevitel vagy aszpirin szedés a betegekben megfontolást igényel, előnyük nem egyértelmű.

Kromoendoszkópia során festékanyagok alkalmazásával (metilénkék, indigókármin) a nyálkahártya felszíni mirigyének beszájadzása okozta „pit pattern” rajzolat vizsgálata, a nagyító, illetve a nagy felbontású endoszkópia és a konfokális lézereendoszkópia elterjedése a jövőben a kolorektális adenomák epidemiológiáját megváltoztathatja. Ezek a módszerek a nehezebben felismerhető, laposabb, nem polipoid elváltozások felismerését, pontosabb makroszkópos jellemzését, a nem neoplasztikus és neoplasztikus elváltozások előrejelzését, az endoszkópos polypectomia szükségességének megítélését teszi lehetővé.^{13,16}

Irodalom

1. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, Jacobson JS, Forde KA, Treat MR, Wayne JD: Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 900-905.

2. Amonkar MM, Hunt TL, Zhou Z, Jin X: Surveillance patterns and polyp recurrence following diagnosis and excision of colorectal polyps in a medicare population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**: 417-421.

3. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J, Zavoral M, Lechuga MJ, Gerletti P, Tang J, Rosenstein RB, Macdonald K, Bhadra P, Fowler R, Wittes J, Zauber AG, Solomon SD, Levin B; PreSAP Trial Investigators: Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006; **355**: 885-895.

4. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL: Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2533-2541.

5. Bond JH: Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with nonfamilial colorectal polyps. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Ann Intern Med* 1993; **119**: 836-843.

6. Butterly LF, Chase MP, Pohl H, Fiarman GS: Prevalence of clinically important histology in small adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4**: 343-348.

7. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M, Italian Multicentre Study Group: Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; **48**: 812-815.

8. Cunningham KS, Riddell RH: Serrated mucosal lesions of the colorectum. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; **22**: 48-53.

9. Dong SM, Lee EJ, Jeon ES, Park CK, Kim KM: Progressive methylation during the serrated neoplasia pathway of the colorectum. *Mod Pathol* 2005; **18**: 170-178.

10. Farrar WD, Sawhney MS, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH: Colorectal cancers found after a complete colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4**: 1259-1264.

11. Gastroenterologia (szerk.: Varró V). Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 1998.

12. Gasztroenterológiai Útmutató 2006 (szerk.: Tulassay Zs.): A kolorektális polipok és karcinómák ellátásának szakmai eljárása. A polypectomiát követő gondozás kérdései. A de novo képződő vastagbél-daganatok. Medition Kiadó. Budapest, 2006; 155-167.

13. Giacosa A, Frascio F, Munizzi F: Epidemiology of colorectal polyps. *Tech Coloproctol* 2004; **8**: S243-S247.

14. Hagymási K, Molnár B, Sipos F, Galamb O, Tulassay Zs: A kolorektális rák kialakulásának összejt elmélete és összefüggése a molekuláris biológiai adatokkal. *Orv Hetil* 2007; **148**: 779-785.

15. Hawk ET, Levin B: Colorectal prevention. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 378-391.

16. Hurlstone DP, Sanders DS: Recent advances in chromoscopic colonoscopy and endomicroscopy. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; **8**: 409-415.

17. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C: A randomized surveillance study of patients with pedunculated and small sessile tubular and tubulovillous adenomas. The Funen Adenoma Follow-up Study. *Scand J Gastroenterol* 1995; **30**: 686-692.

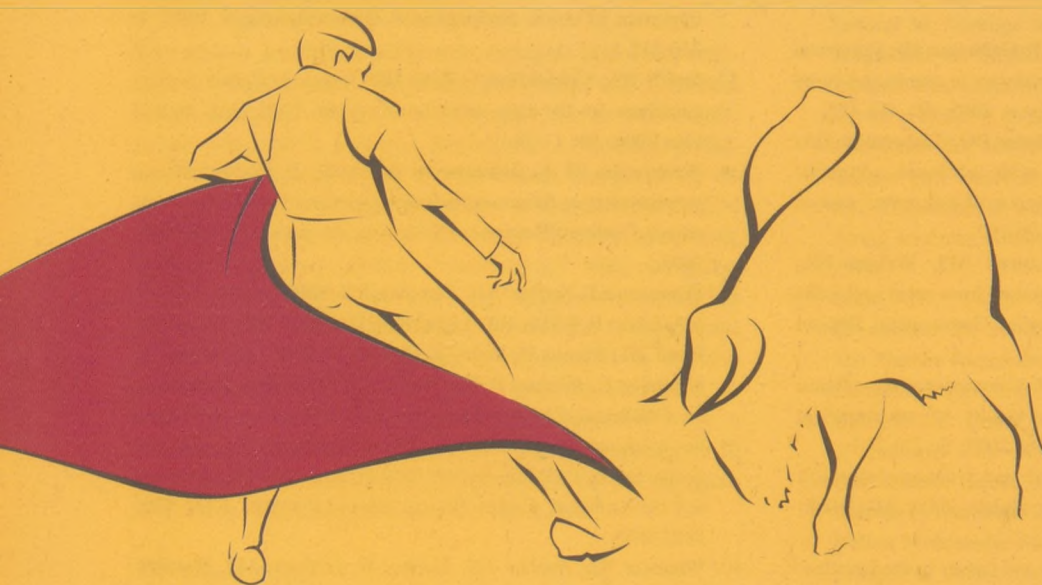
18. Kashida H, Kudo S E: Early colorectal cancer: concept, diagnosis, and management. *Int J Clin Oncol* 2006; **11**: 1-8.

19. Kudo S, Kashida H, Tamura T: Early colorectal cancer: flat or depressed type. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; **15**(Suppl): D66-70.

20. **Leedham SJ, Schier S, Thliveris AT, Halberg RB, Newton MA, Wright NA:** From gene mutations to tumours – stem cells in gastrointestinal carcinogenesis. *Cell Prolif* 2005; **38**: 387-405.
21. **Levine JS, Ahnen DJ:** Adenomatous polyps of the colon. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2551-2557.
22. **Loeve F, van Ballegoijen M, Snel P, Habbema JD:** Colorectal cancer risk after colonoscopic polypectomy: a population-based study and literature search. *Eur J Cancer* 2005; **41**: 416-422.
23. **Lynch KL, Ahnen DJ, Byers T, Weiss DG, Lieberman DA:** First-degree relatives of patients with advanced colorectal adenomas have an increased prevalence of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; **1**: 96-102.
24. **McDonald SAC, Preston SL, Lowell MJ, Wright NA, Jankowski JA:** Mechanisms of disease: from stem cell cells to colorectal cancer. *Nature Clin Practice Gastroenterol Hepatol* 2006; **3**: 267-274.
25. **McFall MR, Woods WG, Miles WF:** Colonoscopic surveillance after curative colorectal resection: results of an empirical surveillance programme. *Colorectal Dis* 2003; **5**: 233-240.
26. **Morrison SJ, Kimble J:** Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 2006; **441**: 1068-1074.
27. **Pinto D, Clevers H:** Wnt, stem cells and cancer in the intestine. *Biol Cell* 2005; **97**: 185-196.
28. **Psaty B M, Potter JD:** Risks and benefits of celecoxib to prevent recurrent adenomas. *N Engl J Med* 2006; **355**: 950-952.
29. **Rembacken B J, Trecca A, Fujii T:** Serrated adenomas. *Digest Liver Dis* 2001; **33**: 305-312.
30. **Repici A, Triccerri R:** Endoscopic polypectomy: techniques, complications and follow-up. *Tech Coloproctol* 2004; **8**: S283-S290.
31. **Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT:** Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; **112**: 24-28.
32. **Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M, Sandler RS, Ahnen D, Haile RW, Burke CA, Snover DC, Bresalier RS, McKeown-Eyssen G, Mandel JS, Bond JH, Van Stolk RU, Summers RW, Rothstein R, Church TR, Cole BF, Byers T, Mott L, Baron JA:** Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2005; **129**: 34-41.
33. **Scadden DT:** The stem-cell niche as an entity of action. *Nature* 2006; **441**: 1075-1079.
34. **Schulmann K, Reiser M, Schmiegell W:** Colonic cancer and polyps. *Best Practice Res Clin Gastroent* 2002; **16**: 91-114.
35. **Serakinci N, Keith WN:** Therapeutic potential of adult stem cells. *Eur J Cancer* 2006; **42**: 1243-1246.
36. **Shivaprasad P, Marulendra S, Zfass AM:** Small flat adenoma: important in colon carcinogenesis? *Gastroenterologist* 1996; **4**: 216-218.
37. **Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ:** American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; **56**: 11-25.
38. **Weingarten M A, Zalmanovici A, Yaphe J:** Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.(3): CD003548, 2005.
39. **Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, Smith RA, Lieberman DA, Burt RW, Levin TR, Bond JH, Brooks D, Byers T, Hyman N, Kirk L, Thorson A, Simmang C, Johnson D, Rex DK; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer; American Cancer Society:** Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: A consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1872-1885.
40. **Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Bond J H, Waye JD, Schapiro M, Panish JF:** Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; **334**: 82-87.
41. **Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho M N, Gottlieb L, Sternberg SS, Waye JD, Bond J, Schapiro M, Stewart ET :** Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; **328**: 901-906.
42. **Wright N:** Stem cell in the GI tract: Where are we now and where are we going? *AGA Perspectives* 2006; **2**: 6.
43. **Yashiro M, Carethers JM, Laghi L, Saito K, Slezak P, Jaramillo E, Rubio C, Koizumi K, Hirakawa K, Boland CR:** Genetic pathways in the evolution of morphologically distinct colorectal neoplasms. *Cancer Res* 2001; **61**: 2676-2683.

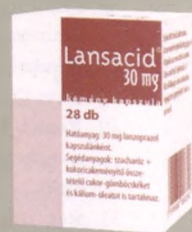
Levelezési cím: Dr. Hagymási Krisztina
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: hagymasikriszti@freemail.hu

a kedvező árú PPI



**erő,
gyorsaság,
kitartás**

Lansacid® 30 mg kapszula 28x	közfinanszírozás		beteg térítési		beteg térítési díj	
	alapjául	normatív	díj normatív	emelt, indikációhoz	emelt indikációhoz	
	elfogadott	támogatás	támogatás	kötött	kötött támogatás	
	ár		esetén	támogatás	esetén	
	3 541 Ft	1 948 Ft	1 593 Ft	2 479 Ft	1 062 Ft	



A feltüntetett, 2007 május 1-től érvényes árra vonatkozó adatokat a www.peg.hu oldalon hozzáférhető 2007. május 1-ig érvényes gyártmányok részletes árlistájában lehet elérni. Az árak a 2007. május 1-ig érvényes gyártmányok részletes árlistájában lehet elérni. Adatok visszavonásig érvényesek.

Lansacid® 30 mg kemény kapszula

ATC kód: A02B C03
30 mg lansoprazol kapszulánként
Rövidített alkalmazási előírát

Terápiás javaslatok:

- nyombélfekély, gyomorfekély, valamint gastro-oesophagealis reflux okozta oesophagitis akut állapotainak kezelése
- helicobacter pylori fertőzés eradiciója, ill. helicobacter pylori fertőzéssel összefüggő peptikus fekély recidívák megelőzése, megfelelő antibiotikumokkal kombinálva
- NSAID által kiváltott gyomor- vagy nyombélfekély akut kezelése
- NSAID okozta gyomor- és nyombélfekély megelőzése
- fokozott savtermeléssel járó állapotok, pl. Zollinger-Ellison szindróma kezelése.

Adagolás és alkalmazás:

Nyombélfekély, gyomorfekély, gastro-oesophagealis reflux okozta oesophagitis.
naponta 1-szer 30 mg (1 kapszula), 4 héten keresztül. Szükség esetén a kezelést további 4 héttel folytatható.
Fenntartó kezelés: naponta 30 mg (1 kapszula).

NSAID okozta nyomor- vagy nyombélfekély kezelése, illetve megelőzése.
ha a beteg továbbra is részesül NSAID kezelésben: naponta 30 mg (1 kapszula).

Helicobacter pylori eradikáció:

helicobacter pylori fertőzés okozta gastro-duodenalis fekélybetegségben kombinált antibiotikum kezelést kell alkalmazni. A lansoprazol a következő kezelési sémákban alkalmazható: 1 kapszula Lansacid®+1 g amoxicillin +500 mg klaritromicin vagy 1 kapszula Lansacid®+500 mg klaritromicin+400 mg metronidazol naponta kétszer, egy héten keresztül.

Zollinger-Ellison szindróma:

kezdő adag: naponta 1-szer 60 mg (2 kapszula).
maximális napi adag: 120 mg, amely reggeli és esti adagra elosztva alkalmazható.

Ellenjavallatok:

- a készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- rosszindulatú gyomor- és nyombélfekély, malignus oesophagus megbetegedés
- súlyos veseelégtelenség
- terhesség, szoptatás időszaka
- adagolása gyermeknek nem javasolt.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

- bármilyen súlyos tünet felléptekor és gyomorfekély gyanúja esetén vagy annak jelenlétekor a fekélyes terület malignitását a kezelés megkezdése előtt ki kell zárni, mivel a lansoprazol elfedheti a malignitásra utaló tüneteket, ill. késleltetheti megjelenésüket
- enyhe gyomor-bélpanaszok esetén a Lansacid® adása nem indokolt
- a gyomorsav túrfogatának és savasságának csökkentésével, más fekélyellenes gyógyszerekhez hasonlóan, a lansoprazol is módosíthatja a gyomorflórát
- csökkent savtermelés esetén fokozódhat a gastrointestinális infekciók valószínűsége
- túlérzékenységi reakció jelentkezése
- NSAID okozta gyomorfekély akut kezelése lansoprazollal az egyidejű NSAID terápia folytatása mellett szigorú orvosi ellenőrzést igényel
- minthogy a tapasztalatok még korlátozottak, a Lansacid® hosszantartó adagolása nem javasolt
- szacharóz tartalma miatt a Lansacid® nem adagolható örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz- vagy galaktóz felszívódási zavarban, vagy szacharóz-izomaltáz elégtelenségben szenvedő betegeknek
- a Lansacid® kemény kapszula 0,235 mg káliumot tartalmaz, amit veseelégtelenségben szenvedő vagy alacsony káliumtartalmú diétán tartott betegeknél figyelembe kell venni

Gyógyszerekölcsönhatások és egyéb interakciók:

Fokozott figyelem szükséges a lansoprazol egyidejű adagolásakor pl. orális fogamzásgátlók, orális anticoagulánsok, diazepam, fenitoin, teofilin tartalmú gyógyszerekkel. Alumínium-hidroxid, magnézium tartalmú antacidumok, továbbá a szukralfát lansoprazollal történő együttadása megváltoztathatja a lansoprazol bihasznosulását, ezért a lansoprazolt legalább 1 órával és a gyógyszerek alkalmazása előtt vagy után javasolt bevenni. Elfogyasztott élelmiszer befolyásolja a lansoprazol farmakokinetikái jellemzőit, ezért a készítményt üres gyomorral, étkezés előtt fél órával kell bevenni

Nemkívánatos hatások, mellékhatások:

A lansoprazol mellékhatásai általában enyhék és a szer elhagyása után rövid idővel megszűnnek. Leggyakrabban előforduló mellékhatások émelygés, hányás, hasmenés, székrekedés, puffadás, hasfájás, fejfájás, szédülés, máj enzimszintek emelkedése, thrombocytopenia, eosinophilia, granulocytopenia, anaemia, leukopenia, pancytopenia, irritabilitás, insomniá, álmatlanság, depressio, hallucinatio, zavartság, szédülés, paraesthesia, tremor.

Csomagolás típusa és kiszerelése:

28 db kemény kapszula, polipropilén kupakkal ellátott HDPE tartályban, dobozban
Osztályozás: II. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Kéri Pharma Generics Kft. 4032 Debrecen, Bartha B. u. 7. Magyarország

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA:

ÖGYI-T-20 133/01-06 10, 14, 28, 30, 60, 56x
Az alkalmazási előírás ÖGYI-eng. száma 1907/41/07

Alkalmazás előtt olvassa el a részletes alkalmazási előíratot!



A NEM ALKOHOLOS EREDETŰ ZSÍRMÁJ KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI

Dr. Lakatos Gábor

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

ÖSSZEFOGLALÁS: Az elmúlt évtizedekben a nem alkoholos eredetű zsírmáj betegség (NAFLD) gyakorisága növekedett a nyugati országokban. Az NAFLD krónikus májbetegség, magában foglalja az egyszerű zsírmájat, a nem alkoholos eredetű steatohepatitist (NASH), a fibrózist és a cirrhosist. Az elsődleges NAFLD-t az elhízás, magasvérnyomás-betegség, hyperlipidaemia, inzulinrezisztencia és a 2-es típusú cukorbetegség mellett a metabolikus szindróma részének tekintik. Bár a különböző kezelési módok értéke vitatott, a társuló anyagcsere zavarak rendezését tekintik elsődleges célnak NAFLD-ben. Mivel a testsúly csökkentése olcsó és biztonságos, továbbá egyéb kedvező hatásai is vannak a betegek egészségére, elsőként ajánlható módszer NAFLD kezelésében.

Kulcsszavak: nem alkoholos eredetű zsírmáj betegség, NAFLD, NASH, kezelés

Lakatos G: TREATMENT STRATEGIES FOR NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

SUMMARY: During the last decades, the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been increasing in Western countries. NAFLD is a chronic liver disease, which includes a spectrum of hepatic pathology including simple steatosis, steatohepatitis (NASH), fibrosis, and cirrhosis. Primary NAFLD is considered to be the hepatic expression of the metabolic syndrome associated with obesity, hypertension, hyperlipidaemia, insulin resistance and type II diabetes. Treatment of the associated metabolic conditions has been considered essential in the management of NAFLD. However the efficacy of treatment strategies remain controversial. At present there is no accepted drug treatment of NAFLD. Diet and exercise are safe and inexpensive, have other health benefits, therefore lifestyle modifications remain the first line management of NAFLD.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD, NASH, treatment

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 349–356.

A nem alkoholos eredetű zsírmáj betegség (non alcoholic fatty liver disease, NAFLD) a nyugati társadalmakban az alkohol mellett a krónikus májkárosodás leggyakoribb oka. Az NAFLD eltérő súlyosságú szövettani elváltozások gyűjtőneve, amely magában foglalja az egyszerű zsírmájat, a nem alkoholos eredetű steatohepatitist (NASH), a fibrózist és a cirrhosist. A NASH-t 1980-ban Ludwig írta le.³³ Korábbi közlemények kövérséggel összefüggő májbetegség, nem alkoholos eredetű diabeteses cirrhosis, illetve diabetes hepatitis néven írtak le hasonló májbetegségeket.¹⁴ Az ismeretlen eredetű májfunkciós enzimemelkedés, transzamináz-emelkedés leggyakoribb oka az NAFLD. Az előrehaladott állapotú NASH-ek teszik ki a kriptogén cirrhosisnak tartott esetek döntő hányadát.

Az NAFLD eredetét tekintve lehet elsődleges, illetve kialakulhat másodlagosan. A másodlagos okokat az 1. táblázat foglalja össze.

A kövérséggel (különösen centrális elhízással), hyper/dyslipidaemiával, 2-es típusú cukorbetegséggel, illetve inzulinrezisztenciával összefüggő zsírmáj esetén beszé-

lünk elsődleges eredetről. Az elsődleges NAFLD-t a metabolikus szindróma részének tekintik. Az NAFLD csoportba sorolt betegek nem mindegyike kövér és/vagy cukorbeteg (lásd másodlagos okok).

Vitatott, hogy milyen mértékű alkoholfogyasztás mellett állítható fel a nem alkoholos zsírmáj diagnózisa. A legtöbb szerző férfiakban napi 20–40 grammot, nőkben 20 grammot meghaladó alkoholfogyasztást tekint kizáróknak.⁴⁰ Egyes szerzők ugyanakkor az NAFLD diagnosztikus kritériumának tekintették a heti 40 g-ot meg nem haladó alkoholfogyasztást.⁴⁶ Ismert azonban olyan tanulmány is, amely szerint kis mennyiségű alkohol fogyasztása védő hatásúnak bizonyult NASH (továbbá cukorbetegség) kialakulásával szemben.¹⁶ Nem ismert az sem, hogy már kialakult steatosis esetén mennyi az alkohol májkárosító dózisa.

Epidemiológiai adatok

Az NAFLD valódi gyakorisága nem ismert. Nehezíti a pontos adatok nyeresét az, hogy a betegség kezdeti,

1. táblázat. A nem alkoholos eredetű zsírmáj betegség (NAFLD) másodlagos okai⁴

Táplálkozási tényezők	Gyógyszerek	Anyagcsere-betegségek, genetikai okok	Egyéb okok
Malnutrició	Kortikoszteroidok	Lipodystrophia	Gyulladásos bélbetegségek
Éhezés	Methotrexat	Dysbetalipoproteinaemia	Vékonybél-diverticulosis
Teljes parenterális táplálás	Aszpirin	Weber-betegség	bakteriális fertőzéssel
Gyors testsúlycsökkenés	Ca-csatorna-blokkolók	Wolman-betegség	HIV-fertőzés
Obesitas miatti sebészeti beavatkozások, bélreszekciók	Szintetikus ösztrogének	Koleszterin-észter-lerakódás	Környezeti hepatotoxinok
	Amiodaron	Terhességi akut zsírmáj	<i>Bacillus cereus</i> toxinok
	Tamoxifen		
	Tetraciklin		
	Perhexilen		
	Valproát		
	Kokain		
	Antivirális szerek:		
	Zidovudin, Didanosin,		
	Fialuridin		

sőt előrehaladottabb megjelenési formái is viszonylag tünetmentesek, és az is, hogy az epidemiológiai tanulmányokban alkalmazott diagnosztikus módszerek különböznek. A betegség világszerte előfordul, a prevalenciában viszont jelentős földrajzi különbségek figyelhetők meg (10–24%).⁵

Korábbi tanulmányok a nyugati társadalmakban az NAFLD gyakoriságát 20–30%-ban adták meg.⁸ Az újabb, ultrahang-diagnosztikán alapuló vizsgálatok során észak-olasz, felnőtt népességben 20–25%-ban mutattak ki NAFLD-t,⁹ míg Shanghaiban 15%-ban.¹⁷ Izraelben elvégzett vizsgálat során 30%-os prevalenciát találtak.⁵⁹ Mivel Izraelben rendkívül csekély az egy főre jutó átlagos alkoholfogyasztás, ez a népesség különösen alkalmas NAFLD-vel kapcsolatos epidemiológiai vizsgálatok végzésére.

Az átlagos lakosságnál jóval gyakrabban fordul elő NAFLD kövérekben (57–74%), 2-es típusú diabeteses (50–75%), valamint hyperlipoproteinaemiás betegekben. Egy felmérés szerint elhízott amerikai betegek több mint kétharmadában mutattak ki NAFLD-t és 19%-ban NASH-t.⁵⁷

A lakosság elhízása világszerte jelentős egészségügyi probléma. Az Egyesült Államokban 1980 és 2000 között megkétszereződött a túlsúlyosok száma, jelenleg a felnőtt lakosság 30%-a elhízott.³⁶ Hasonló ütemben fokozódik a fiatal lakosság elhízása is, 1960 és 2000 között az Egyesült Államokban megháromszorozódott a kövér serdülőkori aránya.⁴¹ Az NAFLD már gyermekkorban megjelenhet. Japán gyerekek ultrahangvizsgálata során 2,6%-ban láttak zsírmájnak megfelelő képet.⁵⁵ Várható, hogy a lakosság, különösen a fiatalok körében egyre növekvő elhízási arány, a metabolikus szindróma részeként az NAFLD és szövődményei (kriptogén cirrhosis) egyre gyakoribbá válásához vezet a következő évtizedekben.

Kockázati tényezők

Azt a korábbi feltevést, hogy az NAFLD jellemzően kövér, 2-es típusú cukorbeteg nők betegsége, az újabb vizsgálatok csak részben igazolták. A Dionysos-tanulmányban nem találtak különbséget az NAFLD gyakoriságában a nemek között, míg egyes vizsgálatokban a férfi nem a zsírmáj független kockázati tényezőjének bizonyult.⁵⁹ Nem egyértelmű, hogy önmagában a növekedett BMI-érték hajlamosít-e NAFLD-re. Elképzelhető, hogy a testsúlynál fontosabb szerepe van az abdominális típusú elhízásnak, a megnövekedett csípőkörfogotnak.³⁴ Az inzulinrezisztencia az NAFLD egyik legbiztosabb kockázati tényezője. A növekedett trigliceridszint szintén független kockázati tényező. Ellentmondásosak az eredmények az életkor és az NAFLD összefüggéséről (2. táblázat).

Kóreredit

A kóreredit nem minden részlete tisztázott. A klasszikus elmélet szerint az első lépésben különböző tényezők hatására a májban zsír halmozódik fel (macrovesicularis steatosis). A második lépésben az oxidatív stressz következtében a zsírosan elfajult májsejtek membránjának peroxidációja, proinflammatorikus citokinek (főként

2. táblázat. Az NAFLD kockázati tényezői

- Inzulinrezisztencia
- Emelkedett BMI
- Abdominális elhízás
- Hypertriglyceridaemia
- Nem?
- Életkor?

TNF- α) fokozott termelődése, Fas ligand indukció és a májszövet gyulladása alakul ki. Ebben a folyamatban a β -oxidációban érintett enzimek géneinek transzkripcióját befolyásoló PPAR- α (peroxisomális proliferációt aktiváló receptor- α) kitüntetett szerepű.

A máj elzsírosodásában kulcsszerepet tulajdonítanak az inzulinrezisztenciának, ami fokozza a perifériás zsírraktárakban a lipolízist, ezáltal a vérben emelkedik a szabad zsírsavak (FFA) koncentrációja. A májban fokozódik a glükoneogenezis, a következményes hyperinsulinaemia pedig növeli a máj trigliceridszintézisét, csökkent zsírsavoxidáció mellett.²²

Kórisme

Mivel az NAFLD többnyire sokáig tünetmentesen zajlik, az esetek nagy többségében rutinszerű vagy szűrő laboratóriumi vizsgálatok során talált kóros májfunkciós enzimértékek, illetve ultrahanglelet miatt kerül a beteg orvoshoz.

Enyhe, nem specifikus tünetek (pl. tompa, jobb bordaív alatti nyomásérzés, enyhe fájdalom, fáradékony-ság, ritkán étvágyromlás, viszketés) a betegek kevesebb mint harmadában lépnek fel a diagnózist megelőzően.¹⁰ Fizikális vizsgálattal gyakori eltérés a megnagyobbodott, sima felszínű máj. A laboratóriumi leletek közül a legjellemzőbb eltérés a transzaminázszint enyhe-mérsékelt növekedése. Az AST/ALT <1, ami fontos elkülönítő jel az alkoholos eredetű zsírmájtól. A GGT-érték többnyire csak mérsékeltten növekedett, az MCV-érték sem magas. Az enzimszintek növekedésének mértéke nem pontosan követi a szövettan során látott súlyossági fokozatot.⁴⁰

A nem invazív képpalkotó módszerek közül az ultrahang viszonylag könnyen hozzáférhető. Érzékenysége 60–94%, fajlagossága 88–95%, azonban a bőr alatti zsírszövet mennyisége jelentősen befolyásolhatja a vizsgálatot.²⁷ Jellemző a fokozott reflektivitású „fényes máj”

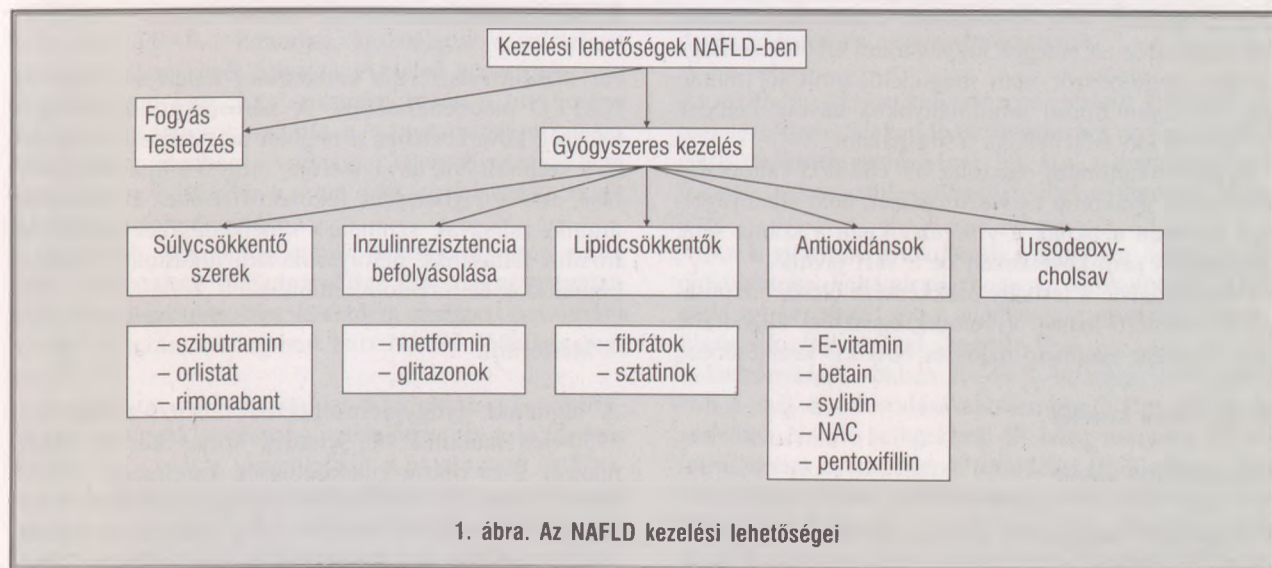
képe. A CT, az MRI, illetve a mágneses rezonancia spektroszkópia pontosabb képet adnak, és kiküszöbölik a bőr alatti zsírréteg zavaró hatását, nehezebb elérhető-ségük azonban korlátozza használatukat. Egyik képpalkotó sem alkalmas az NAFLD különböző stádiumainak elkülönítésére.⁶

Az egyszerű zsírmáj és a NASH elkülönítése kizárólag májbiopszia révén lehetséges. Ez elsősorban a prognózis szempontjából érdekes, mivel főként NASH esetében kell progresszióval számolnunk. A májbiopszia elvégzésének javallata azonban erősen vitatott. Részben az egyetlen pontos módszer a NAFLD-NASH diagnózisára, a súlyosság, prognózis megítélésére, részben viszont bizonyos kockázattal jár, és a jelenleg korlátozott kezelési lehetőségeket érdemben alig befolyásolja. A biopszia mellett szólhat, hogy NASH diagnózisa a kockázati tényezők agresszívebb kezelését teszi szükségessé. Előrehaladott fibrózis és cirrhosis esetén indokolt lehet a hepatocelluláris carcinoma szűrése, nyelőcsővarix, illetve egyéb – a betegséggel összefüggő – szövődmények keresése.² A kezelés hatékonyságának megítélésére is a májbiopszia a legalkalmasabb.

Az NAFLD szövettani képére a korai stádiumban az egyszerű macrovesicularis steatosis jellemző, a súlyosbodó steatohepatitises esetekben nem specifikus gyulladási jelek, a májsejtek ballonszerű degenerációja, az alkoholos hepatitishez képest kisebb számban Mallory-testek jelenléte, majd súlyosbodó fibrózis jellemző.

Kezelés

Nincs bizonyítottan hatásos kezelés NAFLD-ben. Különböző tanulmányokban azt vizsgálták, hogy a kockázati tényezők befolyásolása hogyan hat a betegség lefolyására. Nehezíti az eredmények értékelését, hogy az egyes szerzők különbözőképpen határozták meg az NAFLD-t, illetve NASH-t. Nincs egyetértés a kezelési cél kérdésében sem. Bár a kezelés eredményességének megítélésére



1. ábra. Az NAFLD kezelési lehetőségei

a májbiopszia a legalkalmasabb, számos tanulmányban a májenzimek alakulása, illetve a nem invazív képalkotók (többnyire ultrahang) eredménye alapján alkottak véleményt egy-egy kezelési mód hatásosságáról. A gyakran csekély betegszám is értékelési nehézséget jelent. Az egyes kezelési lehetőségeket az 1. ábra foglalja össze.

Életmód és diéta

A betegek többsége túlsúlyos, esetükben fokozatos súlycsökkentés tanácsolható. Fontos, hogy a heti súlyvesztés ne haladja meg a 1,5 kg-ot, a túl gyors fogyás ugyanis súlyosbíthatja a gyulladás és a fibrózis mértékét, sőt akut májelégtelenséghez vezethet.²⁶ A jelenség a zsírszövetből származó fokozott szabadzsírsav- (FFA-) felszabadulással magyarázható. Azoknál az extrém mértékben elhízott betegeknél, akiknél sem diétával, sem a fizikai aktivitás fokozásával nem sikerül fogyást elérni, különböző típusú gyomorszűkítő műtétek elvégzésére van mód. Ilyen esetekben mérlegelnünk kell a hirtelen súlycsökkenés veszélyeit.

Az Egyesült Államokban érvényben lévő ajánlások értelmében csökkent kalóriatartalmú és zsírszegény diétát javasolnak a betegeknek, bár nem minden vizsgálatban igazolták az ilyen típusú étrend előnyeit.⁵³ A kalóriabevitel olyan mértékű korlátozása kívánatos, amely mellett 6 hónap alatt a testsúly 10%-os csökkenése érhető el.⁴³

A testmozgás fokozza a vázizom inzulinérzékenységet, javítja az inzulinrezisztenciát.²¹ Különösen a dinamikus mozgásformák javítják az NAFLD-t. A fizikai aktivitás a hipotalamusz – agyalapi mirigy – mellékvese tengelyre hatva csökkenti a kortizol és a katecholaminok felszabadulását, ezáltal javítva az inzulinrezisztenciát.⁵⁸ Az életmód változtatása (diéta és testmozgás) kedvezően hat a májenzimek, a koleszterin, az IL-6, IL-8 és a TNF- α értékére is.

A testsúly csökkentése a májszövetre kifejtett kedvező hatáson túl csökkenti a betegek szív- és érrendszeri kockázatát, ami metabolikus szindróma esetében nem közömbös. A betegek fogyás iránti elkötelezettsége azonban legtöbbször nem megfelelő, amit jól mutat, hogy az ilyen típusú tanulmányokba bevont betegek 30–40%-a idő előtt feladta a vizsgálatot.

Számos tanulmány igazolta az életmód-változtatás NAFLD-re gyakorolt kedvező hatását, nem elhanyagolható azonban azoknak a vizsgálatoknak a száma sem, amelyekben nem következett be a várt javulás.¹⁸

Összefoglalva: a testsúly csökkentése olcsó, biztonságos és kedvező hatású a betegek egészségi állapotára, ezért elsőként ajánlható módszer NAFLD kezelésében.

Gyógyszeres kezelés

Súlycsökkentő szerek

A szerotonin, dopamin és noradrenalin neurotranszmitterek visszavételét gátló hatásán keresztül a szibutramin

az éhségérzetet befolyásolja. Tartós használata szignifikáns súlyvesztést eredményezett placebokontrollal összehasonlítva.¹⁹ A zsírszövet mennyisége a belőle felszabaduló adipocitokinek (leptin, adiponektin és rezisztin) révén fontos szerepet játszik a szénhidrát-anyagcserében és az inzulin metabolizmusában. A szibutramin kedvezően befolyásolja az inzulinrezisztenciát, valamint a HDL, a koleszterin és a triglicerid értékét. Szintén kedvező hatás, hogy csökkenti a szérumban leptin és rezisztin szintjét, ugyanakkor növeli az adiponektin értékét.²⁰ NAFLD-ben alkalmazva a szibutramin alacsony kalóriatartalmú diétával kiegészítve átlagosan 10,2%-os testsúlycsökkenés mellett a betegek 47%-ában javította az inzulinrezisztenciát, 59%-ában a szérumban ALT-értékét, emellett az elzsírosodás jellemző ultrahangjelei a betegek 90%-ában regrediáltak.⁵⁰

Az orlistat reverzibilisen gátolja a lipáz enzimet, ezáltal az ételből származó zsír felszívódását csökkenti. Napi háromszor 120 mg-os adagban alkalmazva 30%-kal csökkentette a zsírfelszívódást. A testsúly csökkentése mellett az inzulinrezisztenciát is kedvező irányban befolyásolja.⁵⁴ Diétával kiegészítve az orlistat szignifikánsan csökkentette a testsúlyt, a glikált hemoglobin és a transzaminázok szintjét NASH-betegekben.²³ Azoknál a betegeknél, akiknél a fogyás a 6 hónapig tartó vizsgálat során meghaladta a 10%-ot, javult a steatosis, illetve a fibrózis súlyossága is. További vizsgálatok szükségese a szer valódi értékének megítélésére NAFLD-ben.

Ígéretes új szer a rimonabant, amely a CBI endokannabinoid receptor szelektív antagonistája. A CBI receptor az étvágy, az éhségérzet, illetve a testsúly szabályozásában közreműködő idegrendszeri folyamatokban érintett. Jó eredményeket értek el rimonabanttal a testsúly, a szénhidrátháztartás és a zsírsanyagcsere befolyásolására terén.¹¹ Rimonabant alkalmazása kapcsán néhány betegben hányinger, szédülés, hasmenés jelentkezett, azonban a mellékhatások enyhék voltak és csupán rövid ideig álltak fenn.

Az inzulinérzékenységet befolyásoló szerek

Az inzulinrezisztencia kialakulása kulcsfontosságú az NAFLD patogenezisében. A károsodott inzulinérzékenység következtében a májban megváltozik a lipidek és a szénhidrátok anyagcsereje, megnő a lipázok aktivitása, ami a trigliceridek fokozott líziséhez és a májhoz áramló zsírsavak szintjének emelkedéséhez vezet. Az inzulin hatásának befolyásolására alkalmas szerek a biguanidok és a tiazolidindionok.

Metformin

A biguanid gyógyszercsoportba tartozó metformint 1950-ben mutatták be, jelenleg széles körben alkalmazzák 2-es típusú cukorbetegség kezelésére. A metformin javítja az inzulinérzékenységet, csökkenti a hyperinsulinaemiát, és gátolja a máj glükoneogenezisét. Ob/ob leptinhiányos egerekben a metformin az inzu-

linrezisztencia befolyásolása révén javította a zsírmáját és csökkentette a hepatomegalia mértékét. A kontrollcsoportban alkalmazott kalóriamegkorlátozás eredményei elmaradtak a metforminkezelésétől.³²

Marchesini és mtsai 14, szövettanilag igazolt NASH-beteget kezeltek metforminnal (500 mg/nap).³⁵ Kontrollcsoportként 6, a kezelést elutasító beteg szolgált. Négy hónapig alkalmazva, a biguanidkezelés szignifikánsan csökkentette a transzamináz-szinteket (a kezelt betegek 50%-ában normálissá váltak az értékek), javította az inzulinérzékenységet, valamint átlagosan 20%-kal csökkent a máj nagysága. A szerzők a kezelés hatására a májból csökkent mértékben felszabaduló TNF- α jelentőségét emelték ki az inzulinrezisztencia javításában. Nem történt ellenőrző májbiopszia, így a metforminkezelésnek a NASH szövettani súlyosságára gyakorolt hatása nem volt vizsgálható.

Csak részben erősítette meg az eredményeket egy másik, 15 szövettanilag igazolt NAFLD-betegben elvégzett vizsgálat.³⁷ A 12 hónapig tartó metforminkezelés első három hónapját követően szignifikánsan csökkent a májenzimek szintje és javult az inzulinérzékenység is. A kezelés későbbi szakaszában azonban a transzaminázok a kezelést megelőző szintre emelkedtek. A vizsgálatot követően 10 betegnél elvégzett májbiopszia szerint 3 esetben javult a steatosis foka, 2 esetben a gyulladás, egy esetben pedig a fibrózis mértéke.

Egy török vizsgálatban NASH-betegekben hasonlították össze a zsír- és kalóriaszegény diéta és a metforminkezelés hatását.⁵⁶ Egyik csoportban sem igazoltak szignifikáns mértékű javulást a gyulladás és a fibrózis szövettani fokában, bár a metforminnal kezeltben ez gyakrabban következett be. A májenzimek, az inzulin- és C-peptid-szintek, továbbá az inzulinrezisztencia-index szignifikánsan nagyobb mértékben javult a metformincsoportban.

Tiazolidindionok (glitazonok)

A glitazonok az adipocitákban nagy mennyiségben jelen lévő PPAR- γ ligandjai, használatuk a zsírszövet inzulinérzékenységét fokozza. Az első generációs szer a troglitazon volt. Egy vizsgálat során a troglitazon szignifikánsan csökkentette a transzamináz-szinteket NASH-ben, azonban a szövettani lelet súlyosságát nem befolyásolta.¹² Később a szert májkárosító hatása miatt kivonták a forgalomból.

Az újabb generációs szerek használata során eddig nem tapasztaltak májkárosodást. Egy nagy vizsgálatban rosiglitazonkezelést követően elvégzett szövettani vizsgálat során a korábban leírt NASH 45%-ban regrediált.³⁹

A rosiglitazonhoz hasonlóan a pioglitazon is szignifikánsan javította a steatosis, steatohepatitis és a fibrózis fokát.⁴⁷ Egy másik vizsgálatban a pioglitazon és E-vitamin kombinált hatását hasonlították össze a magában adott E-vitaminéval. A kombinált kezelés nagyobb mértékben javította a NASH hisztológiáját, amit a szerzők a

kezelés eredményeként bekövetkezett nagyobb mértékű éhezési zsírsav- és inzulinszint-csökkenés következményének tulajdonítottak.⁵²

Kiváló hatásai mellett a glitazonok használata során felmerülő legfontosabb kérdés az, hogy folyadékretenciót okozhatnak, ezen keresztül kongesztív szívelégtelenségre hajlamosítanak.³⁸ Az NAFLD a metabolikus szindróma része, ezért a betegek szív- és érrendszeri kockázata fokozott. További vizsgálatok szükségesek a glitazonok biztonságosságának, illetve NAFLD-ben való használatuk valódi értékének megítélésére.

Lipidcsökkentő szerek

NAFLD-ben a máj zsírsavanyagcsereje rendellenes. Gyakran megfigyelhető dyslipidaemia, ezért a lipidcsökkentő készítmények lehetséges gyógyszeres kezelést jelentenek.

A fibrátok a PPAR- α aktivitását fokozzák, csökkentik a trigliceridek, az LDL (low density lipoprotein) és a VLDL (very low density lipoprotein) szintjét. Bár a klotifibrát kísérletes modellben csökkentette a steatosis, napi 2 g-os adagban 1 évig alkalmazva nem javította szignifikánsan sem a májenzimek szintjét, sem a máj szövettanának súlyosságát.³⁰ Más tanulmányokban gemfibrozil⁷ és bezafibrát⁵¹ alkalmazásával jobb eredményeket értek el NAFLD-ben. Patkányoknak kolinmentes diétát adva jól modellezhető a nem alkoholos steatohepatitis. Ciprofibrát alkalmazásakor az állatoknál kisebb mértékben alakult ki zsírmáj, illetve hepatitis.⁴⁹

Súlyos májkárosodásban, illetve ismeretlen okból kialakult transzamináz-emelkedés esetén kontraindikált a sztatinok alkalmazása. Újabb vizsgálatokban ezzel szemben emelkedett transzamináz-szintek esetén alkalmazott standard adagú sztatin nem fokozta a májkárosodás kockázatát.¹³ Atorvastatin alkalmazása kapcsán csökkenő májenzimértékeket,²⁸ pravastatin adását követően a NASH szövettani súlyossága javulását figyelték meg.⁴⁸

Antioxidánsok és citoprotektív szerek

Az oxidatív stressz kulcsszerepet játszik a NASH patogenezisében. Szabad gyökök hatására proinflammatorikus citokinek szabadulnak fel, ami a lipidperoxidáció fokozásán keresztül gyulladást, illetve fibrózist hozhat létre.

Az E-vitamin (α -tokoferol) a telítetlen zsírok oxidációját gátolja. Feltételezik, hogy az α -tokoferol a TGF- β gátlásán keresztül véd a májban a gyulladás, illetve a fibrózis kialakulásával szemben.²⁵

Patkánykísérletekben E- és C-vitamin védő hatása volt a máj elzsírosodásával szemben.⁴⁴ Egy másik kísérletben NASH-betegeknek 12 hétig alacsony zsírtartalmú diétát adtak, illetve testedzést írtak elő. Az életmód-változtatással párhuzamosan a betegek egy része E-vitamint is kapott, azonban ez nem okozott további javulást a májenzimek szintjében.²⁹ Ezzel szemben egy

prospektív, kettős vak vizsgálatban α -tokoferol és C-vitamin együttes alkalmazása szignifikánsan csökkentette a fibrózis súlyosságát, de a gyulladás aktivitását nem befolyásolta.²⁴

A betain a metil-csoportok transzportjában érintett, ennek tulajdonítják lehetséges májvédő hatását. Egy évig tartó kezelést követően javította a májfunkció és a szövettan súlyosságát NASH-betegekben.¹

A *Silybum marianum* hatóanyaga, a silybin májfunkciót kedvezően befolyásoló hatása állatkísérletekből, illetve alkoholos etiológiájú cirrhotikus esetekből ismert. Silybin és E-vitamin alkalmazásával jó eredményeket értek el a testsúly csökkentése, az inzulinrezisztencia és a máj szövettanának javítása terén.¹⁵

Az N-acetil-L-cisztein (NAC) metabolizációja során glutation képződik, amely a legfontosabb intracelluláris antioxidáns. NASH-betegeknek 4 héten át NAC-t adva szignifikánsan csökkent a transzaminázok értéke.⁴⁵

A pentoxifillin a TNF- α felszabadulását gátolja, amelynek a szintje NASH-ben növekedett. Egy tanulmányban pentoxifillin kedvezően befolyásolta a transzaminázértékeket, szövettani vizsgálat azonban nem történt, és hányinger miatt a betegek egy része idő előtt abbahagyta a kezelést.³

Összességében kevés bizonyíték áll rendelkezésre az antioxidánsok NAFLD-re gyakorolt kedvező hatásáról. További kontrollált vizsgálatok szükségesek a kérdés eldöntésére.

Ursodeoxycholsav (UDCA)

Az UDCA hidrofil epesav, amely fokozza az epekanalikulusokba történő epesavszekréciót, védi a májsejteket a hidrofób epesavak károsító hatásától. Az UDCA kedvező hatásait elsősorban kolesztatikus májbetegségekben, primer biliáris cirrhotisban, illetve primer szklerotizáló cholangitisben írták le. NAFLD-ben az eredmények ellentmondásosak. Patkánykísérletekben az UDCA korai fázisban megelőzte a kolinmentes diétával kiváltott zsírmáj kialakulását, későbbi stádiumban adva azonban hatástalan volt.⁴² A Mayo Klinikán NASH-betegeket egy évig kezeltek UDCA-val, a transzaminázértékek és a steatosis súlyosságának szignifikáns javulásáról számoltak be.³⁰ Egy újabb, randomizált, multicentrikus tanulmányban az UDCA-kezelés (napi 13–15 mg/kg-os adagban) nem bizonyult hatékonyabbnak NASH-ben a placeboénál.³¹

Összefoglalás

Az NAFLD eltérő súlyosságú szövettani elváltozások gyűjtőneve, amely magában foglalja az egyszerű zsírmájat, a nem alkoholos eredetű steatohepatitist (NASH), a fibrózist és a cirrhotist. Az NAFLD-t a metabolikus szindróma máj manifesztációjának tekintik. Várható, hogy a lakosság, különösen a fiatalok körében egyre növekvő elhízási arány az NAFLD és szövődményei

(kriptogén cirrhotis) egyre gyakoribbá válásához vezet a következő évtizedekben.

Az NAFLD kezelésére ma nincs bizonyítottan hatékony módszer. A különböző hajlamosító állapotok kezelésétől várhatjuk a betegség javulását. Ma elsősorban a testsúly csökkentése és a fizikai aktivitás fokozása ajánlható a legtöbb betegnek. A gyógyszeres kezelési lehetőségek közé tartoznak a súlycsökkentő szerek, az inzulinrezisztenciát befolyásoló készítmények, a lipidcsökkentők, bizonyos antioxidánsok és az ursodeoxycholsav. Ezek valódi értékének tisztázására azonban még nem került sor.

Irodalom

1. **Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD:** Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; **96:** 2711-2717.
2. **Adams PC, Arthur MJ, Boyer TD, DeLeve LD, Di Bisceglie AM, Hall M, Levin TR, Provenzale D, Seef L:** Screening in liver disease: report of an AASLD clinical workshop. *Hepatology* 2004; **39:** 1204-1212.
3. **Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD:** A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; **99:** 2365-8.
4. **Angulo P:** Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; **346:** 221-1231.
5. **Angulo P, Lindor KD:** Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; **17(Suppl):** S186-190.
6. **Ataseven H, Yildirim MH, Yalniz M, Bahcecioglu IH, Celebi S, Ozercan IH:** The value of ultrasonography and computerized tomography in estimating the histopathological severity of nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; **68:** 221-225.
7. **Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A:** A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; **31:** 384.
8. **Bedogni G, Bellentani S:** Fatty liver: how frequent is it and why? *Ann Hepatol* 2004; **3:** 63-65.
9. **Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S:** Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; **42:** 44-52.
10. **Bogdanova K, Pocztakova H, Uherkova L, Riegrova D, Rypka M, Feher J, Marchesini G, Vesely J:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – a novel common aspect of the metabolic syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006; **150(1):** 101-104.
11. **Boyd ST, Fremming BA:** Rimonabant – a selective CBI antagonist. *Ann Pharmacother* 2005; **39(4):** 684-690.
12. **Caldwell SH, Hespeneide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL:** A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; **96:** 519-525.
13. **Chalasani N:** Statins and hepatotoxicity: focus on patient with fatty liver. *Hepatology* 2005; **41(4):** 690-695.

14. **Clark JM:** The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**: 5-10.
15. **Di Sario A, Bendia E, Taffetani S, Omenetti A, Candelaresi C, Marzioni M, Benedetti A:** Hepatoprotective antifibrotic effect of a new silybin-phosphatidilcholine-Vitamin E complex in rats. *Dig Liver Dis* 2005; **37**: 869-876.
16. **Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE:** Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; **121**: 91-100.
17. **Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Li L, Dai F, Li F, Chen SY:** Prevalence and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol* 2005; **43**: 508-514.
18. **Federico A, Trappoliere M, Loguercio C:** Treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Current views and perspectives. *Dig Dis Sci* 2006; **38**: 789-801.
19. **Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Mikhaliadis DP, Elisaf MS:** A review of the metabolic effects of sibutramine. *Curr Med Res Opin* 2005; **21(3)**: 457-468.
20. **Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, Melek EE, Tanaci N, Basciltutuncu N, Guvener N:** Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002; **4(1)**: 49-55.
21. **Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelley DE:** Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 2003; **52**: 2191-2197.
22. **Halliday JW, Powell LW, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Powell EE:** The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; **11(1)**: 74-80.
23. **Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P:** A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20(6)**: 623-628.
24. **Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S:** Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 2485-2490.
25. **Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A:** Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; **15**: 1667-1672.
26. **James OF, Day CP:** Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998; **29(3)**: 495-501.
27. **Joy D, Thava VR, Scott BB:** Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; **15**: 539-543.
28. **Kiyici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, Adim SB, Yerci O, Memik F:** Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; **17**: 713-718.
29. **Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ:** Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; **38**: 413-419.
30. **Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakela J, McGill DB:** Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; **23**: 1464-1467.
31. **Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lym JF, Burgart L, Colin P:** Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; **39**: 770-778.
32. **Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM:** Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptindeficient mice. *Nat Med* 2000; **6**: 998-1003.
33. **Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ:** Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; **55**: 434-438.
34. **Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG:** Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 1513-1517.
35. **Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N:** Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; **358**: 893-894.
36. **Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS:** Prevalence of obesity, diabetes, and obesity related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; **289**: 76-79.
37. **Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP:** Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20**: 23-28.
38. **Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, Le Winter M, Porte D, Semenkovich CF, Smith S, Young LH, Kahn R:** Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; **27**: 256-263.
39. **Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR:** Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; **38**: 1008-1017.
40. **Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH:** Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; **37**: 1202-1219.
41. **Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL:** Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; **288**: 1728-1732.
42. **Okan A, Astarcioglu H, Tankurt E, Sagol O, Altekin E, Astarcioglu I, Gonen O:** Effect of ursodeoxycholic acid on hepatic steatosis in rats. *Dig Dis Sci* 2002; **47**: 2389-2397.
43. **Okita M, Hayashi M, Sasagawa T, Takagi K, Suzuki K, Kinoyama S, Ito T, Yamada G:** Effect of a moderately energy-restricted diet on obese patients with fatty liver. *Nutrition* 2001; **17(7-8)**: 542-547.
44. **Oliveira CP, Gayotto LC, Tatai C, Nina BI, Lima ES, Abdalla DS, Lopasso FP, Laurindo FR, Carrilho FJ:** Vitamin C and vitamin E in prevention of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in choline deficient diet fed rats. *Nutr J* 2003; **2**: 9-19.
45. **Pamuk GE, Sonsuz A:** N-acetylcysteine in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; **18(10)**: 1220-1.

46. **Powell EE, Cocksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW:** The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; **11:** 74-80.
47. **Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y, Liang TJ, Yanovski JA, Kleiner DE, Hoofnagle JH:** A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; **39:** 188-196.
48. **Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS:** Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004; **174(1):** 193-196.
49. **Rao MS, Papreddy K, Musunuri S, Okonkwo A:** Prevention/reversal of choline deficiency-induced steatohepatitis by a peroxisome proliferator-activated receptor alpha ligand in rats. *In Vivo* 2002; **16:** 145-152.
50. **Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB:** The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol* 2003; **12(3):** 189-192.
51. **Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, Yoshida S, Enzan H:** Bezafibrate for tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999; **353:** 1802.
52. **Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Shiffman ML, Clore J, Mills AS:** A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; **2:** 1107-1115.
53. **Solga S, AlkhrAIShe AR, Clark JM, Torbenson M, Greenwald A, Diehl AM, Magnuson T:** Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004; **49(10):** 1578-1583.
54. **Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L:** XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; **27(1):** 155-161.
55. **Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kusano Y:** Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; **40:** 2002-2009.
56. **Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K:** Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19:** 537-544.
57. **Wanless IR, Lentz JS:** Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; **12:** 1106-1110.
58. **Ward AM, Syddall HE, Wood PJ, Dennison EM, Phillips DI:** Central hypothalamic-pituitary-adrenal activity and the metabolic syndrome: studies using the corticotrophin-releasing hormone test. *Metabolism* 2004; **53:** 720-726.
59. **Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R:** Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver International* 2006; **26:** 856-863.

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

TÖBBCSATORNÁS NYELŐCSŐIMPEDANCIA-MÉRÉssel IGAZOLT, KRÓNIKUS KÖHÖGÉST OKOZÓ, DÖNTŐEN NEM SAVAS GASTROOESOPHAGEALIS REFLUX ESETE

Dr. Annaházi Anita, Dr. Róka Richárd, Dr. Izbéki Ferenc, Dr. Lonovics János, Dr. Wittmann Tibor, Dr. Rosztóczy András

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők egy 55 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinek krónikus köhögése háttérben az elvégzett pulmonológiai és fül-orr-gégészeti szakvizsgálatok kóros eltérést nem igazoltak. A gasztroenterológiai kivizsgálás során savas gastrooesophagealis refluxra derült fény, a 24 órás, többcsatornás nyelőcsőimpedancia-mérés döntően nem savas jellegű nyelőcsőrefluxot bizonyított. A három hónapos emelt dóziszú protonpumpa-gátló kezelés a krónikus köhögést nem enyhítette. A laparoszko-pos antireflux műtét a beteg panaszait teljesen megszüntette. Az esetismertetés fel kívánja hívni a figyelmet a refluxbetegség légúti szövődményeire, a rendelkezésre álló vizsgálóeljárásokra, illetve a terápiás lehetőségekre.

Kulcsszavak: krónikus köhögés, gastrooesophagealis reflux, többcsatornás nyelőcsőimpedancia-mérés, anti-reflux műtét

Annaházi A, Róka R, Izbéki F, Lonovics J, Wittmann T, Rosztóczy A: PREDOMINANTLY NON-ACIDIC REFLUX INDUCED CHRONIC COUGH DETERMINED BY 24 HOURS MULTICHANNEL INTRAOESOPHAGEAL IMPEDANCE MONITORING. CASE REPORT

SUMMARY: Authors present the case of a 55-year-old woman with chronic cough. The pulmonologic and ear-nose-throat evaluation of the patient were negative. The gastroenterologic evaluations revealed gastro-oesophageal reflux disease with the dominance of non-acidic reflux by means of multichannel intraoesophageal impedance monitoring. Since 3 months of double-dose proton pump inhibitor treatment has failed to improve the cough the patient was submitted to a laparoscopic anti-reflux surgery (fundoplication), which resulted in complete relief of the symptoms. Authors discuss the respiratory complications of reflux disease, the value of the available diagnostic tests and therapeutic options.

Key words: chronic cough, gastro-oesophageal reflux, multichannel intraoesophageal impedance monitoring, anti reflux surgery

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 357–361.

A krónikus, 8 hétnél tovább fennálló köhögés nem specifikus tünet, melynek háttérben leggyakrabban krónikus felső légúti gyulladás, asthma, gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) vagy a tüdő tumora egyaránt állhat.¹⁶ A differenciáldiagnózist nehezíti, hogy a köhögés jellege, megjelenésének ideje és tartama nem jellegetes a különböző okok esetén.^{11,29} A fül-orr-gégészeti és pulmonológiai betegségek kizárása után ezért mindenképpen javasolt a gasztroenterológiai kivizsgálás akkor is, ha a beteg nem tapasztal gyomorégést vagy savas regurgitációt, mivel a megfigyelések alapján a krónikus köhögésre panaszokodó refluxbeteggek akár 75%-a mentes lehet a típusos refluxos tünetektől. A nyelőcsőbe visszajutó refluxátum ugyanis nem feltétlenül tisztán savas karakterű, a gyengén sa-

vas vagy semleges kémhatású refluxátum ugyanúgy okozhat légúti szövődményeket. A 24 órás egycsatornás pH-metria a patológiás savas, a kétszatornás pH-metria a magasra terjedő savas reflux felismerésére alkalmas vizsgálómódszerek. A gyengén savas, illetve a nem savas (neutrális) pH-t adó ún. volumenreflux a hagyományos vizsgálóeljárásokkal nem bizonyítható. Ezen a téren is új diagnosztikus értékű eljárás-ként jelent meg a többcsatornás nyelőcsőimpedancia-mérés.²³ Az esetbemutatás kapcsán fel kívánjuk hívni a figyelmet erre a vizsgálati módszerre, információt adó értékére a légúti szövődményekkel járó gastrooesophagealis refluxbetegség diagnosztikájában, a refluxátum jellegének azonosításában és a terápiás lehetőségek megválasztásában.

Esetismertetés

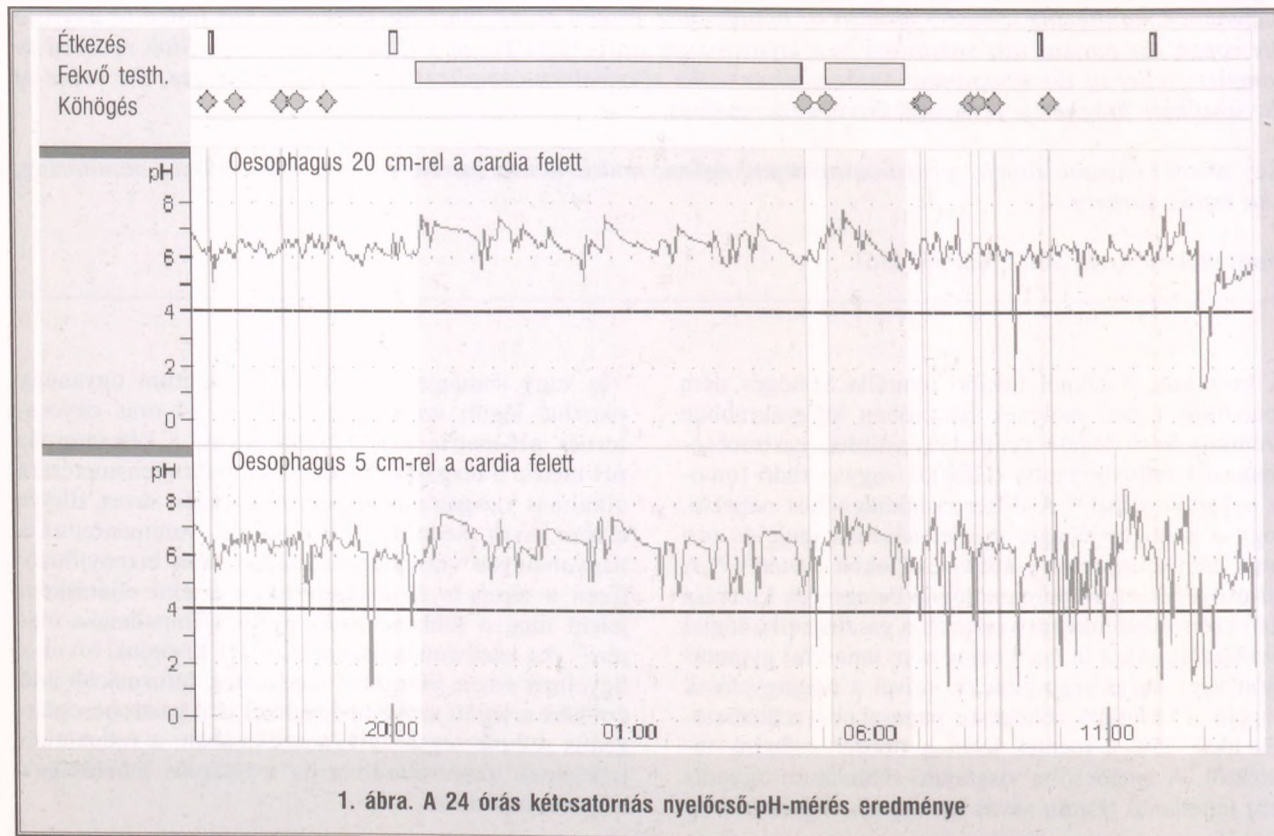
Az 55 éves nőbeteg 5–6 éve fennálló, dominálónan éjszaka jelentkező kínzó, improduktív köhögése miatt történt pulmonológiai, allergológiai és fül-orr-gégészeti kivizsgálás a panaszokat magyarázó kóros tényezőt nem tárt fel. Ezt követően merült fel gastrooesophagealis reflux lehetősége és került sor gasztroenterológiai kivizsgálásra. Az anamnézisben explorálhatóak voltak időszakos refluxos panaszok: enyhe gyomorégés, ill. regurgitációérzés. E panaszok miatt korábban már alapdózisú protonpumpa-gátló kezelésben részesült (1×40 mgesomeprazol), ami nem javított állapotán. Kórelőzményében kezelt hypertonia, uterus extirpatio adnexectomiával, bal oldali emlő extirpatio, valamint discus hernia szerepeltek. Sosem dohányzott.

A vérkémiái vizsgálatok mérsékelt hypercholesterinaemián kívül más kórosat nem mutattak. A felső tápcsatorna endoszkópos vizsgálata során közepes fokban hyperaemiás nyelőcső volt látható eróziók nélkül, valamint 3 cm-es hiatus herniára derült fény, noha a videó báriumnyeléses röntgenvizsgálat ezt nem támasztotta alá. Kétsatornás nyelőcső-pH-metria történt, a disztális mérőelektróda 5 cm-rel, a proximális 20 cm-rel a cardia felett volt pozicionálva. Betegünk esetén az alsó elektródán normál DeMeester-score (8,9, norm.: <14,72) mellett posztprandiális savas reflux volt igazolható (pH<4 időtartam teljes 24 óra alatt: 2,1%, posztprandiális időszakban: 4,6%, éjszaka: 0%). A felső szenzoron összesen két posztprandiális savas epizódot tudtunk detektálni (pH<4 időtartam teljes 24 óra: 0,8%, posztprandiális: 1,9%, éjszaka: 0%). A köhögés és a savas refluxtevékenység közti korrelációt vizsgálva, az 63%-ban volt igazolható. (1. ábra). A nyelőcső-manometria enyhén károsodott nyelőcsőtest-funkciót: progresszív perisztaltika, alacsony amplitúdó-

jú (<50 Hgmm) kontrakciókkal; csökkent alsó oesophagus sphincter alapnyomást (10 Hgmm) és megnyúlt relaxációt igazolt (10 sec). Az előzményben szereplő, a protonpumpa-gátló kezelésre refrakter panaszok, illetve a vizsgálatok eddigi eredményei felvetették nem savas, ún. volumenreflux gyanúját. Ennek tisztázására többsatornás nyelőcsőimpedancia-vizsgálatra került sor, melynek során 24 óra alatt 73 kóros refluxepizódot figyeltünk meg (ebből 46 nem savas, 27 savas karakterűnek bizonyult). A refluxtevékenység és a köhögés közti korrelációt vizsgálva a nem savas reflux és a köhögés közti kapcsolat valószínűsége 64%-nak adódott (2. ábra). A korábban alkalmazott protonpumpa-gátló kezelés dózisért 2×40 mg-ra emeltük és kiegészítettük prokinetikum adásával. A 3 hónapos kezelés alatt a beteg gyomorégése, savas felbőfögése teljesen megszűnt, de légúti panaszai változatlanul fennálltak. Az igazolt kevert típusú, de döntően nem savas refluxtevékenység, a protonpumpa-gátló kezelésre nem reagáló légúti panaszok alapján antireflux műtétet, laparoszkopos Nissen-fundoplikációt indikáltunk. A beteg a műtétet követően tartósan panaszmentessé vált, a 12 hónapos ellenőrzésnél sem refluxos, sem légúti panasza nem volt.

Megbeszélés

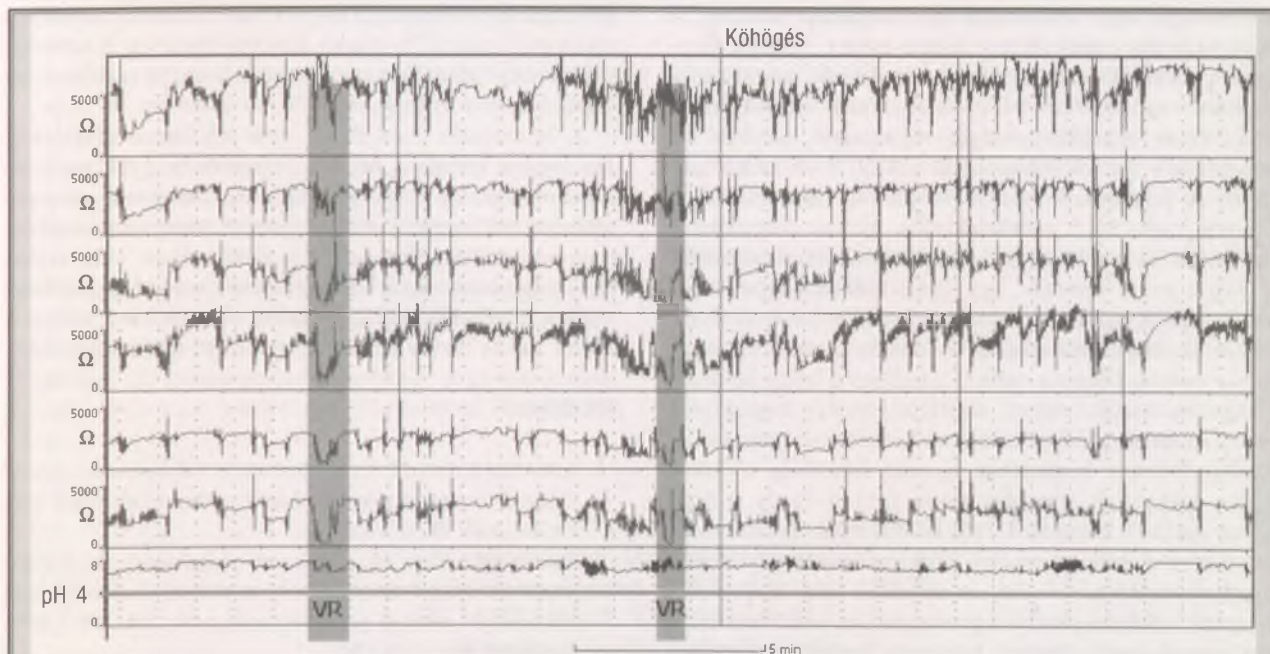
A gastrooesophagealis refluxban szenvedő betegek 18–50%-ában a refluxbetegség alsó vagy felső légúti tünetekkel, illetve kórképekkel szövődik.^{9,18,26} Ennek egyik lehetséges oka a magasra regurgitáló refluxátum mikroaspirációja, mely savas hatása, illetve az állandó irritáció révén gyulladásos folyamathoz, a légutak különböző károsodásához, légúti kórképek kialakulásához



vezethet. További lehetőség, hogy a nyelőcsövet irritáló refluxátum a n. vaguson keresztül reflexesen köhögést, illetve bronchusgörcsöt vált ki. E reflexmechanizmus kóreltani hátterét a két szerv közös fejlődésével magyarázzák.⁵ A GERD légúti szövődésüként számolt tartott kórkepek közül az alsó légúti betegségek és a refluxbetegség között a Montreali Konszenzus Konferencia állásfoglalása szerint ma már egyértelműen igazolt a kapcsolat. *Irwin és mtsai* 9 beteget tanulmányozva kapcsolatot találtak a reflux és a köhögés között. Elméletük szerint a nyelőcső alsó szakaszából kiinduló köhögési reflex mintegy védelmet nyújtana egy esetleges refluxhoz kapcsolódó aspiráció ellen.⁸ *Ing és munkacsoportja* ugyanakkor kimutatta, hogy éppen refluxbetegekben az aspiráció ellen védelmet nyújtó laryngealis adduktor reflex kiváltási küszöbértéke megnőtt, vagyis az aspiráció elleni védekezés esetükben gyengült.¹⁵ Egy másik tanulmányukban igazolták, hogy a köhögés és a reflux kapcsolata kétirányú, azaz nem csak a refluxepizód provokálhat köhögést, hanem a köhögés maga is kiválthat refluxot, a hasúri nyomás hirtelen fokozódása révén. Eredményeik szerint a krónikus köhögés miatt vizsgált betegek 50%-ában követte azonnal vagy öt percen belül köhögés a savas reflux megjelenését. Ugyanakkor a köhögéses epizódokat jóval gyakrabban (90%-ban) követte savas refluxepizód.⁶ *Sifrim és mtsai* kevésbé szoros összefüggést találtak. A nyelőcső-pH 24 órás impedanciamérési vizsgálataik során csak az esetek harmadában észleltek időbeli (2

percen belüli) egybeesést a reflux és a köhögéses epizódok között. Ugyanakkor igazolták, hogy az esetek harmadában gyengén savas (pH 4–7), illetve nem savas reflux áll a köhögés hátterében.²⁰

Légúti szövődést okozó gastrooesophagealis reflux esetében a kórok feltárása komoly nehézséget jelenthet.²⁸ A részletes anamnézisfelvétel, a tünetek pontos analízise alacsony diagnosztikus értékű: *Richter és mtsai* beszámoltak arról, hogy asztmás refluxbetegeknek csak 40–60%-ában voltak jelen a klasszikus refluxos tünetek, *Irwin és mtsai* szerint pedig a reflux-asszociált köhögésben szenvedő betegek 43–75%-a refluxos tünetek szempontjából panaszmentes.^{7,17} A felső endoszkópos vizsgálat kis diagnosztikus értékét is számos tanulmány bizonyítja. *Nakase és mtsai* vizsgálatai alapján a gastrooesophagealis refluxban szenvedő asztmás betegek 72%-ának nincs oesophagitis.¹² *Sontag és mtsai* hasonló betegcsoportban csak 39%-ban találtak nyelőcsőeróziót, illetve fekélyt.²¹ *Róka és mtsai* felső légúti tünetekkel bíró refluxbetegeik 20%-ában, míg alsó légúti tünetek esetén 17%-ban nem találtak gasztroszkópos vizsgálattal kóros eltérést.¹⁸ A nyelőcső-manometria diagnosztikus értéke ebben a betegcsoportban csak részleges. *Harding és mtsai* kimutatták, hogy a típusos refluxos tünetekkel bíró, illetve az ilyen tünetekkel nem rendelkező asztmás refluxbetegekben közel azonos arányban, 47, illetve 50%-ban károsodott az alsó oesophagus sphincter működése.⁴ A gastrooesophagealis reflux diagnosztikájában arany standard a 24



2. ábra. A 24 órás nyelőcsőimpedancia-mérés eredménye. Az alsó görbe jelzi a nyelőcső-pH aktuális értékét 5 cm-rel a cardia felett, míg a felette lévő az impedancia változását mutatják 3, 5, 7, 9, 15, 17 cm-rel a cardia felett. A szürkével jelzett sávok mutatják a típusos volumenreflux- (VR-) epizódokat (orális irányba terjedő impedanciaesés a nyelőcső-pH 4 alá csökkenése nélkül), melyek közül a másodikat egy percen belül köhögés követte

órás nyelőcső-pH-mérés. A 24 órás pH-mérés során a rendelkezésre álló adatok alapján a légúti szövődményben szenvedő refluxbetegek 41–78%-ában észlelhetők kóros refluxparaméterek (az ún. DeMeester-score) a cardia felett 5 cm-rel, azonban figyelembe kell venni, hogy a légúti szövődmények kiváltásában a rövid refluxepizódok is szerepet játszhatnak.^{14,19} *Róka és mtsai* megfigyelték, hogy a felső légúti szövődménnyel bírók csupán 32%-ában, az alsó légúti tünetekben szenvedők 41%-ában kóros a DeMeester-score önmagában, azonban a betegek további 64%, ill. 58%-ában a rövid refluxepizódok is kórosi tényezőként értékelhetők.¹⁸

Légúti szövődmény esetén a szokásos egycsatornás helyett a kétsatornás pH-metria végzése látszott sokáig a legígéretesebb vizsgálóeljárásnak. Mindazonáltal a megfigyelések szerint a proximális elektróda diagnosztikus szenzitivitása a disztálisnál jóval kisebb. *Leggett és mtsai* kezelésre rosszul reagáló asztmás refluxbetegek esetében a disztális mérési ponton 55%-ban, a proximális mérési ponton csak 35%-ban találtak kóros refluxparamétereket.¹⁰ A kétsatornás pH-monitorozás során bizonyított proximális savas reflux azonban a GERD és a légúti tünetek vonatkozásában a mikroaspirációk jelenlétét megbízhatóan bizonyító indikátor. *Eubanks és mtsai* úgy találták, hogy a garatot elérő savas reflux jelenléte kiváló előrejelzője a légúti tünetek protonpumpa-gátló kezelésre vagy antireflux műtétre adott megfelelő regressziójának.³ A 24 órás pH-mérés diagnosztikus értékét korlátozza, hogy a nem savas reflux detektálására nem alkalmas. Ezért kaphat nagy jelentőséget egy viszonylag új vizsgálati módszer, a többcsatornás nyelőcsőimpedancia-mérés.²³ Ennek alapja, hogy a nyelőcsőbe vezetett, több mérési ponttal rendelkező szonda két-két fém mérőelektródája között az elektromos vezetőképességet regisztrálja, mellyel az impedancia (az elektromos ellenállás) fordítottan arányos. A folyadékok (elektrolitoldatok) jól vezetnek az áramot, ezért ha a mérőelektróda mellett folyadékból halad el, az impedancia csökken. Ezzel szemben a gázok rossz vezetők, így ilyen halmazállapotú bólus tranzitját az impedancia emelkedése jelzi. A többcsatornás impedanciámérés a szonda mellett elhaladó anyag halmazállapota mellett alkalmas a bólus haladási irányának (orális: reflux, aborális: nyelés) megadására is. A szondát pH-érzékelőkkel kiegészítve mérhető a nyelőcsőbennék kémhatása is, azaz lehetőség nyílik a savas (pH<4), a gyengén savas (pH 4–7) és a nem savas (pH>7) karakterű refluxesemények felismerésére, illetve a refluxesemény proximális kiterjedésének meghatározására.^{2,20,23} Ez, az egyelőre még kevésbé kihasznált módszer ideális a protonpumpa-gátló kezelésre nem javuló légúti tünetek, kórképek fennállása esetén a háttérben álló volumen (nem savas)-reflux kórosi szerepének bizonyítására.^{22,24}

A gastrooesophagealis refluxbetegség terápiájában hasznos lehet a megfelelő diéta (gyakori, kis volumenű étkezés, szénsav- és fűszermentes étrend, alkohol, koffein kerülése), az életmód-változtatás (késői vacsora

kerülése, megemelt fejjel való alvás), a nagy áttörést azonban a protonpumpa-gátló szerek jelentették.^{25,27,30} Szakmai irányelvek alapján légúti szövődmény esetén protonpumpa-gátló gyógyszerek adása javasolt emelt dózisban és tartósan, minimum 3 hónapig. A terápia hatástalanságáról csak ilyen hosszú kezelési időtartam után nyilatkozhatunk. A krónikus köhögésben szenvedő refluxbetegek közel fele nem reagál megfelelően a protonpumpa-gátló kezelésre. A terápia hatástalansága – a korábbi felvetésekkel ellentétben – nem zárja ki a gastrooesophagealis reflux mint oki tényező szerepét, hiszen a savtermelést gátló szerek csak a refluxátum pH-ját változtatják meg, magát a refluxtevékenységet nem szüntetik meg. A nyelőcső motilitási zavarának enyhítésére prokinetikumok adásával próbálkozhatunk, de a jelenleg elérhető szerek a refluxbetegség kezelésében önmagukban nem elégségesek.²⁵ *Tutuian és mtsai* 6 beteg nyomon követése kapcsán azt tapasztalták, hogy a protonpumpa-gátló kezelésre rosszul reagáló, légúti szövődményt okozó refluxbetegség esetén az antireflux műtét elvégzésétől jó eredmény várható.²² *Allen és mtsai* által elvégzett tanulmány szerint a laparoszkópos fundoplikáción átesett légúti szövődményes betegek 83%-ánál észlelhető javulás a műtétet követő fél éven belül, és ez 71%-ban 5 év múlva is tartósan megmarad.¹ *Novitsky és mtsai* 21 krónikus köhögésben szenvedő refluxbetegben végeztek Nissen-fundoplikációt, és 86%-uknál javulást, míg 62%-nál teljes tünetmentességet sikerült elérniük.¹³ Károsodott nyelőcsőtest-motilitás esetében korábban nem javasolták a fundoplikációt a posztoperatív dysphagia nagy kockázata miatt, azonban részleges (csak 270 fokos) fundoplikációval a szövődményarány jelentősen csökkenthető, így a műtét ilyen esetekben is megfontolandó.⁹

A bemutatott esetünkkel arra kívánunk rávilágítani, hogy a krónikus köhögés hátterében gyakran gastrooesophagealis reflux áll, mely a jelenleg már elérhető többcsatornás nyelőcsőimpedancia-mérés segítségével még nem savas jelleg esetén is biztonsággal detektálható. Gyógyszeres terápiára rezisztens esetekben, amennyiben a refluxbetegség jelenléte bizonyítható, az anti-reflux műtét tartós panaszmentességet eredményezhet.

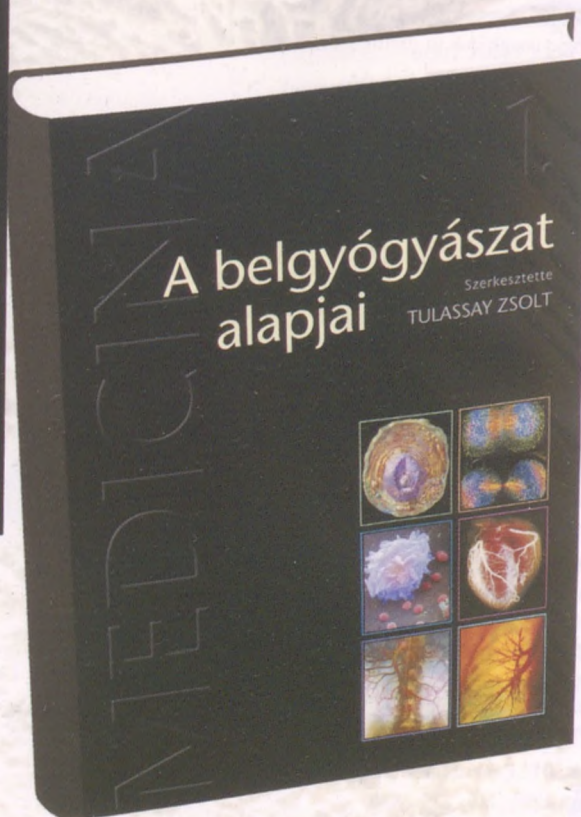
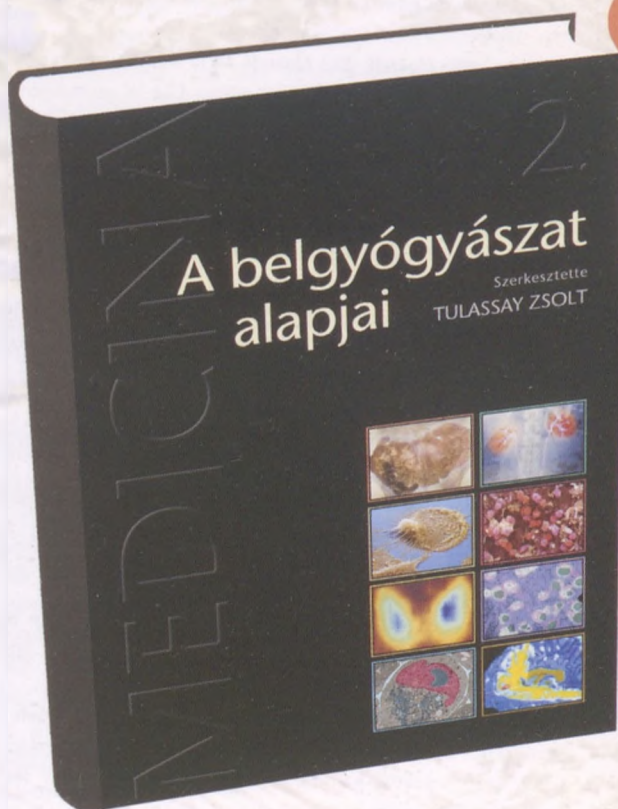
Irodalom

1. **Allen CJ, Anvari M:** Does laparoscopic fundoplication provide long-term control of gastroesophageal reflux related cough? *Surg Endosc* 2004; **18:** 633-637.
2. **Castell DO, Vela M:** Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: an evolving technique to measure type and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001; **111(Suppl 8A):** 157S-159S.
3. **Eubanks TR, Omelanczuk P, Hillel A, Maronian N, Pope CE, Pellegrini CA:** Pharyngeal pH measurements in patients with respiratory symptoms before and during proton pump inhibitor therapy. *Am J Surg* 2001; **181:** 466-470.

4. **Harding SM, Guzzo MR, Richter JE:** 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999; **115:** 654-659.
5. **Harding SM, Richter JE:** The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; **111:** 1389-1402.
6. **Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB:** Chronic persistent cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1991; **46:** 479-483.
7. **Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM:** Chronic cough due to gastroesophageal reflux. *Chest* 1993; **104:** 1511-1517.
8. **Irwin RS, Madison JM, Fraire AE:** The cough reflex and its relation to gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000; **108(Suppl 4a):** 73S-78S.
9. **Klaus A, Swain JM, Hinder RA:** Laparoscopic antireflux surgery for supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2001; **111(Suppl 8A):** 202S-206S.
10. **Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG:** Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005; **127:** 1227-1231.
11. **Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ:** Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996; **156:** 997-1003.
12. **Nakase H, Itani T, Mimura J, Kawasaki T, Komori H, Tomioka H, Chiba T:** Relationship between asthma and gastro-oesophageal reflux: significance of endoscopic grade of reflux oesophagitis in adult asthmatics. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; **14:** 715-722.
13. **Novitsky YW, Zawacki JK, Irwin RS, French CT, Hussey VM, Callery MP:** Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: efficacy of antireflux surgery. *Surg Endosc* 2002; **16:** 567-571.
14. **Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, Palombini COA:** pathogenic triad in chronic cough. *Chest* 1999; **116:** 279-284.
15. **Phua SY, MCGarvey LP, Ngu MC, Ing AJ:** Patients with gastro-oesophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity. *Thorax* 2005; **60:** 488-491.
16. **Pratter MR:** Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; **129(Suppl 1):** 59S-62S.
17. **Richter JE:** Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: an overview. *Am J Gastroenterol* 2000; **95:** S1-S3.
18. **Róka R, Rosztóczy A, Izbéki F, Taybani Z, Kiss I, Lonovics J, Wittmann T:** Prevalence of respiratory symptoms and diseases associated with gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2005; **71:** 92-96.
19. **Schnatz PF, Castell JA, Castell DO:** Pulmonary symptoms associated with gastroesophageal reflux: Use of ambulatory pH monitoring to diagnose and to direct therapy. *Am J Gastroenterol* 1996; **91:** 1715-1719.
20. **Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J:** Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005; **54:** 449-454.
21. **Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, Khandelwal S, O'Connell S, Chejfec G, Greenlee H, Seidel UJ, Brand L:** Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut* 1992; **33:** 872-876.
22. **Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, Adams D, Castell DO:** Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest* 2006; **130:** 386-391.
23. **Tutuian R, Vela MF, Shay SS, Castell DO:** Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. *J Clin Gastroent* 2003; **37:** 206-215.
24. **Vandenplas Y, Salvatore S, Vireira MC, Hauser B:** Will esophageal impedance replace pH monitoring? *Pediatrics* 2007; **119:** 118-122.
25. **Wittmann T, Rosztóczy A, Fehér A, Jármy K, Oláh T, Szendrényi V, Kiss I:** A gastroesophagealis reflux gyógyszeres kezelése (prospektív, kontrollált klinikai vizsgálat). *Orv Hetil* 1998; **139:** 1077-1081.
26. **Wittmann T:** A gastroesophagealis refluxbetegség extraesophagealis megjelenési formái. *MOTESZ Magazin* 2005; **4:** 20-25.
27. **Wittmann T:** A gastroesophagealis refluxbetegség modern ellátásának lehetőségei, különös tekintettel az alapellátás feladataira. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 1999; **4:** 108-112.
28. **Wittmann T:** A GERD diagnosztikai sajátosságai extraesophagealis manifesztációk esetén. *Granum* 2003; **4:** 41-44.
29. **Wittmann T:** Dysphagia időskorban. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006; **11:** 162-166.
30. **Wittmann T:** Gastroesophagealis refluxbetegség és kezelése, a nyelvcső motilitási zavarai. *Forum Medicorum* 1997. július 4-7.

Levelezési cím: Dr. Annaházi Anita
 Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika
 6720 Szeged, Korányi fasor 8.
 E-mail: air@in1st.szote.u-szeged.hu

Megjelent!



Terjedelem: 1850 oldal

Formátum: A/4

Bolti ár: 26 000 Ft

A belgyógyászat alapjai 1., 2.

Szerkesztette: Tulassay Zsolt

Medicina könyvesboltok:

1091 Budapest, Üllői út 91/A, tel.: (1) 215 9618, tel./fax: (1) 215 3786,

e-mail: medicinakonyvesboltbp@medicinazrt.hu

1091 Budapest, Üllői út 89/C, tel.: (1) 216 0596

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., tel.: (52) 423 855,

e-mail: medicinadebr@t-online.hu

7624 Pécs, Szigeti út 12., tel.: (72) 536 000/1720

6720 Szeged, Tisza L. krt. 48., tel.: (62) 420 418, e-mail: bolt@medicinaszeged.t-online.hu

Megrendelhető: medkiad@euroweb.hu



A GASZTROSZKÓPIA RITKA SZÖVŐDMÉNYE: A NYELŐCSŐBEN MEGFORDULT ENDOSZKÓP

Dr. Pregun István,⁽¹⁾ Dr. Zágoni Tamás,⁽¹⁾ Dr. Péter Antal,⁽²⁾ Dr. Máthé Zoltán,⁽²⁾ Dr. Tulassay Zsolt⁽¹⁾

(1) Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika – MTA SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport

(2) Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A felső endoszkópos vizsgálat szövődményei közül a perforáció és a vérzés a legismertebbek. Esetismertetésünkben egy diagnosztikus célból végzett endoszkópia során kialakuló igen ritka szövődményről számolunk be: retroflexió során az eszköz egészen a hypopharynx magasságáig csúszott vissza a nyelőcsőben, ahonnan nem lehetett kimozdítani. Laparotómia során gasztrotómia nélkül sikerült eltávolítani az endoszkópot.

Kulcsszavak: endoszkópia, szövődmény, laparotómia

Pregun I, Zágoni T, Péter A, Máthé Z, Tulassay Zs: RARE COMPLICATION OF THE UPPER GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY: BACK TURNED ENDOSCOPE IN THE ESOPHAGUS

SUMMARY: The best known complications of the upper gastrointestinal endoscopy are perforation and hemorrhage. Our case report describes of a rare complication occurred during diagnostic endoscopy: the fiberoptic endoscope slipped back into the esophagus during retroflexion, almost to the hypopharynx and resisted manual extraction. Laparotomy was performed and the endoscope could be pulled out of the esophagus successfully without a gastrotomy.

Key words: endoscopy, complication, laparotomy

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 363–364.

A felső endoszkópos vizsgálat során kialakuló szövődmények közül a perforáció és a vérzés a legismertebbek. Többségük terápiás beavatkozás következtében alakul ki. Esetismertetésünkben diagnosztikus célból végzett endoszkópia során kialakuló igen ritka szövődményről számolunk be, amely műtétet tett szükségessé.

Esetismertetés

Az 53 éves cukorbeteg férfi a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyának zavara miatt került klinikánkra. Anamnézisében a cukorbetegségen kívül kezelt hypertonia, maradánytünetekkel gyógyuló bal oldali cerebrális infarctus, s a diabéteses retinopathia miatti szemészeti műtét szerepeltek. Észlelése 4. napján görcsös epigasztriális fájdalom, savhematinos hányás jelentkezett, ezért gasztroszkópiára került sor (a beteg tartós thrombocytáaggregáció-gátló kezelésben részesült). Parenterális folyadékpótlást és protonpumpa-gátló kezelést adtunk, a panaszok csökkentek. Az endoszkópos vizsgálat során az eszköz akadálytalanul jutott a nyelőcsőbe és a gyomorba. A nyelőcső disztális részén a hámtámenet felett egy-egy erózió volt megfigyelhető. A gyomorban savhematinos bennék látszódott, a nyálkahártya megtekintett része azonban épnek mutatkozott.

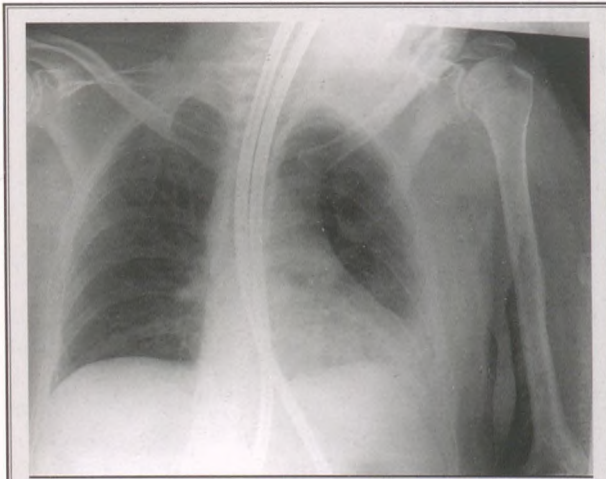
Retroverzió során az eszköz visszacsúszott a nyelőcsőbe, ahonnan nem sikerült eltávolítanunk. A beteg keringése egyensúlyban volt,

parenterális folyadékpótlás mellett orrszondán oxigénkezelést kezdtünk. Röntgenátvilágítás és -felvételek igazolták, hogy az endoszkóp a gyomorban „U” alakban visszafordulva a nyelőcsőben magasan, egészen a hypopharynxig nyúlt vissza (1. és 2. ábra). Szabad levegő a hasban vagy a mediastinumban nem igazolódott.

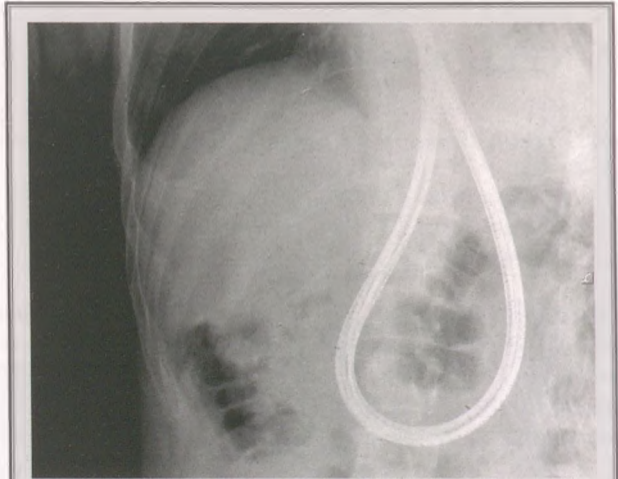
Az endoszkóp eltávolításának eredménytelensége és a szövődmények veszélye miatt laparotómia került sor. A hasüreget felső medián behatolásból megnyitva a gyomrot kívülről áttapintva érezhető volt az „U” alakban megcsavarodott endoszkóp. Ezt követően a beteg feji végénél a szájüregbe vezetett endoszkóp óvatos meghúzásával azonosítható volt a gyomorban megfordult eszköz oda és visszaforduló része. Kívülről irányítva, gasztrotómia nélkül a gyomor corpusában megtört eszközt kiegyenesítettük és – egy időben a szájüreg felől is lassan húzva – eltávolítottuk. A beavatkozás az előkészítéssel együtt egy órán belül megtörtént. A posztoperatív szak zavartalan volt.

Megbeszélés

A felső panendoszkópos vizsgálatok száma világszerte növekszik, a szövődmények aránya azonban elfogadhatóan alacsony, irodalmi adatok szerint 0,008–0,25% között van.^{4,5} Wolfsen közleménye szerint⁹ a centrumokban 1999–2002 között elvégzett több mint tízezer



1. ábra. Mellkas AP felvétel. Az endoszkóp a nyelöcsőben egészen a hypopharynx magasságáig fordul vissza



2. ábra. Hasi felvétel. A gyomorcorpusban „U” alakban megtört endoszkóp

diagnosztikus felső panendoszkópia során (biopsziával vagy anélkül) a szövődmények aránya 0,018% volt, hátterében az anesztézia következtében kialakuló kardio-pulmonális okok álltak. Ha terápiás beavatkozásra is sor került (oesophagusdilatáció, szkleroterápia, endoszkópos mucosareszekció, argonkoaguláció) a szövődmények aránya már nagyobb volt (0,28%), perforáció fordult elő a leggyakrabban.

A sürgősséggel, heveny emésztőrendszeri vérzés miatt elvégzett endoszkópia esetén is nagyobb a szövődményes vizsgálatok aránya (2,82%).¹

Az endoszkóp elakadása nem ismeretlen, de igen ritka szövődmény.^{2,3} E mellett többek között traumás uvulitist,⁸ hasi compartment-szindrómát⁷ írtak le felső endoszkópos vizsgálat során, egy közlemény a biopsziás fogó töréséről számolt be.¹⁰

A retroverzió vagy retroflexió elvégzése a rutin endoszkópia része: a subkardiális régió biztonsággal csak így ítéhető meg. Hasonló szövődményről *Döbrönte* számolt be: az elakadt eszközt azonban egy másik endoszkóp segítségével sikerült eltávolítani, sebészi beavatkozásra nem került sor.⁶ Az általunk ismertetett betegben azonban a nyelöcsőben az endoszkóp optikai vége egészen a hypopharynx magasságáig nyúlt vissza, a további próbálkozás (egy második endoszkóp levezetése) a nyelöcső-perforáció aránytalanul nagy veszélyét jelentette volna. Ezért a műtét jelentett megoldást, amelynek eredményeként gasztrotómia nélkül sikerült eltávolítani az épen maradt endoszkópot.

Irodalom

1. **Adler DG, Adler AL, Nolte T, Hermans J, Gostout CJ, Baron TH:** Complications of urgent and emergency endoscopy in patients with upper and lower GI bleeding as a function of time: a review of 10197 cases. *Gastrointest Endosc* 2001; **53**: AB80 (abstr).
2. **Barrett B:** New instruments, new horizons, new hazards. The impaction injury. *Gastrointest Endosc* 1970; **16**: 142-143.
3. **Braucher RE, Kirsner JB:** Case report: impacted fiberolescope. *Gastrointest Endosc* 1965; **12**: 20-22.
4. **Cooper GS, Blades EW:** Indications, contraindications and complications of upper gastrointestinal endoscopy. In: Sivak MV Jr, (editor): *Gastroenterologic endoscopy*. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 438-454.
5. **Davis RE, Graham DY:** Endoscopic complications: the Texas experience. *Gastrointest Endosc* 1979; **25**: 146-149.
6. **Dobronte Z, Barta M:** Impacted duodenoscope removed with the aid of a second endoscope. *Endoscopy* 1989; **21**: 195.
7. **Hayakawa M, Gando S, Kameue T, Morimoto Y, Kemmotsu O:** Abdominal compartment syndrome and intrahepatic portal venous gas: a possible complication of endoscopy. *Intensive Care Med* 2002; **28**: 1680-1681.
8. **Peghini PL, Salcedo JA, Al-Kawas FH:** Traumatic uvulitis: a rare complication of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; **53**: 818-820.
9. **Wolfsen HC, Hemminger LL, Achem SR, Loeb DS, Stark ME, Bouras EP, DeVault KR:** Complications of endoscopy of the upper gastrointestinal tract: a single center experience. *Mayo Clin Proc* 2004; **79**: 1264-1267.
10. **Yoshikawa I, Yamasaki M, Kume K, Tabaru A, Otsuki M:** Breakage of disposable biopsy forceps: a rare complication during GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2005; **61**: 918-919.

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

A „FELE-FELE KÖRÖM” JELENTŐSÉGE CROHN-BETEGSÉGBEN

Dr. Sipos Ferenc, Dr. Zágoni Tamás, Dr. Juhász Eszter, Dr. Juhász Márk, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Magyar Tudományos Akadémia
– Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A szisztémás betegségek gyakran okoznak körömváltozást. A legismertebb példa talán a koilonychia vashiányos vérszegénységben. A pseudoleuconychiák közé tartozó „fele-fele köröm” elváltozás idült vesebetegségekben, Kawasaki-betegségben, májcirrhosisban és cinkhiányban fordul elő. Crohn-betegségben eddig még nem írták le. Ezt a ritka körömváltozást a szerzők négy Crohn-betegségben szenvedő férfi esetében figyelték meg. Egyik betegnél sem voltak jelen a Crohn-betegség extraintesztinális tünetei. A betegség fennállásának ideje átlagosan 5,25 év (1–10 év) volt. A körömváltozást a körömlemez hosszának 15–40%-át kitevő, disztális, normális körömszín, míg a körömlemez többi részének fehér elszíneződése jellemzi. A két zóna élesen elhatárolódik egymástól, még a körömlemezre kifejtett nyomás esetén is. Szövetteni vizsgálat egyik esetben sem történt. Cinkhiány minden betegben igazolható volt, hypalbuminaemia és vashiány azonban egyiknél sem. A „fele-fele körömöt” még nem írták le Crohn-betegségben. A szerzők közleményükkel felhívják a figyelmet arra, hogy nem csak krónikus vesebetegségben, de Crohn-betegekben is megjelenhet ez a körömváltozás. A tünet Crohn-betegség klinikai aktivitásához való viszonya nem meghatározott.

Kulcsszavak: fele-fele köröm, Crohn-betegség, pseudoleukonychia

Sipos F, Zágoni T, Juhász E, Juhász M, Tulassay Zs: IMPORTANCE OF HALF-AND-HALF NAIL IN CROHN'S DISEASE

SUMMARY: Systemic disease can produce changes in the nails. Perhaps the best known example of this is koilonychia as a sequale of iron deficiency anemia. “Half and one-half nail” is a type of pseudoleuconychia that can be caused by chronic renal disease, Kawasaki's disease, cirrhosis, and zinc deficiency. It has not been described in patients with Crohn's disease, yet. Four male patients with Crohn's disease were observed. None of them had extraintestinal manifestations of Crohn's disease. The average duration of the disease was 5.25 (range, 1–10) years. The nail alterations were defined with a portion of the nail being as much as 15 to 40 percent of normal color distally, whereas the rest of the nail was white. The contrast between the two zones remains sharply demarcated even after constricting venous return. Histologic examination was not performed. Every patient had zinc deficiency but not hypalbuminaemia or sideropenia. The half-and-half nail had not been described in Crohn's disease. This study was designed to highlight the fact that the half-and-half nail, which was thought to be a sign of chronic renal failure, also occurs in patients with Crohn's disease. The relationship of this symptom to clinical activity cannot yet be assessed.

Key words: half nail, Crohn's disease, pseudoleuconychia

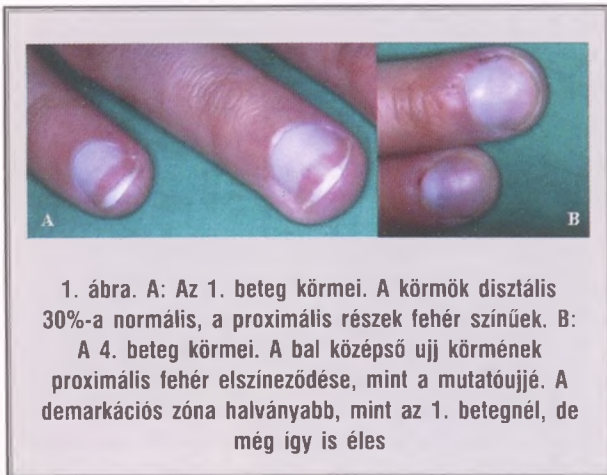
Magy Belorv Arch. 2007; 62. 365–367.

Már az ókori orvosok is tudták, hogy a szisztémás megbetegedések körömváltozásokat okozhatnak. Viszonylag jól ismert példa az empyema jelének tartott dobverő-ujj, amelyet Hippokratész írt le. Francia nyelvterületen „hyppocratismusnak” nevezik az elváltozást. Nephrosis szindrómával kapcsolatos hypalbuminaemia tüneteként a körömben haránt irányú fehér csíkok alakulhatnak ki. Haránt irányú barázdák, az ún. Beau-vonalak súlyos szisztémás megbetegedésekben, míg az ún. Mee-féle vonalak arzénmérgezésben jelenhetnek meg.

1963-ban Bean említette elsőként a „fele-fele körömöt”,¹ de orvosi körökben Lindsay 1967-es leírása óta

használatos az elnevezés.² Az elváltozás eredeti leírása szerint a körömlemez disztális 20–60%-a normális, míg a proximális rész fehér színű. A pseudoleuconychiák közé tartozik, amelynek a megjelenése idült vesebetegségekben, Kawasaki-kórban, májcirrhosisban és cinkhiányban jellemző. Huszonöt krónikus vesebetegségben (idült glomerulonephritis, diabéteszes glomerulosclerosis, neprosclerosis, polycystás vesebetegség) szenvedő betegben írták le. Crohn-betegség tüneteként eddig még nem volt ismert.

Gyulladásos bélbetegségekben gyakori, de nem specifikus a bőrtünetek megjelenése.³⁻⁶ A sipolyok és fissu-



1. ábra. A: Az 1. beteg körmei. A körmök disztális 30%-a normális, a proximális részek fehér színűek. B: A 4. beteg körmei. A bal középső ujj körmének proximális fehér elszíneződése, mint a mutatóujjé. A demarkációs zóna halványabb, mint az 1. betegnél, de még így is éles

rák főként Crohn-betegségben gyakoriak. Az erythema nodosum, a stomatitis aptosa, és a pyoderma gangraenosum szintén közismert bőrtünetek. Összefüggést találtak a gyomor-bél rendszeri betegségek és a „csi-pesz-köröm” megjelenése között. Az atrophias köröm is közönséges, de nem specifikus jel IBD-ben.

Esetleírások

1. beteg

A 29 éves fehér férfi esetében 16 éves korában diagnosztizáltak Crohn-betegséget. A vékony- és vastagbél egyaránt érintett volt. 1991-ben vékonybél-szűkület miatt megoperálták. A műtétet követően a körömelváltozások nem halványultak el (1/A ábra). Az ezt követő öt évben teljesen tünetmentes volt. Láz, fogyás és hasmenés miatt került klinikánkra cachexiás állapotban. Hasi ultrahangvizsgálattal a vékony- és vastagbél érintettségét igazoltuk. Parenterális szteroidkezelésben részesült. Eseménytelenül felépült, de a körömelváltozások maradandónak bizonyultak. Egy alkalommal – feltehetőleg hypoglykaemia okozta – konvulzív rosszulléte volt. Vastagbél-tükrözéssel ép viszonyokat találtunk. 1991 és 2001 között 45 kg-ot fogyott, 105 kg-ról 60 kg-ra.

2. beteg

A 27 éves férfinál 1998-ban állapítottunk meg Crohn-betegséget. Hasi fájdalom, puffadás és 20 kg-os fogyás volt a vezető tünet. Endoszkópos vizsgálattal a jobb colonfél és a terminális ileum érintettségét igazoltuk. Bélreszekció nem történt. Súlyos csontritkuláson kívül egyén extraintesztinális tünete nem volt. Három alkalommal lángolt fel a betegség. Intravénás methylprednisolon adása után infliximabkezelés történt.

3. beteg

A 29 éves fehér férfi betegségének első tünetei láz, hasmenés, hányás, és erythema nodosum voltak 1994-ben. 1995-ben állapították

meg a Crohn-betegséget, mikor a vastagbél-tükrözés vastagbélfekélyeket és pseudopolypusokat igazolt. 1996-ban a betegség aktivizálódása miatt intravénás methylprednisolont kapott. A súlyos hasmenés miatt sandostatinkelésben is részesült. Hasi ultrahangvizsgálat a terminális ileum érintettségét igazolta. 1998-ban cholelithiasis miatt laparoszkópos cholecystectomy történt. Endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia nem igazolta primer szklerotizáló cholangitis meglétét. 1999-ben étkezést követő puffadás és bőfögés miatt jelentkezett. Hasmenése volt és 12 kg-ot fogyott. Infliximabkezelést kapott. A körömelváltozások folyamatosan jelen voltak.

4. beteg

A 28 éves fehér férfinak 2000 óta voltak hasmenéssel és hasi fájdalommal járó panaszai. A tüneteket először colitis ulcerosának tulajdonították. Szteroidkezelést kapott. Az első rutin ellenőrzés során vastagbél-tükrözés történt. Az endoszkópos kép és a szövettani vizsgálat Crohn-colitist igazolt. Hasi ultrahangvizsgálattal a vékonybelek normálisnak tűntek. Az első tünetek megjelenését követően egyszer lángolt fel a betegség. Budenosidkezelést követően a tünetei elmúltak. A betegnek mérsékelt vérszegénysége és súlyos csontritkulása volt. A körömelváltozások folyamatosan jelen voltak (1/B ábra).

Megbeszélés és következtetések

A körömelváltozásokat a disztális körömlemez 15–40%-ának normális, míg a proximális rész fehér elszíneződése jellemezte. A két zóna közötti határ éles volt, a körömlemez megnyomása után is. Szövettani vizsgálat nem történt. Az összes betegben cinkhiányt igazoltunk. Hypalbuminaemia és vashiány egyik betegnél sem állt fent.

A közleményünkben bemutatott képek a „fele-fele körömről” fiatal, Crohn-betegségben szenvedő férfiakról készültek. A vastagbél érintettsége mindnyájuknál jelen volt. Egy kivételével mindegyik betegnél érintett volt a terminális ileum is. A képeket minden esetben a remissziós fázisban készítettük. Mindegyik betegnek szignifikáns, laboratóriumiilag igazolt cinkhiánya volt. Minden beteget 5-aminoszalicilsavval kezeltek, kettőnél budenosidkezelés is történt. Egyiküknek sem volt vesebetegsége. A körömelváltozás a gyógyszeres vagy sebészi kezeléstől függetlenül mindegyik esetben folyamatosan jelen volt.

Közleményünk célja az, hogy felhívjuk a figyelmet arra, hogy a „fele-fele köröm” nem csak idült vesebetegségekben, hanem Crohn-betegségben is megtalálható. A tünet és a betegség aktivitása közötti összefüggés egyelőre nem állapítható meg, mert az esetek száma kevés.

Az elváltozás hátterében álló dysproteinaemia egyik betegben sem volt igazolható.

Betegeink kórtörténetének ismertetése segítséget nyújthat a belgyógyászati betegségekhez társuló körömtünetek elkülönítő kórisméjéhez.

Irodalom

1. **Bean WB:** A discourse on nail growth and unusual fingernails. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1963; **74:** 152-167.
2. **Lindsay PG:** The half-and-half nail. *Arch Intern Med* 1967; **119:** 583-587.
3. **Jemec GB, Kollerup G, Jensen LB, Mogensen S:** Nail abnormalities in nondermatologic patients: prevalence and possible role as diagnostic aids. *J Am Acad Dermatol* 1995; **32:** 977-981.
4. **Katz SK, Gordon KB, Roenigk HH:** The cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. *Prim Care* 1996; **23:** 455-476.
5. **Leyden JJ, Wood MG:** The half and half nail. *Arch Dermatol* 1972; **105:** 591-592.
6. **Mautner GH, Lu I, Ort RJ, Grossman ME:** Transverse leukonychia with systemic infection. *Cutis* 2000; **65:** 318-320.

Levelezési cím: Dr. Sipos Ferenc
Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: sipos.ferenc@freemail.hu

E számunk hirdetői

1a Pharma	Omeprazol, Famotidin	322
CMP Medica Információs Kft.	Medimagister szakmai továbbképzés	368
Ferring Kft.	Glypressin	Borító II
Kéri Pharma Kft.	Lansacid	348
Krka Képviselet	Lansoptol	Borító III
Medicina Könyvkiadó	A belgyógyászat alapjai	362
Strathmann GmbH Képviselet	Lactase	340
Teva Zrt.	Refluxon	Borító IV

Fontos Önnek az otthon melege?



Akkreditált online szakmai továbbképzések júliustól

Kurzusok kilenc különböző gasztroenterológiai témakörben
neves belföldi szakemberek közreműködésével!

Gyarapítsa tudását a legfrissebb irányelvek alapján,
a gasztroenterológia teljes területéről, szerezzen kreditpontokat
kényelmesen és gyorsan otthonában, tetszőleges időpontban!

**További információkat és kapcsolódó híreket,
tudnivalókat az alábbi weboldalunkon talál:**

www.medimagister.hu

SZÁZHATVAN ÉVE SZÜLETETT LÓRENCZ GYULA, A SZABOLCSVÁRMEGYEI ERZSÉBET KÖZKÓRHÁZ (MA JÓSA ANDRÁS KÓRHÁZ) ELSŐ BELGYÓGYÁSZ FŐORVOSA

Adalékok az önálló belgyógyászati osztály kialakulásának történetéhez

Dr. Jakó János,⁽¹⁾ Dr. Kührner Éva⁽²⁾

(1) Jósa András Megyei Oktatókórház, I. Belgyógyászat-Hematológia, Nyíregyháza

(2) Kállay Rudolf Orvosi Szakkönyvtár

Lórencz Gyula orvosi munkássága teljes egészében a kezdetben Nagykállóban, majd 1899. november 20-ától Nyíregyházán működő szabolcsvármegyei közkórházhoz kötődött. Életének és munkásságának ismertetése a kórház létrejöttének és működése első évtizedeinek rövid áttekintése nélkül elképzelhetetlen.

Az 1860-as évek elejéig Szabolcsvármegye akkori székhelyének, Nagykállónak nem volt közkórháza. A Korányi Frigyes által 1863-ban alapított nyolcágyas Szükségkórházból alakult ki Korányi 1864 végén Pestre történt távozása után a 20 évig Jósa András vezetése alatt álló, 1864–1874 között Egyleti Kórháznak, majd a vármegye fenntartásába kerülésétől, 1874. június 10-étől Szabolcsvármegyei Nyilvános Közkórháznak nevezett kórház. A megyeszékhelynek 1876-ban Nagykállóból Nyíregyházára történő áthelyezése után Jósa András új feladattal bízták meg, 1884-ben vármegyei főorvos lett, s a kórház igazgatói székében 1887. január 1-jétől Kállay Rudolf műtősebész követte, aki 1884-től sebész főorvosként már Nagykállóban dolgozott.^{2,3,4,5}

Nyíregyháza megyeszékhellyé válása után, különösen pedig az 1890-es évek elejétől mind határozottabban fogalmazódott meg a rohamosan fejlődő városban egy új megyei kórház építésének a szükségessége.^{1,2,3} Az építkezés 1898 májusában kezdődött és másfél év (!) elteltével, 1899. november 20-án a betegek, a személyzet és az orvosi felszerelések átköltötése után megkezdhette működését Nyíregyházán a 165 ágyas Erzsébet közkórház. Ezzel a nagykállói Nyilvános Közkórház „mint ilyen megszűnt létezni és mint 'Erzsébet' közkórház folytatta működését Nyíregyházán... a pavilon rendszer szerint épült új hajlékában” mintegy jogutódként a nagykállói Közkórháznak.²

Lórencz Gyula 1846. október 8-án született Eperjesen. Iskolai tanulmányait is valószínűleg a felvidéki városban kezdte. Tény, hogy az 1866-os téli félévben már a pesti egyetem „lajstromozta” mint beiratkozott hallgatót. Később tanulmányai során a bécsi egyetemen is megfordult. Orvosdoktori oklevelét 1872-ben szerezte Pesten. Végzését követően nőgyógyászból is vizsgázott.^{4,10}

1873 novemberében telepedett le Nagykállóban, kórházi alorvosként.¹ Lakása is a kórház területén volt, a telek alsó-kerti végében épült „alorvosi lakosztályban”.³ Orvosi tevékenysége első, időben nagyobbik felének Nagykálló volt a helyszíne.

A nagykállói Közkórház abban az időben hat nagyobb és öt kisebb „kórházszobából” (kórteremből) állt, valamint egy műtőből, illetve egy-egy felvételi gondnoki teremből, ruhatárból, mosó-, főzőkonyhából és halotti kamrából. A 11 kórteremben 1874-ben 30, később 50 ágy volt elhelyezve, végül 84 lett „beszorítva”.¹² A kórházban két orvos dolgozott, az igazgató főorvos és az alorvos.^{12,13} Kállay és Lórencz kortársak voltak és képzettségük sem sokban különbözött egymástól. A betegforgalmi kimutatások tanúsága szerint 1889-től Kállay titulusa „orvos és sebésztudor, szülész és szemész s műtő”, Lórenczé „orvos és sebésztudor, szülész és szemész” volt.¹³ Minden bizonnyal nagy összhang volt közöttük, amit az is valószínűsít, hogy Lórencz haláláig egymást jól megértő és segítő kollégákként ténykedtek egymás mellett.

Az évente felvett és ápolt betegek száma 1874 júniusától ismeretes. Fokozatos növekedés után 1880-ban haladta meg első ízben az ezret (1153 beteg), majd 1100 és 1500 között ingadozott. A kórház belgyógyászati, sebészeti, szemészeti és bujakóros (szifilisztes) betegeket látott el, a sebészeti esetek a Kállay, míg a többiek Lórencz kezébe kerültek. Az 1887-ben kezelt 1475 beteg közül a belgyógyászati betegségekben szenvedők száma 619, a bujakóros és bujasenyves betegeké 325, a sebészeti eseteké 401, a szemészeti eseteké 130 volt.³ A betegek kétharmadának az ellátása tehát minden bizonnyal Lórencz Gyulára hárult.

A nyíregyházi Erzsébet közkórház pavilon rendszerben működött. Megnyitásakor öt fő épületből állott. Három egyemeletes pavilon közül egy az igazgatósági épület volt, a másik kettő a betegellátást szolgálta. Az igazgatósági épületben volt elhelyezve az igazgatói szoba, az orvosi vizsgáló, külön „ragályos” váró- és fürdőszoba, itt kaptak helyet a felvételi irodák, a gondnoki, ellenőri és alorvosi lakások. Az „A” pavilonban két nagy kórterem állt a belgyógyászati betegek és ugyancsak két kórterem a bőr- és bujakóros betegek rendelkezésére, 38 belgyógyászati és 36 bujakóros beteg elhelyezését téve lehetővé. A „B” pavilonban 55 ágyat biztosítottak a sebészeti betegek ellátására (itt helyezték el a szemé-

szeti és a szülészeti eseteket is), egy-egy műtőterem és szülőszoba tartozott még a sebészeti pavilonhoz. Az épületegyüttest két földszintes pavilon egészítette ki, a „C” pavilon 21 ágya a tüdőbetegek, a „D” pavilon 15 ágya pedig a fertőző betegek ellátását szolgálta (az előbbi neve a „tuberkulitikusok kórodája”, az utóbbié a „ragályosok kórodája” volt). Épült még néhány kisebb létesítmény is: főkapu és kapusház, konyha étkezdével, mosodával, (itt volt a központi fűtés gépháza s a tetőzeten a víztorony), valamint hullaház (benne beszentelő, halottaskamra, boncterem és a boncsoló lakása).^{2,3}

Kállay Rudolf igazgató főorvosként és sebészként ténykedett, Lórencz Gyula „osztályorvos” titulussal osztályos orvosként.¹⁴ Az ő feladata volt a belgyógyászati, a tuberkulitikus, a fertőző, valamint a bőr- és bujakóros betegek ellátása. Kettőjük munkáját kezdetben egy-két, majd 1907-től négy-hat orvos segítette.^{14,15,16,17,18,19} Az orvosos fluktuáció nagyfokú volt, amire jó példa az 1908-as és az 1909-es év, amikor négy-négy orvos váltotta egymást.^{17,18}

A több mint száz évvel ezelőtti kórházi munkáról, az orvosok és ápolók feladatairól az 1899. október 12-én keltezett „Nyíregyházi közkórház alapszabályai” és az 1899. november 2-án kelt „Házirend a Szabolcs vármegyei 'Erzsébet' közkórház részére” tanulmányozása révén tájékozódhatunk a leghitelesebben. Az előbbi hét fejezetből és ezeken belül 27 paragrafusból, az utóbbi hét részből, 102 paragrafusból áll. Az érdeklődők számára egészében hozzáférhető két dokumentum a hivatkozott irodalmi tételben 26 oldal (!) terjedelemben megtalálható.¹ Igen tanulságos, élvezetes olvasmány, sok-sok meghatározása, elvárása, követelménye ma is időszerű. Nem véletlenül jegyezték meg a nem orvos szerzők lábjegyzetben, hogy „a korabeli Alapszabály és Házirend teljes szövege nem példaadás vagy követésre buzdítás gyanánt került ide, hanem a száz év előtti helyzet hű jellemzésére.”

Néhány kiragadott részlet az alapszabályból, a *Kórházi osztályorvos* paragrafusból: „A kórházi osztályorvos közvetlen főnöke az igazgató főorvos... Az igazgatónak az intézetre és szolgálatra vonatkozó rendeleteit végrehajtani köteles. Az osztályorvos gyógykezelés tekintetében az illető kórosztály szakfőnöke. Az ápoló személyzet az osztályorvosnak feltétlen engedelmességgel tartozik, és az osztályorvos kötelessége őrködni afelett, hogy a személyzet a kötelességét a legpontosabban teljesítse... Köteles a vezetése alatt álló osztályon az ápoló személyzetet ápolásra elméletileg és gyakorlatilag kiképezni... Az osztályorvos saját betegeinek mikénti gyógyítása felett önállóan rendelkezik ugyan, azonban a gyógyeljárásra nézve az e tekintetben előírt miniszteri utasításához ragaszkodjék. Kétes és súlyos esetekben a kórház igazgató főorvosát tanácskozársra meghívja. Az orvosos látogatásokat köteles reggel 8–10 óra között egész éven át naponta – vásár- és ünnepnapokat sem véve ki – osztályának minden kórtermében megtartani. Ha a nap folyamán beérkezett súlyos beteg igényli az osztályorvos látogatását, délután vagy esti időben ismételni

tartozik, sőt halasztást nem szenvedő esetben köteles osztályán akár éjjel, akár nappal rögtön megjelenni, mihiylt erről értesítést nyer. Az osztályorvos kötelessége az orvosos szolgálatát, nevezetesen a fejtáblák helyes beírását, a fejlapok és kórrajzok pontos vezetését... a napi tudósítást és az ételutalványokat ellenőrizni. Az osztályorvos az ét- és vénylapokat, napi tudósítást minden orvosos látogatása alatt átvizsgálja, aláírja... Ha valamely betegnek más osztályra való áthelyezése válnék szükségessé, azt az osztályorvos az igazgató főorvos közbejöttével eszközli. Gyógyszereket csupán gyógytári iveren szabad rendelni s a rendelményt azonnal alá kell írnia... Az osztályorvos a saját osztályán levő orvosos leltárért, az eszközök rendben tartásáért felelős. Minden hó 5. napjáig osztályáról havi jelentést... küld be az igazgató főorvosnak. Az igazgató főorvos által kitűzött orvosos tanácskozársokban részt venni tartozik... Az osztályorvos köteles az igazgató főorvos meghagyására más osztályt is vezetni ideiglenesen. Ha... más osztályra tanácskozmányra, vagy sürgős segélynyújtásra hívják, ott készséggel megjelenni tartozik. Minden nagyobb műtétnél segédkezni tartozik, melynek idejéről a műtőorvos eleve értesíti.”¹

Ugyancsak néhány érdekes adat a *Kórházi orvosos* paragrafusból. „A kórházi orvosos, kivel az osztályorvos közvetlenül rendelkezik, főképp a folyó ügyeket végzi... A látogatás alatt az osztályorvosot kíséri és a betegeken észlelt kórváltozársok felől értesíti. Kötelessége műtéten átesett vagy más nehéz betegnél az illető osztályorvos által elrendelt felügyeletet teljesíteni. Az orvosos köteles a délutáni látogatást 4–5-ig végezni. Köteles a kórházi felügyeletet a fennálló utasítások értelmében ellátni. Az orvosos kötelessége az érkező beteget azonnal megvizsgálni, a megfelelő osztályon elhelyezni, az illető osztályorvos távollétében az érkező betegnek orvosos segélyt nyújtani. A gyógyszerek és az étel kiosztásánál jelen van, vagy azt utólag ellenőrzi... Betegek hulláinak boncolását végzi. Az orvosos a kórházban tartozik lakni.”¹

A *Házirend* „szolgálati utasítás az ápoló személyzet számára” című I. részének 38 paragrafusa olyan szakmai és etikai (!) irányelveket, követelményeket tartalmaz,¹ amikből ma is sokat tanulhatunk, jelenlegi munkánkban azonban – sajnálatos módon – ismertetésére nem nyílik lehetőségünk.

Az 1903. március 14-én tartott belügyminiszteri kórházi ellenőrzés jegyzőkönyvéből ismerjük a belgyógyászati pavilon pontos beosztását. A földszinten három női kórterem („kórszoba”) volt, egy 18 és egy 1 ágyas a belgyógyászati, egy 18 ágyas pedig a bujakóros betegek részére, az emeleten ugyancsak egy 18 és egy egyágyas a férfi belbetegek, egy 18 ágyas pedig a férfi bujakórosok részére. A földszinten és az emeleten két-két ápoló- és fürdőszoba, valamint egy-egy „theakamara” és „üdülőszoba” volt még kialakítva, s az épülethez lift is tartozott.¹

Érdekeséggként megjegyezzük, hogy Lórencz Gyula részletesen bemutatott osztálya, a „belgyógyászati kóro-

da” épülete – kisebb átalakításokkal – ma is megvan, földszintjén az Onkoradiológiai Osztály, emeletén a Hematológiai részleg működik.

Az ellenőrzés idején a kórház orvosi személyzetét dr. Kállay Rudolf igazgató főorvos, dr. Lórencz Gyula osztályorvos, dr. Eötvös Dezső s dr. Keresztes Árpád alorvosok alkották, akik közül a két alorvosnak a kórházban volt az állandó lakása. Az ápolószemélyzet világiakból állt, négy férfi és hét női ápoló dolgozott a kórházban, a férfi betegeteket férfiak, a nőket nők ápolták, kivéve a tüdő- és ragályos betegek pavilonjait, ahol csak női ápolók voltak.¹

1910-ben jelentős átszervezés kezdődött a kórházban. A megyei közgyűlés február 15-én tárgyalta a *kórház módosított alapszabályát*, amelynek legfontosabb része a bővítés (az alapításkori 165 ágy ekkorra ugyanis már 222-re gyarapodott) és az új osztálybeosztás „törvényesítése” volt. Az ekkor elfogadott alapszabály szerint a belgyógyászati osztályhoz tartozott a heveny fertőző, a bőr, a bujakór és a tuberkulózis alosztály, amelynek vezetésével Lórencz Gyulát mint belgyógyász főorvost bízták meg. A sebészeti osztályhoz tartozott a szemészeti és a szülészeti alosztály, vezetőjük Klekner Károly műtőfőorvos lett.¹

A „törvényesítés” Lórencz beosztásának megnevezését illetően is időszerű volt. Az 1900. évi betegforgalmi kimutatásban kórházi osztályorvosként, majd két éven át kórházi osztály főorvosként, azt követően 1903–1908 között újra kórházi osztályorvosként szereplő Lórencz 1909-ben ismét mint kórházi osztály főorvos van feltüntetve.^{14,15,16,18} A módosított alapszabály ismeretében érthető tehát, hogy az 1910. évi betegforgalmi kimutatásban olvasható első ízben Lórencz Gyula titulusaként a belgyógyászati osztály főorvosa megnevezés.¹⁹

Ebben az évben (1910-ben) 3131 beteget ápoltak a kórházban. „Az egyes kórfajokat tekintve az ápoltak közt” belgyógyászati eset 1924, sebészeti 881, szemészeti 186, fülgyógyászati 28, nőgyógyászati 29, szülészeti eset pedig 83 fordult elő. Közülük 113 halt meg, azaz az ápoltak 3,61%-a, „gyógyulatlanul távozott” 1,95%-uk, míg az ápoltak 62,86%-a gyógyult, 25,71%-a pedig javult. Az ápolott betegek 5,87%-a „visszamaradt az 1911-ik évre”. A belgyógyászati esetek közül 86 halt meg, a legtöbben tüdővész (22), billentyűelégtelenség és szájadékszűkület (13), hasi hagymáz (8), illetve aggszály (10) miatt.¹⁹

A belgyógyászati esetek részletes kimutatását áttekintve képet alkothatunk a belgyógyászra csaknem száz évvel ezelőtt háruló feladatokról. A betegségek az alábbi csoportosításban szerepelnek a kimutatásban (ahol indokoltnak tartottuk, zárójelben feltüntettük az adott betegségcsoportban leggyakrabban előforduló betegséget és az ebben szenvedő betegek számát is): légzőszervek betegségei (tüdővész: 207), vérkeringési szervek betegségei (billentyűelégtelenség és szájadékszűkület: 58), emésztési szervek betegségei (heveny gyomorhurut: 86), máj és epeutak betegségei, húgyszervek betegségei (hólyaghurut és gyulladás: 20), ivarszervek venereás

betegségei (takár és szövődményei: 264), idegrendszer betegségei (idegzsábák: 60), bőrbetegségek (rüh: 72), mozgási szervek betegségei (heveny sokízületi csúz: 89), heveny fertőző betegségek (hasi hagymáz: 59), idült fertőző betegségek (bujakór: 188), vérbetegségek, anyagforgalom betegségei (görvélykór: 3) egyebek (aggszály: 30).¹⁹

(Megjegyzés: takár = gonorrhoea, idegzsába = neuralgia, heveny sokízületi csúz = polyarthritus rheumatica acuta, hasi hagymáz = hastífusz, bujakór = szifilisz, görvélykór = golyva, aggszály = aggszali gyöngöseség.)

A több oldalnyi kimutatás alapos tanulmányozása meggyőzte a szerzőket arról, hogy a tényleges belgyógyászati betegségek között a mai kor belgyógyászait foglalkoztató szinte valamennyi kórkép fellelhető, ami már önmagában is komoly felkészültséget, megalapozott tudást igényelt a betegeket akkor ellátó belgyógyásztól, akinek sokoldalúságát, sokirányú tájékozottságát az ellátására bízott heveny fertőző, bőr, bujakór és tuberkulózis alosztály betegeinek a kezelése még inkább megkövetelte.

A venereás betegek ellátására szolgáló önálló bőr- és nemibeteg-részleg kialakítására csak Lórencz működésének utolsó hónapjaiban, 1915-ben került sor, vezetője Spányi Géza bőrgyógyász főorvos lett, aki Lórencz ez irányú munkáját már 1912-től segítette.²³

A *belgyógyászati osztály 1912. évi munkájáról* az Erzsébet közkórház 1912. évi működéséről szóló 133 oldal terjedelmű (!) jelentésben Lórencz az alábbiak szerint számol be: „Ha a vezetésem alatt álló három pavilonban elhelyezett belgyógyászati, bőr és bujasenyves, tüdővész és heveny fertőző betegségekben szenvedő betegeimnek az 1912-ik évi forgalmát összehasonlítjuk az 1911-ik évi betegforgalmával kitűnik, miszerint minden tekintetben kedvezőbb. Ezen három pavilonban az 1912. évben összesen 2132 beteg lett ápolva, mely szám az 1911-ik évihez (2065) képest 67 főnyi szaporulatot tüntet fel.” Egy másik fontos megállapítása: „Dacára annak, hogy az 1912-ik évben 67 beteggel több lett felvéve és ápolva a halálozási százalék mégis kisebb, amennyiben 1911-ben 108 halottam volt, míglen ez évben csupán 99 halott volt, vagyis 9 halottal kevesebb.”²⁰

„Az 1912-ik év folyamán a következő műtéteket végeztem” részben részletesen felsorolja a végzett beavatkozásokat, azok indikációját és a különféle beavatkozások számát. Érdekességként néhány a 252 beavatkozásból: „Incisio és excochleatio. Ezen műtét javalva volt tályognál, ürmentes fekélynél... 56 esetben”, „A hasüregnek punctiója szív, máj és vesébántalmak okozta hasvízkóránál 5 esetben”, „Mellkasi üregnek punctiója mellhártya izzadmány jelenléte miatt 4 esetben”, „Gyomormosás műtéte gyomorhurutnál s mérgezéseknél 20 esetben”, „Hegyes condylomák kiírtása takárban szenvedő egyéneknél 15 esetben”, „Behring-féle sÉRum oltás (diphtheriánál) 11 esetben”, „Dr. Erlich-féle salvarsán oltás bujasenyvben szenvedőknel 105 esetben.”²⁰

A műtét fogalma azóta sokat tisztult. Ma már a hasüreg és a mellüreg punctióját, a gyomormosást és az oltásokat nem tekintjük műtétnek. ennek ellenére beszámolójának ez a része sem érdektelen, a korábban már említett sokoldalúságot példázza.

Részletesen elemzi a bujakóros betegek kezelésével szerzett tapasztalatait. „A bujakóros férfi és női osztályon az 1912-ik évben 209 takáros, 58 lágyfékélyes és 238 bujasenyvben szenvedő egyén lett felvéve és gyógykezelve, vagyis összesen 505 beteg. A 238 bujasenyves betegek közül súlyosabb és felette súlyos természetűek salvarsannal lettek a rendes gyógykezelésen felül beoltva és pedig 47 férfi és 58 nő, vagyis összesen 105 syphiliticus egyén...” „A beoltások az év első tizhónapjában a régi salvarsannal történtek, ellenben november és december hónapjaiban már az új javított szerrel vagyis Neosalvarsánnal, – mely annyira bevált, hogy azóta csakis neosalvarsannal oltok.” Tapasztalatait végül így összegzi: „Hatására nézve a neosalvarsan hatása ugyanaz, mint a régi salvarsan-é, azonban csak kombinálva higanycurával az injekciók alkalmazása előtt és utána, mely esetben az eredmény valóságos a csodával határos főleg nyelv, orr, garatüri és szájüregi bántalmaknál.”²⁰

A jelentés második részében, a sebészeti osztály munkájának az ismertetése során Klekner Károly főorvos egy olyan eseményről is említést tesz, ami a

belgyógyászati osztály munkáját is komoly mértékben, kedvezően befolyásolta. „A kórházi felszerelés örvendtes gyarapodásáról is kell beszámolnunk. Ugyanis ez év második felében állították fel a Röntgen készüléket... ami ma már mindennapi használatban lévő kiegészítő része a vizsgálati és gyógykezelés célját szolgáló eszközeinknek.”²⁰ Az Erzsébet kórház tehát már az I. világháború előtti években rendelkezett Röntgen-készülékkel!

(Megjegyzés: Az idézetekben az eredeti helyesíráshoz ragaszkodtunk, ami a mai olvasónak szokatlan!)

Lórencz beszámolójából egyértelműen kitűnik, hogy erejének és idejének jelentős részét nem a belgyógyászati betegek ellátására kellett fordítania, hanem a bujasenyves, saját kifejezésével a „syphiliticus egyén”-ek kezelésére.

1913. augusztus 30-án újabb feladattal bízták meg, helyettes igazgató főorvosnak nevezték ki.¹¹

Az ismertetett adatok alapján képet alkothatunk Lórencz Gyula kórházi munkájáról, a reá nehezedő – egyre növekvő – terhekről, amit a kórház ágyszámának és betegforgalmának a növekedése, a helyettes igazgató főorvosi teendők elvállalása és az orvostudomány fejlődésének szükségszerű figyelemmel kísérése, követése együttesen jól érzékeltet. Igazgató főorvosa, Kállay Rudolf, kórházunk orvosi szakkönyvtárának a megalapítója



1. ábra. Lórencz Gyula kórházi orvos tablón látható fényképe (Boros György felvétele)



2. ábra. Lórencz Gyula síremléke (Kührner Éva felvétele)

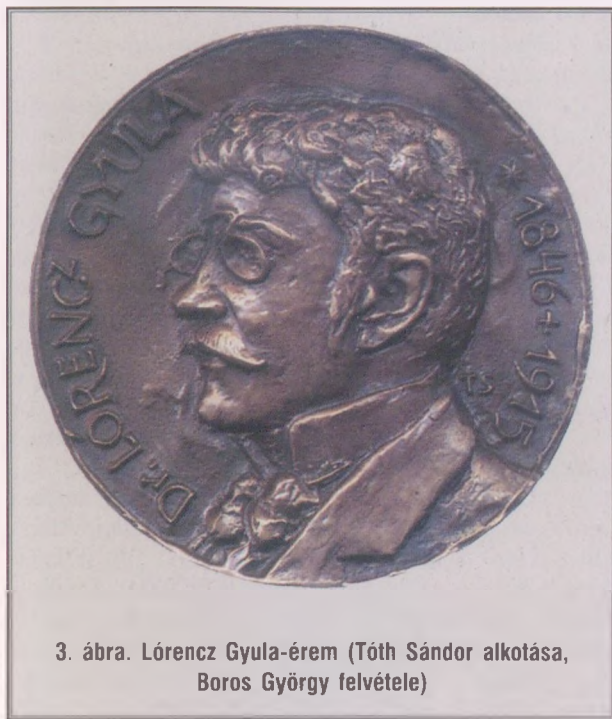
szakmailag rendkívül tájékozott, magát folyamatosan képező, a szakma fejlődésével lépést tartó ember volt, aki a szakmai tájékozottságot, a folyamatos önképzést munkatársaitól is elvárta, sőt megkövetelte.

Lórencz Gyula családos ember volt, 1880-ban kötött házasságot Eöri Fintor Ilonával. Harmincöt évig éltek együtt. Nyíregyházi lakásuk a kórház közelében, a Kállai úton volt. Öt gyermekük született: Gyula, Ilonka (férje: dr. Oláh Lajos debreceni törvényszéki bírónak), Anna (férje: Lonkay Károly honvédeztiszt), Béla és Margit (férje: Oláh Jenő).⁸ A szülőket 1898-ban nagy csapás érte, elsőszülött fiúk távol a szülői háztól öngyilkosok lettek. A halálesetről a Mikszáth Kálmán által szerkesztett Országos Hírlap 1898. február 17-i száma ekképpen írt:⁹ ... Lórencz Gyula hetedosztályú reáltanuló a nagykállói kórházi főorvos fia, ma szíven lőtte magát és nyomban meghalt. Az öngyilkosság oka ismeretlen."

Lórencz szakmai feladatai mellett részt vállalt Szabolcsvármegye ügyeinek az intézéséből is. A Jósa András Megyei Múzeumban kiállított tabló szerint már 1891-ben tagja volt a vármegye tisztikarának. A „ZABOLCH Vármegye tisztikara 1891-ben” című nagyméretű tablón a 72 tag fényképe és neve található, közöttük 12 orvosé, a vármegye és a kórház életében jelentős szerepet játszó Jósa András és Kállay Rudolf mellett többek között az 1. ábrán bemutatott Lórencz Gyula kórházi orvosé is.

1905-ben Magyarország tiszti cím- és névtára tiszteletbeli vármegyei főorvosként említi.⁷ Egy évtizeden át volt ilyen értelemben a vármegye tisztviselője.²¹

1907. június 22-én megválasztották a nyíregyházi evangélikus Kossuth Lajos Főgimnázium Tanácsának tagjává, mely funkcióját haláláig ellátta.⁶



3. ábra. Lórencz Gyula-érem (Tóth Sándor alkotása, Boros György felvétele)

Elismerések jelzik, hogy köztisztviselőként álló személy volt. Az 1849-ben alapított, kiemelkedő érdemeiért adományozott Ferenc József-rend tulajdonosa volt (hasonlóan Jósa Andráséhoz).^{2,3,4,5}

Elhúzódó betegség és hosszas szenvedés után 1915. április 4-én, 69 évesen távozott az élők sorából. Két nap múlva temették el a nyíregyházi Morgó temetőben az evangélikus egyház szertartása szerint.⁸ Szépen gondozott sírja ma is megtalálható az Északi temetőben. Síremlékét, melyen több családtagjának a neve is olvasható, a 2. ábrán mutatjuk be.

Halálával nem csak családját érte nagy veszteség, hanem a megye betegeit, kórházát, a belgyógyászati betegellátást is. Utóbbi mi sem bizonyítja jobban, mint az, hogy megüresedett helyét csak 1925-ben, Sarvay Tivadar belgyógyász főorvosi kinevezésével sikerült tartósan betölteni!

Lórencz főorvosra és munkásságára az utókor is hálaival emlékezik. Szép példája megbecsülésének az az érem, amit Tóth Sándor Munkácsy-díjas nyíregyházi szobrászművész készített 2001-ben kórházunk akkori vezetése felkérésére azzal a céllal, hogy az érem felkerülhessen a sebészeti tömb előcsarnokában elhelyezett, a kórház híres orvosait bemutató bronz emléktáblára, a korábban már éremmel megtisztelt nagy elődök érmei mellé.

A 104 mm átmérőjű, egyoldalas öntött bronz érmen Lórencz Gyula balra néző szemüveges fiatalkori mellképe látható. A köriratban balról alulról „Dr. LŐRENCZ GYULA”, folytatásában a fej mögött *1846+1915 (születésének és halálának az éve) olvasható, közvetlenül a tarkó mögött TS mesterjegy található. Az érem szépségéhez Lórencz Gyula portréjának művészi ábrázolása mellett a korabeli szemüveg és ruharészletek élethű megőrkítése is nagyban hozzájárul. Méltán sorolható a 3. ábrán látható alkotás a művész legszebb orvosi érmei közé.

Lórencz Gyula munkássága, a felvillantott adatok alapján megítélhető helytállása, a reá háruló terhek, az őt ért megpróbáltatások zokszó nélküli vállalása egészségügyünk jelenlegi nehéz időszakában példamutató kell legyen a helyzetét olykor talán reménytelennek látó mai fiatal orvosaink, belgyógyászaink számára. Magunk legalábbis ezt hisszük és ebben bízunk.

Irodalom

1. Bene J, Margócsy J: Adalékok a százéves nyíregyházi kórház történetéhez (Szerk.: Nagy F). Nyíregyháza, 1999.
2. Fazekas Á, Vágvolgyi J: A Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórház története. Historia Medica 8. Nyíregyháza, 1990.
3. Fazekas Á: A nyíregyházi Erzsébet Közkórház centenáriuma 1899–1999. Nyíregyháza, 1997.
4. Fazekas Á: Lórencz főorvos emlékezete. Kórlap 2000; 2: 17.
5. Jósa J: Dr. Jósa András (1843–1918.) és elődei. Miskolc, 1934.
6. Evangélikus Kossuth Lajos Gimnázium értesítői 1906/07-1914/15.
7. Magyarország tiszti cím és névtára 1905.
8. Nyírvidék, 1915. április 8.

9. Országos Hírlap, 1898 február 17.
10. Orvosi oklevélművek mutatója 1770–1894/95. Semmelweis Egyetem Levéltára.
11. Szabolcs megye alispáni jelentés (1913). Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei Levéltár.
12. A Szabolcsmegyei Nyilvános Közkórház (Nagy-Kállóban) 1887. évi beteg forgalmának kimutatása
13. A Szabolcsmegyei Nyilvános Közkórház (Nagy-Kállóban) 1889. évi beteg forgalmának kimutatása
14. A Szabolcsvármegyei Nyíregyházi „Erzsébet” Nyilvános Közkórház 1900-ik évi betegforgalmának kimutatása
15. A Szabolcsvármegyei Nyíregyházi „Erzsébet” Nyilvános Közkórház 1901. évi és 1902. évi betegforgalmának kimutatása
16. A Szabolcsvármegyei Nyíregyházi „Erzsébet” Nyilvános Közkórház 1903–1908. évi betegforgalmának kimutatása
17. A Szabolcsvármegyei Nyíregyházi „Erzsébet” Nyilvános Közkórház 1908. évi betegforgalmának kimutatása
18. A Szabolcsvármegyei Nyíregyházi „Erzsébet” Nyilvános Közkórház 1909. évi betegforgalmának kimutatása
19. A Szabolcsvármegyei Nyíregyházi „Erzsébet” Nyilvános Közkórház 1910. évi betegforgalmának kimutatása
20. Jelentés Szabolcsvármegye „Erzsébet” Közkórházának 1912. évi működéséről
21. Szabolcsvármegyei közgyűlés jegyzőkönyve (1915). Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei Levéltár

Levelezési cím: Dr. Jakó János
4400 Nyíregyháza, Lukács Ödön u. 4.

A Belgyógyászati Szakmai Kollégium a 2006. december 6-i ülésén

- | | |
|--|--|
| 1.) Celldömölki Kemenesaljai Egyesített Kórház (Intaháza)
Krónikus Belgyógyászati Osztály | Dr. Szabó Ildikó Emese |
| 2.) Sátoraljaújhely Városi Önkormányzat Erzsébet Kórház
Belgyógyászati Matrix Osztály | Dr. Piros Annamária |
| 3.) Országos Gyógyintézeti Központ
Belgyógyászati Osztály | Dr. Császár Albert |
| 4.) Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet
X. Belgyógyászati Osztály | Dr. Bogye Gábor
Dr. Kerkovits Gábor |

valamint a 2007. március 28-i ülésén

- | | |
|---|--------------------------------------|
| 1.) Zala Megyei Kórház
Belgyógyászati Osztály | Dr. Gasztonyi Beáta |
| 2.) Sopron Megyei Jogú Város
Erzsébet Kórháza
Belgyógyászati Matrix Osztály | Dr. Juhász Attila
Dr. Vályi Péter |
| 3.) Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza
II. Belgyógyászati Osztály | Dr. Taller András |

pályázókat ajánlotta osztályvezető főorvosi, illetve szakmacsoport-vezető főorvosi kinevezésre.
Budapest, 2007. április 3.

Az Erdélyi Múzeum-Egyesület (EME) Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztályának XVII. tudományos ülészsaka – Kolozsvár, 2007. április 12–14.

2004 után ismét Kolozsvár adott otthont az EME Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztályának a XVII. tudományos konferencia megrendezésére. A rendező ezúttal is Bódizs György dr. főorvos volt, a helyszín ezúttal sem változott, az Unitárius Kollégium volt több előadó termékel. Kivételt képezett a patológiai és labordiagnosztikai szekció, mely ezúttal az EME kolozsvári székházában kapott helyet. Erre azért került sor, mert ugyanott történt Genersich Antal akadémikus emlékszobrának avatása is. Generisch Antal (1842–1918) hozta létre Kolozsváron 1872-ben a kórbonctani intézetet és ott dolgozott 1895-ig Budapestre történő meghívásáig. A róla szóló emlékelőadást Szende Béla professzor tartotta.

A jelenlegi tudományos ülészsak felépítési rendje hasonló volt az előző konferenciákéhoz. Az első nap a Keresztény Orvosok Szövetségének szokásos közgyűlésével kezdődött, majd 6 szakágazat továbbképző tanfolyamainak lebonyolítása következett. Ezeket előadóként többségükben a marosvásárhelyi egyetem professzorai szerepeltek, de Szegedről, Debrecenből is voltak professzor előadók. Este volt az ülészsak ünnepélyes megnyitója a Szamos-parti Magyar Színházban. Itt osztották ki az idei Pápai Páriz Ferenc-emlékérmeket (Feszt György), a marosvásárhelyi orvos- és gyógyszerészeti egyetem díját (prof. Romics Imre). Az ünnepélyt a 3 évvel korábbihoz hasonlóan ezúttal is a színház operatársulatának kiváló előadása, a Szép város Kolozsvár zárta.

A második napon kerültek sorra a szekcióülések az orvos- és gyógyszerésztudomány számos ágazatából (úgy, mint az előző években). Megelőzte ezeket az a 4 előadás, melyeket felkért előadók tartottak (Erős István prof., Nagy Erzsébet prof. – mindketten Szegedről, Kásler Miklós prof. Budapestről és Molnár Géza főorvos Kolozsvárról). Ezekben a gyógyszeresztudomány újabb lehetőségeiről, az antibiotikumrezisztencia alakulásáról esett szó, az utolsó két előadásban az európai uniós elvárások szerepeltek, részben az egységes onkológiai ellátás kialakításának feltételeiről, részben pedig arról, hogy Románia rendkívül rossz halálozási mutatóival hogyan zárkozhat fel az elkövetkező években a már kialakított európai normákhoz.

A szekcióülések párhuzamosan folytak az Unitárius Kollégium előadótermében, s olykor-olykor nehéz volt összehangolni ezek látogatását. Volt ugyan megkívánt előadási idő, (10') de késések, csúszások sokszor előfordultak, így a programból kiválasztott előadások meghallgatása nem mindig sikerült. E nehézségek ellenére azért tájékozódni lehetett az egy-egy szakterületen végbement haladásról és az erdélyi orvos- és gyógyszer-tudomány jelenlegi állásáról. Erről leginkább a maros-

vásárhelyi egyetem előadói gondoskodtak, de néhány kolozsvári előadás is bizonyította ezt.

Mint a korábbi években, úgy most is több előadás hangzott el az anyaországbeli intézetekből. Így például a gyulai Pándy Kálmán megyei kórházból ezen a napon Martyn Tibor és munkatársai a bőrgyógyászati jellegű mellékhatások előfordulását ismertették idült C hepatitis betegek pegilált interferon és ribavirin kombinált kezelése során. Jakucs János és munkatársai a reumatológiában alkalmazott kis dóziszú methotrexatkezelés súlyos mellékhatásait ismertették 8 betegen tett megfigyelések alapján. Mindkét előadás élénk vitát váltott ki több hozzászólással.

A tudományos programot az esti orgonakoncert zárta a Szent Mihály templomban.

A harmadik napon, szombaton plenáris ülésen Mikola István az Európai Közösség egészségügyi rendszereiben való egységesítési törekvésekről beszélt, Süveges Ildikó prof. pedig az Európai Unióban a szakorvosképzés egységes kialakításáról szövelt. Hangsúlyozta, hogy az eddigi elképzelések szerint a tagországokban meghatározott számú szakorvos lehet. Ennek kapcsán az egyik erdélyi kolléga hozzászólásában azt a jelenlegi problémát említette, amikor például Romániából már nem csak a magyar, hanem a román szakorvosok is tömegesen távoznak Magyarországra, és tőlünk nyugatabbra is, s így felborul az országonkénti meghatározott szakorvosi egyensúly is.

A plenáris ülés után részben még belgyógyászati jellegű (vénás betegségek) továbbképző előadások hangzottak el, s ugyanebben az időpontban lehetett megbeszélni a poszterszekció 22 előadását. Ez utóbbiak között az első volt, a Down-kór biokémiai szűrésének magyarországi tapasztalatairól szóló beszámoló (9 helyről), az előadó Bakos Magdolna volt Gyuláról.

A konferencia zárása előtt még két párhuzamosan folyó ülés volt az említett belgyógyászati továbbképző ülésen kívül, mégpedig munkaorvostan-közegészségtani vonatkozású és orvostörténelemmel foglalkozó. Ez utóbbiban elég komoly érdeklődés mellett (kb. 45–50 résztvevő) 9 előadás hangzott el (zömmel erdélyi vonatkozásúak). Ebben a szekcióban szerepelt részben üléselnökként, részben előadóként e beszámoló készítője is (előadása Fabinyi Rudolfról, a neves elmegyógyász pályakezdő éveiről szövelt).

A záróülésen hangzott el, hogy a kolozsvári XVII. ülészsak látogatottsága jelenleg is kitűnő volt, 536-an regisztráltatták magukat.

Az EME Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztálya 2008-as XVIII. konferenciáját Nagyváradon rendezik.

Dr. Iványi János

Gaál Csaba:

Szakírás. (Bevezetés a tudományos munkák értékeléséhez, írásához)

Medicina, Budapest 2007

A magára valamit adó orvos manapság nem elégszik meg a tanulással és tudással, hanem megfigyeléseivel, kutatásaival igyekszik a tudomány kincsestárát gazdagítani, azt közzétenni, s ezzel a betegellátást szolgálja. Ennek kapcsán óhatatlanul találkozik a tudományos közlemények szakírói követelményeivel és útvesztőivel. Nem kevés orvost ismerek, akiknek az első szerkesztőségi bírálat, vagy visszautasítás után ment el a kedve az írástól. Ennek elkerülésére kívánatos lenne, hogy minden orvos megtanulja a dolgozatírás mesterségét és művészetét, ami szinte egy szakmát jelent. Ezt akkor látjuk, amikor – tisztelet a nem kevés kivételnek – fiatal munkatársunk először ad a kezünkben kéziratot, vagy valamely diplomamunka konzulensként megtapasztalhatjuk a felsőfokú képzésben részesülő értelmiség „fogalmazásgátlását”, tudományos kritikai tájékoztatlan-ságát, fegyelmetlen gondolkodását, s a mindennapos levélírás szintjét alig túlhaladó írói igénytelenségét. Orvosaink nagy része az idősebb kollégáktól, főnököktől tanulta meg, vagy leste el a dolgozatírás műhelytitkait, vagy a szerkesztőségekkel vívott „harcból” levont tapasztalatok autodidakta módon tanították meg kutatni és írni. Mindezek elkerülése céljából ragadott tollat a szerző, hogy élettapasztalatai és az irodalom felhasználásával biztos tájékozódást, kapaszkodót nyújtson mindazoknak, akik az orvosi szakírás aknákkal teli mezejére merészkednek.

Tudom, a recenzió nem a szerzőről, hanem a művéről szól, mégse tekinthetők el a szerző méltatásától, hiszen a mű szoros kapcsolatban áll a szerzőjével. Gaál Csaba valóban gazdag szakírói múlttal rendelkezik, hiszen csak hazai szakkönyveink sorát is hat kiváló munkával gazdagította, amelyek közül a „Sebészet” nívódíjat is nyert, s a hazai sebészeti könyvirodalomban párját ritkító módon, 1991 óta uralva a könyvpiacot, ebben az évben már a hatodik kiadását élte meg. Gaál Csaba a szorosan vett szakmájának (az általános sebészetnek) határterületein, az orvosi műveltség talaján, sőt szakmapolitikai kérdésekben is biztosan mozog. Szerkesztőségi levelei, hozzászólásai, vitairatai lényeglátásáról, s a mai szakmapolitikai útvesztőkben biztos tájékozódó képességéről árulkodnak, műveltségéről tanúskodnak, s helyenként sziporkáznak a szellemességtől. Különös érdeme, hogy bár már évtizedek óta Németországban él, nem vesztette el kapcsolatát a hazai könyvkiadással és a magyar nyelvű szakirodalommal, aminek érdekében anyagi áldozatokat is szívesen vállalt. Elkötelezett külhoni szakírónk ő, aki megszállott őr és avatott művelője a magyar orvosi nyelvnek. Jelen munkája sem úgy született, miként Zeus fejéből fegyveresen kipa-

tanó Pallasz Athéné. Írásai, szerkesztései és kritikus szakirodalmi olvasása során a felmerülő problémákat és anomáliákat rendre feljegyezte, és azokat tíz éve gyűjtötte. Az így felgyülemlett anyag ekként „megérett”, s közlés után kiáltott. Ezeket a tapasztalatokat most művében a szerző közkinccsé tette, hogy általuk segítsen a szakíróknak, hogy ne kelljen mindenkinek előlről kezdeni a tapasztalatok gyűjtését. Ha igaz az, hogy más kárán tanul az okos, akkor ebben az esetben ez biztosan érvényes. Főleg a fiatal szakírók számára olykor Kolumbusz tojását jelentheti e munka számtalan útmutatása, amelyek révén egyszerű választ kaphatnak megannyi problémájuk megoldására.

A Szakírás című 292 oldalas munkájában a szerző a nála megszokott precizitással és szinte teljességre törekvő sokoldalúsággal, de elsősorban gyakorlati megközelítéssel veszi sorra bonckés alá a tárgykörhöz szorosan vagy lazán kapcsolódó részleteket. Ennek kapcsán sok kérdést vet fel, azokat megválaszolja, és közvetlen, olykor szinte baráti hangon ad hasznos gyakorlati útmutatásokat, figyelmeztetéseket és óvásokat az olvasónak. A könyvet színessé, olvasmányossá és szemléletessé teszi a gyakorlatból vett számos konkrét pozitív és negatív példa. Bár a könyv oroszánrészét Gaál Csaba írta, szokásához híven nem habozott avatott társszerzőket is felkérni, így Bősze Péter, Dinya Elek, Geges József, Tóth Péter Benjamin (jogász) és Vasas Livia bővítették és színesítették a könyvet, mely 9 fejezetből áll. Ezekben számos alfejezet részletezi és osztályozza, rendszerezi a szerteágazó mondanivalót. Valamennyi fejezet, s egyes alcím is valamely neves ember aforizmájával kezdődik, amely mintegy megadja az alaphangot, egyúttal a fejezet mottójának is tekinthető. Minden fejezet végén irodalom segíti a bővebb megismerést. A szöveget ábrák, grafikonok és táblázatok teszik szemléletessé. Vannak szinte nélkülözhetetlen fejezetek, de akadnak olyanok, vagy olyan részletkérdések is, amikre csak speciális esetekben lehet kíváncsi az olvasó. A keresést nagymértékben segíti a könyv végén található tárgy-, és külön névmutató. A rövidítések értelmezését összegyűjtve a könyv elején találja meg az olvasó, ami a könyv kezelhetőségét tovább segíti.

Az első fejezet általában foglalkozik a szakírással, majd a második a közlemények rejtjelmeit tárja fel. Ez különben a könyv talán legfontosabb és legterjedelmesebb fejezete (47 oldal). Nagyon értékes a nyelvi és ortográfiai kérdésekkel foglalkozó 37 oldal kitévő fejezet is, amelynek ismeretét egyetlen szakíró sem nélkülözheti. Talán e tekintetben található hazánkban a legnagyobb zűrzavar. Szorosan ide tartozik a könyvtár,

irodalomkeresés és bibliográfia kérdéskörét ismertető fejezet is. Külön fejezet tárgyalja a közleményírást, a kézirat összeállításának, megszerkesztésének műhelytitkait, amely 38 oldalban részletesen igazítja el az olvasót. Értékes még a már csak egyeseket érintő „könyvírás” című 31 oldalnyi fejezet, ám a könyv foglalkozik a kiadókkal, szerkesztőségekkel, valamint a kutatási módszerekben nélkülözhetetlen biometriával, amelynek mellőzése vagy elnagyolása miatt sokan estek már el a közlés harcmezéjén, vagy kerültek az opponensek keresztútjába, de a szerzői joggal kapcsolatos kérdések ismerete is valamennyi szerzőnek hasznára válhat.

Illő, hogy a recenzor kritikát is felemlítsen. Miután azonban az ismertetett könyvben kevés bizonyított „tudományos tény” szerepel, nem igazán tehetek eleget ennek a kíváncsúnak, hiszen egyrészt a szerző számos kérdést többféleképpen válaszol meg, több lehetőséget említve a megoldást az olvasóra bízva, másrészt nyitott kérdéseket is hagy, vagyis nem törekszik véleményének erőszakolt elfogadtatására. Hogy mely esetben ki milyen tanácsot fogad el, vagy utasít el, az a körülmények, a vérmérséklet és ízlés kérdése, amit tiszteletben kell tartani, ezért nem képezheti vita tárgyát. A szövegben első megközelítésben talán soknak tűnnek az átfedések, ismétlések, ám ezek elkerülhetetlenek. Ismétlés a tudás anyja. Így is sok utalás van más fejezetekre, ha több volna, az bizonyára bosszantaná a folytonos lapozgatásra kényszerülő nyájas olvasót.

A könyv kitűnő papíron, kéthasábos nyomással, ízléses kivitelben jelent meg, amely kivitelezésében min-

denben felveszi a korábban sokat irigyelt nyugati könyvkiadással a versenyt, s amely a Medicina Könyvkiadó igényes munkáját dicséri.

Gaál Csaba munkájához hasonló könyv, ismereteim szerint, még nem jelent meg a magyar könyvpiacra, csupán néhány közlemény vagy szerkesztőségi levél foglalkozott a szakírás témájával, illetve a szerzők a szerkesztőségek egymástól is eltérő, elsősorban formai követelményeit igyekeznek megtartani. Hályogkovács módjára is lehet persze a szakírással szerencsét próbálni. De hogy ne úgy járjanak, mint Mikszáth hályogkovácsa – aki mikor felvilágosították, hogy minő komplikált dologra vállalkozott, nyomban abba is hagyta beavatkozásait –, célszerű a szakírás művészetének és tudományának tanulmányozása és elsajátítása, hogy senkinek se kelljen abbahagyni a hályogműtétként kontár módon kivitelezett ezen írásművészetet. Első megközelítésben a téma sokaknak talán kicsit elvontnak, nélkülözhetőnek tűnhet, ám abban biztos vagyok, hogy ha a szakírással egy kicsit is kokettáló olvasó kézbeveszi a könyvet, annak tartalomjegyzékét átnézi, biztosan kedvet kap a könyv megvásárlásához. Ezt a kedvet szeretném felkelteni azokban is, akik még nem vehették kezükbe a könyvet, amelyet minden, a szakirodalom alkotó művelésével foglalkozó orvosnak, s főleg azoknak, akik még csak a szárnypróbálgatások idejét élik, melegen ajánlok.

Dr. Széll Kálmán

TÁJÉKOZTATÁS A SZERZŐKNEK

A Magyar Belorvosi Archívumban (MBA) elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkák közlése célszerű. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztőségi közlemény megjelentetésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor.

Szívesen adunk helyet a belgyógyászat és határterületei működését elősegítő írásoknak, *módszertani leveleknek*. Várunk időszerű, új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó *kérdéseket és válaszokat*, kritikai írásokat a „*Levél a szerkesztőhöz*” rovat számára, folyóiratunkra vonatkozó észrevételeket, javaslatokat, *társasági híradásokat*, tervezett rendezvények előrejelzését, kongresszusi beszámolókat, kollégiumok határozatainak közlését, *könyvismertetéseket és szakmatörténeti írásokat* (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

Az MBA szerkesztősége magáévá teszi a folyóiratok szerkesztési irányelveiként javasolt nemzetközi egységes követelményrendszert (Br Med J. 1988; 296: 401-405.).

Szerzőség

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

A szerző értesítést kap a szerkesztőségtől 1: a kézirat átvételéről (közlésre érkezés időpontja), 2: a szaklektor(ok) véleményéről, melynek alapján – ha szükséges – átdolgozott, kiegészített közlemény, 3: közlésre törté-
nő elfogadásáról, 4: a kiadó küldi el a hasáblevonatot,

melyben a nyomdai hibák és egyéb legszükségesebb javítások is elvégezhetőek.

Ismételt közlés

Azonos munka szövege, eredeti közleményként, egyidejűleg nem közölhető más magyar folyóiratban. Eredeti közleményt először hazai folyóiratban célszerű megjelentetni, s azután kerüljön sor idegen nyelven történő megjelentetésre.

Orvosi helyesírás

A nem magyar (latin-görög) eredetű szavak írása az MTA Orvosi Szaknyelvi és Helyesírási Bizottsága által kiadott irányelvek szerint történjen. (Magy. Belorv Arch-Híradó. 1988; 2: 9.) A diagnózisok mindenkor a latin nyelv szabályai, az orvosi köznyelvben megszokottan használt ragozott idegen szavak utolsó szótagja pedig a magyar helyesírás szabályai szerint szerepeljen.

További útmutatások találhatóak az Orvosi Helyesírási Szótárban (Akadémiai Kiadó, Budapest, 1992). Egyazon közleményben következetesen kell alkalmazni a magyar vagy a klasszikus írásmódot. A gyógyszerek neve a dolgozat címében csak nemzetközi néven szerepelhet, a szövegben az első alkalmazáskor zárójelben közölhető a gyári név is.

Lektorálás

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevétele vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektoroknak. A lektor személye – ha kívánja – felfedhető a szerzőnek.

Technikai követelmények

A kéziratokat a szokásos A/4-es lapon kérjük kettes sortávolsággal gépelni (1 sorban 60 leütés, egy oldalon 25 sor), két példányban beküldeni. Amennyiben a cikk számítógépes szövegszerkesztővel készült, kérjük a cikk szövegét tartalmazó mágneslemezt is (a szövegszerkesztő program megjelölésével) megküldeni. Kéziratot nem küldünk vissza.

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

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük (a hátlapon) számozva, a szerző nevével jelölve mellékelni. Mikrofotókon célszerű feltüntetni a nagyítás mértékét és a festési mód-

szert. A rajzolt ábrák egyszerű vázlata is elégséges a pontos számadatok közlésével és az ábra szövegbeli elhelyezésének pontos megjelölésével. Az arab sorszámmal jelölt ábra és táblázat szövege, a kulcsszavak, a köszönetnyilvánítás, az irodalomjegyzék külön-külön lapon szerepeljen.

Összefoglalás

Kérjük a kéziratához magyar és angol nyelvű, csak a tényező adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetőségessé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást mellékelni (3. személyt használva) külön lapon. Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve és a dolgozat címe is szerepeljen. Az összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük.

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, a dolgozat címével együtt, valamennyi szerző nevét felsorolva, a következő módon: Green J, Jost TS, Gold ML: Apoptosis and loss of renal tissue. *N Engl J Med* 1994; 331: 13–121.

Könyv, monográfia idézésének módja: pl.: Wilson SE, Williams RA (szerk.): *Vascular Surgery* 2nd ed. Grune Stratton, London, 1986. Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In:” után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. A folyóiratok nevének rövidítése az *Index Medicus* szerint történjen. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés” nem idézhető közleményként.

Az irodalomjegyzéket az első szerző vezetékneve szerint ábécé sorrendben és sorszámozva kérjük, s a szövegben a cikkekre számmal történjen a hivatkozás.

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

Curriculum vitae

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

Etikai elvárások

Humánbiológiai vizsgálatnak minősülő klinikai tanulmányokhoz a regionális szakmai-etikai bizottság jóváhagyására a *Betegek és módszerek* fejezetben kell hivatkozni (Magy. Belorv Arch-Híradó. 1988; 1: 7.).

A kézirat egyik példányán szerepeljen a közlemény megjelenését támogató intézet(ek) vezetőjének aláírása.

BEKÖSZÖNTŐ

Szokatlanoknak tűnik, hogy egy négy megyét magában foglaló belgyógyász decentrum 38. vándorgyűlésén kerül csak sor olyan tájékoztatásra, melynek segítségével az ország valamennyi belgyógyász orvosa az eddigiek-nél részletesebb képet kaphat a Dél-magyarországi Belgyógyász Decentrum működéséről, legalábbis a jelenben.

Igaz ugyan, hogy a Decentrum közel 40 éve alakult meg Orosházán (1969. december 11.), s évente rendszeresen tartott vándorgyűléseket a négy dél-magyarországi megye különböző városaiban, de eddig részletes beszámolók az egyes gyűlésekről országos jelleggel nem jelentek meg. 1975-től a Magyar Belorvosi Archívumban évente rövid tudósítások napvilágot láttak és látnak évenként, ezek azonban általában csak a lebonyolításra, rendezésre, a témák rövid ismertetésére szorítkozhattak terjedelmi korlátok miatt is. 2000-ben ugyancsak a Magyar Belorvosi Archívumban jelent összefoglaló jellegű tájékoztató a Dél-magyarországi Belgyógyász Decentrum első 30 évéről.

A vándorgyűlések során következő témáit mindig a vezetőség jelölte ki. Ezek a belgyógyászat aktuális kérdéseivel foglalkoztak (a diagnosztika, terápia fejlődése, belgyógyászattal határterületi problémák), s ügyeltünk arra, hogy az előadók többsége a Decentrumot alkotó négy megye belgyógyászaiból kerüljön ki az egyetemi klinikák támogatása mellett. Ha szükségesnek látszott, a szakma országosan ismert képviselői is szerepeltek referátumaikkal, emelvén ezekkel rendezvényeink rangját. A megadott témákhoz a területről csatlakozó előadások (általában 40 körüli) biztosítottak fórumot a fiatalabb előadók számára. Összefoglalóik az utóbbi években már rendszeresen eljutottak a meghívottakhoz (a rendezők lehetőségei szerint az írásos program részeként, vagy külön is összegyűjtve), de csak régióink határain belül.

Mostanra sikerült olyan helyzetet teremteni, hogy első alkalommal nyílik mód közreadni a 38. vándorgyűlésünkön elhangzott előadások összefoglalóit, s ezzel szélesebb fórumot biztosítani régióink belgyógyászai számára.

Az eddigi vándorgyűlési helyszínnek sorában Hódmezővásárhely kétszer szerepelt. Első alkalommal 1975-ben a Decentrumot alapítók egyike, Winter Miklós volt a házigazda. Az akkori programban az antibiotikum-

terápia alapelvei és időszerű kérdései (Cserhádi István) mellett két kerekasztal-megbeszélés szerepelt, az elsőt Deli László vezette a szívelégtelenség kezeléséről, a másodikat Szabó Rezső a diétás kezelés korszerű elveiről.

20 év múlva, 1995-ben került sor a második hódmezővásárhelyi rendezvényre, ezt Móczó István irányította. Kerekasztal-konferencia keretében az alkoholizmus kérdéseit vitatták meg Csanády Miklós irányításával. „Az antibiotikumkezelés problémái a 90-es években” címmel Gráber Hedvig referálta a második témát.

A következő, harmadik vásárhelyi rendezvényre már nem kellett hosszú időt várni, csak 12 évet. A most, 2007 áprilisában sorra került rendezvény házigazdája Pálkás Attila főorvos, a helyi Erzsébet Kórház belgyógyászati osztályának vezetője volt. A szegedi II. Belklinikáról (elsősorban kardiológiai profilú) került Hódmezővásárhelyre, a nevelőintézetével továbbra is kitűnő a kapcsolata. Ez is hozzájárulhatott ahhoz, hogy a mostani program összeállításához komoly segítséget kapott onnan, de a másik, az elsősorban gasztroenterológiai profilú I. Belklinikáról is. Segítségére volt a Decentrum vezetősége is, s így alakult ki a kétnapos végleges műsor, melyben az előző decentrumi vándorgyűlésekhez képest több eltérés is észlelhető.

Így például nem különül el most lebonyolításában a két fő téma (kardiológia és gasztroenterológia). A felkért referensek előadásai tematikusan váltakozva szerepeltek az első napi programban (10 összefoglaló referátummal!), ami biztosította az állandó látogatottságot is. A területről tervezett és bejutott 31 előadásból elsősorban a kardiológiai és gasztroenterológiai témájúak csatlakoztak a kiemelt referátumokhoz. A második nap programja is változatos volt, az úgynevezett „varia” előadások között a fő témák mellett hematológiai, endokrinológiai, diabetológiai, nefrológiai és egyéb – érdeklődésre ugyancsak számot tartható – témájú előadások szerepeltek (és 8 nagy referátum). A Magyar Belorvosi Archívum olvasóinak érdeklődését is felkeltheti ez a rövid tájékoztató, és az összefoglalók olvasásával átfogó képet kaphatnak a régió belgyógyászainak érdeklődési köréről, szakmai felkészültségéről.

Dr. Iványi János
Dél-magyarországi Belgyógyász Decentrum elnöke

FELSŐ TÁPCSATORNAI VÉRZÉSEK EGY ÉVTIZED ELTELTÉVEL. AZ IDŐKÖZBEN BEVEZETETT VÉRZÉSCSILLAPÍTÓ ELJÁRÁSOK HASZNA

Gáll E.,⁽¹⁾ Gurzó Z.,⁽¹⁾ Ilyés S.,⁽¹⁾ Ottlakán A.,⁽²⁾ Novák J.⁽¹⁾

Pándy Kálmán Kórház, Endoszkópia, III. Belgyógyászati Osztály,⁽¹⁾ Sebészet,⁽²⁾ Gyula

Bevezetés: A szerzők retrospektív elemzéssel vizsgálták az 1995-ben és 2005-ben ellátott felső tápcsatornai vérzéseket, a vérzésforrások arányának változását korházukban. Vizsgálták, hogy az időközben bevezetett endoszkópos vérzéscsillapító eljárások menyiben csökkentették a sebészeti műtétek számát, a transfúziós mennyiségét és a mortalitást.

Megbeszélés: 1995-ben 134 betegnél (42 nő, 82 ffi.) történt urgens felső tápcsatornai endoszkópos vizsgálat, míg 2005-ben 32%-kal több esetben, 195 betegnél (66 nő, 119 ffi.). Az oesophagus-varixból vérzők aránya tíz év alatt lényegesen nem változott (25/23). A vérző gyomorfekélyek 42%-kal (34/58), a nyombélfekélyek 15%-kal (35/41), a Mallory–Weiss-szindróma 32%-kal (11/16), a vérző gyomoreróziók 53%-kal (15/32), a nyombéleróziók 58%-kal (8/19) fordultak elő gyakrabban. 1995-ben csak eosophagusvarix-szklerotizációt végeztek (24 esetben). Az időközben bevezetett vérzéscsillapító eljárások közül injektáló kezelés 58, HPU koagulálás 34, injektáló + HPU kezelés 33, fémklipp-felhelyezés 5, argonplazma-kezelés 6, urgens varixligatúra-felhelyezés 3 betegnél történt. 1995-ben a betegek 69%-a (94) kapott transfúziót (össz: 292 E, átlag 3,1 E), míg 2005-ben a betegek 60%-a (117), (össz: 358 E, átlag: 3 E). 1995-ben a betegek 16%-nál (22), míg 2005-ben 6,6%-nál (13) vált szükségessé műtét. A vérzésben elhunytak száma lényegesen nem változott (8/9) a vizsgált két évben.

Összefoglalás: Tíz év elteltével a felső tápcsatornai vérzések száma lényegesen emelkedett. A transfúzióra szoruló aránya és a műtéti beavatkozások száma csökkent. A mortalitás lényegesen nem változott.

TARTÓS JOBB KAMRA CSÚCSI INGERLÉS SORÁN KIALAKULÓ ELEKTROMOS DISZ-SZINKRÓNIA PREDIKTORAI

Pap R., Chadaide Sz., Bencsik G., Makai A., Sághy L., Forster T.

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

Bevezetés: Tartós jobb kamra csúcsi (JKCS) ingerlés során a kiszélesedett QRS által tükrözött bal kamrai elektromos disz-szinkronitás a szívelégtelenség kialakulásának előrejelzője.

Betegek és módszerek: Ötven beteg esetében elektrofiziológiai vizsgálatot végeztünk. Többpólusú katétert pozicionáltunk a His-köteg területén His-potenciál regisztrálása, illetve a JKCS-ban kamrai ingerlés céljából. Sinusritmusban meghatároztuk a His-köteg kamrai aktivációs időtartamot (HVI), valamint QRS-szélességet mértünk mind sinusritmusban (natív QRS), mind JKCS ingerlés során (pace-elt QRS). A bal kamrai paraméterek meghatározása M-módú echokardiográfiás vizsgálat segítségével történt.

Eredmények: A BK-i ejekciós frakció (EF), a végszisztolés átmérő, valamint a HVI korrelált mind a natív, mind a pace-elt QRS-szélességgel ($R=-0,64, 0,62, 0,36$, valamint $-0,52, 0,48, 0,28$, $p<0,05$). A statisztikai elemzés során egyedül a natív QRS-szélességet találtuk a pace-elt QRS-szélesség független prediktorának ($R=0,73$, $p<0,001$). Normál BK-funkciójú ($EF>50\%$, $n=34$) betegek esetében egyedül a HVI korrelált a natív QRS-szélességgel, mely viszont a pace-elt QRS-szélességet jelezte előre ($R=0,37$, $p=0,016$). Csökkent BK-funkciójú betegek esetében ($n=16$) mind a BK-i paraméterek, mind a HVI korrelált a natív QRS-szélességgel ($R=0,57, 0,47$ és $0,48$, $p<0,05$). A regressziós analízis során a HVI-t és a natív QRS-szélességet találtuk a pace-elt QRS-szélesség független prediktorának ($R=0,72$ és $0,74$, $p<0,01$).

Következtetés: Vizsgálatunk során a natív QRS-szélesség bizonyult a BK-i elektromos disz-szinkronitást tükröző pace-elt QRS-szélesség legerősebb független prediktorának. A pace-elt QRS-szélesség ugyanakkor a His–Purkinje-rendszer funkciója által meghatározott normál és csökkent BK funkciójú betegek esetében, illetve a BK-i paraméterek által determinált csökkent szisztolés balkamra-funkciójú betegek esetében.

CYP21 GÉN MUTÁCIÓ VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI „LATE-ONSET” KONGENITÁLIS ADRENÁLIS HIPERPLÁZIÁS BETEGEKBEN

Barta Gy.,⁽¹⁾ Gergics P.,⁽²⁾ Tőke J.,⁽²⁾ Patócs A.,⁽²⁾ Vadász J.,⁽¹⁾ Rácz K.⁽²⁾

Hetényi Géza Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Szolnok,⁽¹⁾ Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest⁽²⁾

Bevezetés: Az autoszomális recesszív öröklődésű kongenitális adrenális hiperplázia (CAH) a szteroidhormon-bioszintézis örökletes zavara következtében kialakuló kórkép, melyet az esetek mintegy 90%-ában a szteroid 21-hidroxiláz enzim zavara okoz. A betegség felnőttkorban jelentkező, enyhébb formáját („late-onset” CAH) nőkben hiperandrogén állapot jellemzi (hirsutismus, acne, amenorrhoea/oligomenorrhoea, ritkábban alopecia). Az ismert genetikai háttér ellenére a „late-onset” CAH diagnózisa a klinikai gyakorlatban legtöbbször hormonvizsgálatokon alapul.

Célkitűzés: A szerzők hyperandrogenismusban szenvedő és „late-onset” CAH-ra jellemző hormoneltérésekkel rendelkező nőkben a 21-hidroxiláz enzimet kódoló CYP21 gén mutációinak gyakoriságát és spektrumát kívánták felmérni.

Betegek és módszerek: A Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikán és a szolnoki Hetényi Géza Kórházban klinikai és hormonvizsgálatokkal igazolt „late-onset” CAH-ban szenvedő 112 nőbetegben (átlagéletkor: 32±8 év) a CYP21 gén nyolc leggyakoribb mutációját (intron2 splice, I172N, Q318X, R356W, I761Tins, Cluster E6, V281L, P453S) allélspecifikus polimeráz láncreakcióval vizsgálták, illetve néhány esetben direkt DNS-szekvenálást végeztek.

Eredmények: 38 beteg DNS-mintájának vizsgálata során 25 mintában találtak mutációt. A leggyakoribb genetikai eltérés a V281L mutáció volt (10 betegben heterozigóta, egy betegben homozigóta formában), amelyet a P30L mutáció (5 betegben heterozigóta, 2 betegben homozigóta formában) és az I172N mutáció követett (7 betegben heterozigóta formában). Három betegben heterozigóta intron2 splice és egy betegben heterozigóta Q319X mutációt igazoltak.

Következtetések: A klinikai és hormonális kritériumok alapján „late-onset” CAH-nak diagnosztizált betegek meglepően kis részében mutatható ki homozigóta (3 beteg) vagy két különböző heterozigóta CYP21 gén mutáció (6 beteg), bár a heterozigóta mutációk nagy gyakorisággal fordulnak elő. Feltételezhető, hogy a jelenlegi hormonális kritériumok kevésbé alkalmasak a heterozigóta mutációhordozó állapot és a homozigóta vagy compound heterozigóta CYP21 mutációk következményeként kialakuló „late-onset” CAH elkülönítésére.

A KARDIOVERZIÓT KÖVETŐEN EGY HÉTTTEL MEGHATÁROZOTT NORMÁLIS BAL PITVARI FÜLCSE ÁRAMLÁS ELŐREJELZŐ TÉNYEZŐI PITVARFIBRILLÁLÓ BETEGEKBEN

Császár J.,⁽¹⁾ Nagy E.,⁽¹⁾ Nagy V.,⁽²⁾ Pálinkás A.,⁽¹⁾ Varga A., Forster T.⁽²⁾

Erzsébet Kórház-Rendelőintézet, Belgyógyászati Osztály, Hódmezővásárhely,⁽¹⁾ Szegedi Tudományegyetem, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged⁽²⁾

Bevezetés: A nem valvuláris eredetű pitvarfibrilláció (NVPF) sikeres kardioverzióját (CV) követő bal pitvari fülcse (BPF) kontraktilis funkciózavar régóta ismert jelenség, melynek időbeli lefolyása és meghatározó tényezői még nem kellően feltártak a szakirodalomban.

Cél: A sikeres CV után 1 hét múlva kimutatható normális BPF áramlási sebességminta klinikai és echokardiográfias előjelező tényezőinek meghatározása NVPF betegekénél.

Betegek és módszerek: a vizsgálatba 87 (átlagéletkor: 67,6±9,4 év, 50 férfi) sikeres CV-n átesett és a sinusritmust legalább egy hétig folyamatosan megtartó NVPF-s beteget vontunk be. Valamennyi betegnél a CV-t közvetlenül megelőzően, illetve a sikeres konverziót követő 7. napon transoesophagealis echokardiográfia (TEE) történt, melynek során a BPF telediasztolés kiáramlási csúcsáramlási sebességét (BPFKCSS) pulzatilis Dopplerrel vizsgáltuk. Korábbi tanulmányok eredményei alapján a BPFKCSS normálértékének alsó határát 40 cm/sec-ban határoztuk meg.

Eredmények: a CV-t követően 1 héttel 65 (75%) beteg BPFKCSS-e volt >40 cm/sec. Egyváltozós analízis során a vizsgált klinikai és echokardiográfias paraméterek közül a 15 napnál rövidebb pitvarfibrilláció fennállási idő, a

>30 cm/sec-s pre-CV-s BPFKCSS, a < 45 mm-s bal pitvari paraszternális átmérő, a CV előtti bal pitvari spontán echokontraszt hiánya, a férfi nem és a <66 életkor jelezték előre a BPF normál áramlási sebességét a sikeres CV-t követő 7. napon. Multivariáns logisztikus regressziós analízis során a >30 m/sec pre-CV-s BPFKCSS ($p=0,00138$, χ^2 -négyzet: 10,2, OR = 23,2, CI 95%=3,4–159,0) más klinikai és echokardiográfiás változóktól függetlenül egyedül jelezte előre normál BPF áramlás fennállását a CV után egy héttel. A >30 cm/sec-s pre-CV-s BPFKCSS érzékenysége, fajlagossága, pozitív prediktív értéke, negatív prediktív értéke és általános diagnosztikus pontossága a kardioverziót egy héttel követő normál BPF áramlásra vonatkozóan 73,8% (CI 95% = 63,2–84,5%), 90,9% (CI 95% = 78,9–100%), 96% (CI 95% = 90,6–100%), 54,1% (CI 95% = 38–70,1%) és 78,2% (CI 95% = 69,5–86,8%) voltak.

Következtetés: A TEE-vezérelt kardioverziós stratégia kapcsán mért bal pitvari fülcse áramlási sebességminta más klinikai és echokardiográfiás paramétereiktől függetlenül jelzi előre a bal pitvari fülcse sikeres CV-t egy héttel követő normális áramlási sebességét.

MESTERSÉGES TÁPLÁLÁS GYAKORLATA KÓRHÁZUNKBAN

Kálló Zs., Letoha M., Szlovák Gy.

Semmelweis Kórház Kht., Gasztroenterológia, Kiskunhalas

A táplálkozás létszükséglet, a megfelelő táplálás a beteg ember számára alapvető jog... Az alultápláltság kezelése nem csak szakmai, hanem jogi és etikai kérdés is.

Az alultáplált betegek aránya a kórházi felvételtkor elérheti a 30%-ot is. Az alultápláltsági kockázatot gyakran nem ismerjük fel. A kórházi tartózkodás alatt a tápláltsági állapot tovább romolhat.

Klinikai táplálási terápiával két éve foglalkozunk osztályunkon. Első feladat a tápláltsági állapot felmérése (táplálkozási anamnézis, diagnózis, szemrevételezés, diétás anamnézis, antropometria, laboratóriumi paraméterek). Ezután kerül sor a kalóriaszükséglet meghatározására.

Az enterális táplálás két formáját alkalmazzuk, a per os, ill. a szondatáplálást (jejunalis, PEG).

Összehasonlítjuk a konyhai turmix, ill. a tápszerek tápanyag- és kalóriatartalmát, valamint a parenterális, ill. enterális táplálás előnyeit, hátrányait, alkalmazhatóságát, és nem utolsósorban költséghatásait.

Előadásunkban a táplálási terápia fontosságára szeretnénk felhívni a figyelmet.

KORAI BALKAMRA-FUNKCIÓS ELTÉRÉSEK 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEK BEN

Katona A., Sziklai Gy.

Pándy Kálmán Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, Kardiológia, Gyula

Bevezetés: A világszerte rohamosan terjedő 2-es típusú cukorbetegség morbiditási-mortalitási hatásai nagy jelentőségűek. Növeli a koszorúér-betegség előfordulását és 4–8-szoros rizikót jelent a szívelégtelenség kialakulásában.

Célkitűzés: A szerzők echokardiográfiás paraméterek segítségével mérték fel a körkörös és hosszanti szívműködést jellemző myocardium-funkciót olyan betegekben, akiknek nem volt szívelégtelenségre jellemző tünete vagy panaszja.

Betegek: 19 cukorbeteg (átlagéletkor $60,78 \pm 14,8$ év) adatait életkorban illesztett ugyancsak 19 nem cukorbeteg adataival vetették össze. A cukorbetegség átlagos ismert fennállási időtartama $3,52 \pm 1,09$ év volt.

Módszerek: Rögzítették a betegek panaszait, gyógyszereszedését, fizikális vizsgálattal kizárták a szívelégtelenség fennállását. A rutin echokardiográfiás vizsgálat (szívüregi átmérők, EF-érték, transzmitrális áramlás PD analízise) mellett a longitudinális rostok tevékenységének elemzésére szolgáló mitrális anulus mozgási amplitúdó mérését és a rostok elmozdulási sebességét mutató TDI-módszert alkalmazták.

Eredmények: A két csoport között a szívüreg méretében jelentős eltérés nem volt (a bal pitvar a cukorbetegben tágabb volt: $41,3 \pm 7,4$ vs. $35,9 \pm 4,0$ mm). A szisztolés funkciót jelző ejekciós frakció értékében szignifikáns különbség nem volt ($60,15 \pm 4,99$ vs. $59,15 \pm 4,29$). A hosszanti izomrostok mozgási amplitúdójában ($12,32 \pm 1,04$ vs. $13,41 \pm 1,02$ mm) és sebességében ($10,21 \pm 1,65$ vs. $12,84 \pm 1,77$ cm/sec) azonban szignifikánsan kisebb értékeket találtak a cu-

korbetegeken. Feltételezhető, hogy cukorbetegség esetén már a főleg körkörös rostok munkájára utaló szisztolés funkciózavart megelőzően jelentkezik az elsősorban szubendokardiális hosszanti szívizomrostok tevékenységének beszűkülése.

KORAI GYOMORCARCINOMA ENDOSZKÓPOS MUCOSARESZEKCIÓJA

Czakó L.,⁽¹⁾ Szalóki T.,⁽²⁾ Tiszlavicz L.,⁽³⁾ Németh I.,⁽³⁾ Tóth V.,⁽⁴⁾ Lonovics J.⁽⁴⁾

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged,⁽¹⁾ Jávorszky Ödön Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Vác,⁽²⁾ Szegedi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, Szeged,⁽³⁾ Jávorszky Ödön Kórház, Patológiai Intézet, Vác⁽⁴⁾

Bevezetés: Korai gyomorcarcinoma (EGC) esetén a daganatos sejtburjánzás csak a mucosára és a submucosára korlátozódik. EGC esetén az 5 éves túlélés 96–99%. Az EGC az összes gyomorcarcinoma 60%-át teszi ki Japánban, míg Magyarországon ez 0%. A gyomor szeszilis elváltozásaiból nyert biopsziás minta szövettani vizsgálata korlátozott értékű, és az ennek alapján történő terápiás döntéshozatal ellentmondásos.

Célkitűzéseink: 1. Tisztázzuk az EGC diagnosztizálásának nehézségeit. 2. Felmérjük az endoszkópos mucosareszekció (EMR) hatásosságát. 3. Megítéljük a biopsziás mintavétel pontosságát az EMR-vel felállított korrekt diagnózis megítélésében.

Betegek és módszerek: Vizsgálatunkba 56 beteget vontunk be, akiknél legalább 0,5 cm átmérőjű, epiteliális eredetű szeszilis gyomorpolypot diagnosztizáltunk, s akik nem szenvedtek polyposis szindrómában. Biopsziás mintavételt követően EMR-t végeztünk „inject-and-cut” vagy „cap-fitted” módszerrel. A biopsziás minta és az EMR-reszekátum szövettani vizsgálatának eredményét hasonlítottuk össze.

Eredmények: 6 EGC-t diagnosztizáltunk az 56 reszekátum szövettani vizsgálata alapján. Az előzetes biopsziás mintavétel szövettani vizsgálata a 6-ból csak 2 esetben igazolt EGC-t. A fennmaradó 4 esetben jelentős eltérés mutatkozott a biopsziás minta és a reszekátum szövettani eredménye között. Az EMR végzése során szövődmény (perforáció, sebészi beavatkozást igénylő masszív vérzés) nem jelentkezett. Az EMR 4 esetben bizonyult onkológiai szempontból is sikeresnek. Két esetben a szövettani vizsgálat során daganatsejtek voltak láthatók a reszekációs vonalban, ezért további terápiás beavatkozás (Nd:YAG lézer terápia és Billroth II reszekció) vált szükségessé. Egyik EGC sem recidivált a 70 hónapos (8–128) utánkövetés során.

Következtetések: Választott esetekben az EMR hatékony és biztonságos terápiás beavatkozás. A biopsziás mintavétel nem teljesen reprezentálja az elváltozást, ami hibás diagnózishoz vezethet. A szeszilis gyomorlériók a biztos diagnózis felállítása céljából EMR-rel teljes egészében eltávolítandók. A beavatkozás az esetek többségében egyben kuratív megoldás is.

HATÉKONY KOLESZTERINCSÖKKENTÉS, AVAGY AZ ATHEROSCLEROSIS PROGRESSZIÓJÁNAK GÁTLÁSA: EZETIMIB ÉS SZTATIN KOMBINÁCIÓVAL SZERZETT SAJÁT TAPASZTALATOK

Szepesvári S.,⁽¹⁾ Cserni A.,⁽¹⁾ Nádaskay M.,⁽¹⁾ Jeszenszky V.,⁽²⁾ Balogh E.⁽¹⁾

Semmelweis Kórház Kht., Non-invazív Mátix II. Belgyógyászat-Kardiológia,⁽¹⁾ Mozgásszervi Rehabilitációs Osztály,⁽²⁾ Kiskunhalas

Bevezetés: A magas LDL-koleszterin (LDL-C) az atherosclerosis folyamatában jelentős szerepet tölt be. A monoterápiában alkalmazott sztatinkezelés mellett a betegek jelentős része nem éri el a célértéket még a sztatincéldózisok esetén sem.

Célkitűzés: A kombinációs koleszterincsökkentő kezelés célja, hogy elérjük a célértékeket a nagy kockázatú betegeknél, az esetlegesen jelentkező nemkívánatos mellékhatások minimalizálása mellett.

Betegek és módszer: Retrospektív, random vizsgálatunkban 2005. 09-től 2006. 07-ig sztatinkezelés mellé 10 mg ezetimibet kapott betegek dokumentumait tekintettük át. 81 beteg (életkor: 32–85 év) lipidparamétereinek válto-

zását elemeztük. Esetükben megvizsgáltuk a megfelelő kontroll esetén az össz-, az LDL- és HDL-koleszterin-, ill. a trigliceridszintek és a Tkol/HDL változását, valamint a biztonsági paraméterek értékeit is. Kizárásra került 25 beteg a megfelelő kontroll hiánya, esetleges Ezetrol-monoterápia, nyilvánvaló non-compliance miatt. 56 beteg adatait dolgoztuk fel.

Eredmények: A sztatinterápiával elért lipidértékekhez képest további átlagos $-31,4\%$ -os Tkol, $-44,1\%$ -os LDL-kol, $-22,3\%$ -os TG és $-24,0\%$ -os T_k/HDL csökkenést tapasztaltunk. A sztatín és ezetimib kombinációt a betegek kivétel nélkül jól tolerálták. 50%-os LDL-csökkenés a nagy kockázatú csoportnál 15 (35%) beteg esetében, az igen nagy rizikójú csoportban 6 (46%) betegben volt. Az összes beteg közül 21 (37%) érte el az 50%-os LDL-csökkenést.

Következtetések: A CHD szempontjából nagy kockázatú betegek általunk vizsgált csoportjában a sztatinterápiához adott ezetimibkezelés hatékonyan javította a lipidértékeket, és az igen nagy kockázatú betegeink felében az atherosclerosis progressziója megállítható volt.

ORÁLIS ANTIDIABETIKUMHOZ LEFEKVÉSKOR ADOTT GLARGIN-INZULINNAL SZERZETT TAPASZTALATOK 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEKBEN

Taybani Z., Tárnok E., Spróber Z., Harangozó A., Péter J., Gyimesi A.

Réthy Pál Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, Diabetológia-Endokrinológia, Békéscsaba

2-es típusú diabetesben az orális antidiabetikum (OAD) elégtelensége esetén nem egységes a szakmai megítélése annak, előnyösebb-e a kezelést inzulinnal kiegészíteni, vagy inkább teljes inzulinkezelésre kell áttérni. Az OAD + lefekvéskor NPH-inzulin kombináció hatékonysága mérsékelt és átmeneti, újabban a hosszú hatású bázisinzulinanalóg (glargin) jelent új kombinációs lehetőséget.

A szerzők 2006-ban 16, orális antidiabetikum (OAD) mellett már rossz kontrollú 2-es típusú cukorbeteg kezelését egészítették ki lefekvéskor glargin-inzulinnal, amelynek dózisait a kezdő 10 E-ről az éhomi célértékre ($< 6,0$ mmol/l) fokozatosan feltitrálták. Kontrollként 16 hasonló életkorú, betegségtartamú, de inzulinkezelést még nem vállaló beteg, 16 OAD mellett lefekvéskor NPH-inzulint alkalmazó, és 15 reggeli és vacsora előtt analóg inzulinkeveréket használó beteg szolgált (7 beteg NovoMix30/70, 7 beteg Humalog Mix25). A négy kezelési csoport kiindulási glikémiás paramétereiben, testtömegében nem volt szignifikáns különbség.

Az átlag $58,64 \pm 12,3$ hetes (38–72) követés 1 éves kezelési adatait a táblázat mutatja.

	Éhomi vércukor (mmol/l)	Vacsora előtti vércukor (mmol/l)	Vércukorátlag (mmol/l)	HbA _{1c} (%)	BMI (kg/m ²)	Hypoglykaemia /hét
OAD	$8,9 \pm 0,70$	$7,9 \pm 1,04$	$9,4 \pm 0,64$	$7,8 \pm 0,38$	$28,6 \pm 1,19$	0
OAD+NPH	$7,0 \pm 0,42$	$8,0 \pm 0,92$	$8,01 \pm 0,67$	$7,1 \pm 0,78$	$28,7 \pm 1,43$	$2,75 \pm 0,65$
OAD+GLARGIN	$5,6 \pm 0,74$	$7,0 \pm 0,89$	$7,77 \pm 1,15$	$6,6 \pm 0,78$	$27,0 \pm 0,94$	$1,34 \pm 0,65$
2× premix analóg	$7,1 \pm 0,98$	$6,9 \pm 0,49$	$7,71 \pm 0,64$	$6,7 \pm 0,81$	$29,7 \pm 1,57$	$5,21 \pm 0,65$

Valamennyi inzulinkezelési csoportban bekövetkezett HbA_{1c}-javulás (OAD+NPH: $-0,8 \pm 0,27$, OAD+glargin: $-1,4 \pm 0,56$, 2× premix: $-1,4 \pm 1,96$). Az éhomi vércukorszint glargin adása mellett volt a legalacsonyabb. Szignifikánsan gyakoribb volt a tünetet okozó hypoglykaemia, és nagyobb volt a testsúly növekedése a teljes inzulinkezelés (2× premix) mellett. Megfigyeléseik alapján megállapítják, hogy OAD-elégtelenség esetén a kezelés kiegészítése hosszú hatású bázis analóg inzulinnal (glargin) eredményes és hosszú távon is hatékony. További következtetésük, hogy az időben (HbA_{1c} $\leq 8,0\%$) bevezetett premix analóg alternatív lehetőség.

PERITONEÁLIS DIALÍZIS GYULÁN – ÚJ TERÁPIÁS MÓDSZEREK

Molnár Sz.,⁽¹⁾ Hankó Á.,⁽²⁾ Barta Z.,⁽²⁾

Pándy Kálmán Kórház, I. Belgyógyászati Osztály,⁽¹⁾ B. Braun Avitum Zrt. 15. Sz. Dialízisközpont,⁽²⁾ Gyula

A B. Braun Avitum (korábban EuroCare) hálózat 15. sz. dialízisközpontja 2002 decemberében nyílt meg Gyulán. Peritoneális dialízissel (PD) a kezdetektől foglalkozunk. Az első betegünknek 2003 márciusában lett beépítve a Tenckhoff-katétere. Azóta 32 beteget állítottunk be a PD különböző formáira, leginkább CAPD-re (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis). Jelenleg 19 beteget kezelünk. A kezelés leggyakoribb szövődménye a peritonitis, mely súlyosabb, recidiváló formái a katéter elvesztéséhez vezettek. Öröndetes azonban a transzplantált betegek magas aránya, mely jobb általános és intellektuális állapotuknak köszönhető.

Az utóbbi években újabb terápiás lehetőségek váltak elérhetővé. Három beteget kezeltük eddig automata peritoneális dialízissel (Home Choice, Home Choice Pro), és megjelentek az újabb, a glukózt kiváltó oldatok is Magyarországon (icodextrin, aminosavak). A szerzők munkájukban e módszerek ismertetésére helyezik a hangsúlyt.

DEKOMPENZÁLT SZÍVBETEGEK ÁTMENETI VESEPÓTLÓ KEZELÉSE

Lehoczky L.,⁽¹⁾ Varga E.,⁽²⁾ Kerekes Cs.,⁽¹⁾ Baltás I.⁽¹⁾

Városi Önkormányzat Kórház-Rendelőintézet, Non-invazív Mátrix Osztály,⁽¹⁾ Gambro Dialízisközpont,⁽²⁾ Kalocsa

Heveny szívelégtelenség alatt a kóros szívfunkciók következtében kialakuló jellegzetes tünetcsoportot értjük. A nemzetközi irodalomban a heveny szívelégtelenségben dializált betegek mortalitását 60–70%-ra teszik. A szerzők 2005-ben és 2006-ban 24 esetben alkalmazták a vesepótló kezelést heveny szívelégtelenségben. Adataik szerint a mortalitás 41,6% volt. Részletezik a 24 beteg adataiból levonható tanulságokat, a heveny szívelégtelenséget kiváltó precipitáló tényezők sokféleségét, a dialíziskezelés hatékonyságát a belgyógyászati osztályon előforduló esetekben. A heveny szívelégtelenségben szenvedő betegek vesepótló kezelése során jó együttműködés alakult ki a Gambro Dialízisközpont és kórház belgyógyászati osztálya között.

A FELNŐTTKORI COELIAKIÁS BETEGEK SZÁMÁNAK VÁLTOZÁSA 1998–2006 KÖZÖTT

Tiszai A.,⁽¹⁾ Thurzó B.,⁽¹⁾ F. Kiss Zs.,⁽²⁾ Lonovics J.⁽¹⁾

SZTE, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ MJVÖK Rendelőintézet,⁽²⁾ Szeged

Bevezetés: A felnőttkori coeliakia, vagy más néven gluténszenzitív enteropathia, nem trópusi sprue viszonylag ritka betegség. A típusos eseteket kivéve sok esetben nem észlelünk kifejezett gasztrointesztinális tüneteket, és így gyakran a diagnózis felállításáig több év is eltelhet.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy felmérjük az utóbbi 9 évben klinikánkon felfedezett coeliakiás betegeink számát, az előforduló klinikai tüneteket, laboratóriumi eltéréseket, és hogy a diagnózis felállításában mennyiben segítenek az új diagnosztikus módszerek.

Betegek és módszerek: A retrospektív vizsgálat során azon betegeink adatait elemeztük, akiknél a mély duodenum-biopszia szövettani feldolgozása során a vékonybél-nyálkahártya atrophija igazolódott. A hisztológiai kiértékelés a Marsh-féle klasszifikáció szerint történt.

Eredmények: Az újonnan felfedezett eseteink az elmúlt 9 évben (1998–2006) 171 beteg (nő: 131, férfi: 40) volt. Az utóbbi 4 évben fedeztük fel coeliakiás betegeink 62%-át (105/171 beteg, 2003–2006 között), míg az előző 5 évben csak 38%-át igazoltuk (66/171 beteg 1998–2002 év között). A betegség tünetei átlagosan 26 hónappal a diagnó-

zis felállítása előtt kezdődtek. 142 esetben (83%) a fő tünetek a hasmenés, hasi fájdalom volt, de közel a betegek 1/5-ében (29/171 beteg, 17%) csak enyhe diszpepsiás panaszokat és tüneteket észleltünk. Volt olyan betegünk is, akinek hasi panasza nem volt. A legjellemzőbb laboratóriumi eltérés a vashiány volt, a betegek 71%-ában (121/171 beteg) igazoltunk vashiány állapotot, illetve vashiányos anaémiát. Míg az 1998–2002 közötti években a diagnosztikai lépésekhez a különböző terheléses vizsgálatok is hozzátartoztak, mint a cukorterhelés, xilóz-próba, vasterhelés, laktósterhelés, az utóbbi 4 évben a bevezetett szérumszöveti transzglutamináz (TTG) antitest, antiendomysium antitest (EMA) és anti gliadin antitest (AGA) a diagnózis felállítását meggyorsítja.

Következtetés: Eredményeink azt mutatják, hogy az elmúlt években a coeliakiás betegek száma jelentősen növekedett. Ez annak köszönhető, hogy gyakrabban gondolunk a betegségre és modern diagnosztikai vizsgálati módszerek, mint a TTG, AGA, EMA állnak rendelkezésünkre a betegség szűrésére. Emellett a coeliakia diagnózisának felállításához változatlanul nélkülözhetetlen a vékonybél szövettani vizsgálata.

AKUT MIOKARDIÁLIS INFARCTUS INDUKÁLTA TRANZIENS PSZICHÓZIS ELŐFORDULÁSA A CORONARIA-ŐRZŐBEN

Szemerédi L., Patyi K., Nyúzó B.

Városi Kórház, Belgyógyászati Osztály, Kiskunfélegyháza

Az intenzív osztályok betegei között gyakoriak a lelki zavarok, az átlagéletkor emelkedésével az „Intensive Care Unit pszichózisok” előfordulási aránya egyes adatok alapján a 12,5–38%-ot is elérhetik. Az erre hajlamosító tényezők kellő ismeretével, a környezeti tényezők megfelelő adaptációjával, az alapbetegség és a bevezető tünetek hatékony kezelésével csökkenteni lehet a számukat. A coronaria-őrzők betegeinek jellemzői eltérnek az általános intenzív osztályokétól, a betegség indukálta súlyos tünetekkel járó lelki zavarok is ritkábbak.

Előadásunkban az utóbbi 25 év infarktuszos betegeinek adatait áttekintve a kezelést igénylő szorongást 50, a depressziót 31%-ban lehetett kimutatni és két olyan ritka férfi beteget találtunk, akiknél az akut fázisban, rövid bevezető szakasz után súlyos pszichózis (kognitív zavar, agresszivitás, térben és időben zavartság, audiovizuális hallucinációk, környezeti veszélyeztetettség) alakult ki. A szívinfarctus indukálta akut pszichózis kórtörténetét, lefolyását és követését mutatjuk be az irodalmi adatok áttekintésével.

JÓ SZISZTOLÉS BALKAMRA-FUNKCIÓJÚ, TÚLSÚLYOS ÉS ELHÍZOTT BETEGEK TERHELHETŐSÉGÉNEK VÁLTOZÁSA KARDIOLÓGIAI REHABILITÁCIÓ SORÁN

Szabó E., Nyúzó B.

Városi Kórház, Belgyógyászati Osztály, Kiskunfélegyháza

Célkitűzés: A 2. fázisú ambuláns kardiovaszkuláris rehabilitációban (KVR) részt vevő túlsúlyos, ill. elhízott betegek terhelhetőségének vizsgálata a 12 hetes kurzus elején és végén. Ha van változás, mivel magyarázható? Igaz-e, hogy a túlsúlyosak és elhízottak problémás csoportot jelentenek a rehabilitációs mozgásterápiában?

Módszerek és eredmények. Betegek: 93 beteg (AMI, CABG, PCI), férfi: 70, kor: 58,2±10 év, BMI: 26,4±4 (<25: 26/28%, 25–30: 48/52%, ≥30: 19/20%). Izotóp EF a program kezdetén (EF1) és végén (EF2). EF1: 59,3±12%, EF2: 52,1±8%. Rizikófaktorok: HT: 68/73%, DM: 28/30%, HK: 54/58%. KET a program kezdetén (T1) és végén (T2). T1: 131,8±38 Watt, T2: 144,8±40 Watt, a változás szignifikáns: p=0,03. A terhelhetőség változását (TV) 3 BMI (<25, 25–30, ≥30) csoportban analizáltuk. ATV (W) és BMI: első csoportban 0,3 – 0,7 ns, a másodikban 1,8 – 1,4, a harmadikban 1,3 – 2,6, az utóbbi változások statisztikailag szignifikánsak.

Következtetések: A 2. fázisú KVR-ra 70%-ban túlsúlyos és elhízott betegek kerültek jó EF-fel, akiknél szignifikánsan nőtt a terhelhetőség, mely a kondíció növekedéséből és a testsúly csökkenéséből adódott. További vizsgálatok tisztázhatják, hogy hosszú távon az ismételt súlynövekedés esetén a 2. fázis pozitív hatása fenntartható-e?

HAEMOSUCCUS PANCREATICUS, A FELSŐ TÁPCSATORNAI VÉRZÉS RITKA MEGJELENÉSI FORMÁJA

Vass A.,⁽¹⁾ B. Tóth L.,⁽¹⁾ Czakó L.,⁽²⁾ Morvay Z.,⁽³⁾ Nagy E.,⁽³⁾ Rosztóczy A.,⁽²⁾ Palkó A.,⁽³⁾ Forster T.⁽¹⁾

Szegedi Tudományegyetem, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ,⁽¹⁾ I. Belgyógyászati Klinika,⁽²⁾ Radiológiai Klinika,⁽³⁾ Szeged

A szerzők egy 46 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinél akut gasztrointesztinális vérzés háttérében arteria lienalis álaneurysmából származó vérzést diagnosztizáltak. Az aktív felső tápcsatornai vérzés miatt észlelt betegben a sürgősségi gasztroszkópia során vérzésforrást azonosítani nem sikerült. Hasi ultrahangvizsgálattal a korábbi krónikus kalcifikáló pancreatitis talaján egy 8–9 cm-es pseudocystát írtak le. A perzisztáló vérvesztés miatt elvégzett kontroll gasztroszkópos vizsgálat eredménye az első vizsgálatéval megegyezett, egyértelmű vérzésforrást ennek során sem tudtak azonosítani. Az ép duodenumban mindkét alkalommal jelen levő friss vér miatt felvetették a pseudocystából származó vérzés lehetőségét. Hasi Doppler-UH-vizsgálattal az arteria lienalison egy 2 cm-es turbulens áramlást mutató álaneurysma jelenlétét bizonyították, mely a pseudocystában helyezkedett el. A folyamatos vérzés miatt sürgősségi DSA-vizsgálatot végeztek, mely igazolta az álaneurysma és a pseudocysta közötti kommunikációt, majd elvégezték az álaneurysma embolizációját, ami a vérzés megszűnését eredményezte.

Az esetismertetés fel kívánja hívni a figyelmet a felső gasztrointesztinális vérzés egy ritka formájára, és ennek akut intervencionális megoldására.

EOSINOPHILIÁVAL JÁRÓ KÓRKÉPEK, HYPEREOSINOPHIL SZINDRÓMA (HES)

Marton I., Szőke A., Modok Sz., Piukovics K., Varga Gy., Borbényi Z.

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

A szerzők bemutatják az eosinophil sejtek élettani szerepét, tulajdonságait, az eosinophiliák okait és jelenlegi osztályozását, valamint a differenciálás lehetőségeit, különös tekintettel a molekuláris genetikai eltérések megismeréséből adódó új terápiás vonatkozásokra.

Eosinophilia esetén az abszolút eosinophilszám meghaladja a $0,6 \times G/l$ értéket. Az emelkedett eosinophil sejtszám háttérében számos kórkép állhat. Ezek többsége reaktív elváltozás, nem klonális betegség (allergiás állapotok, fertőzések, légzőszervi, kötőszöveti betegségek), de az eosinophiliával járó betegségek 1%-át klonális betegségek teszik ki. A klonális, eosinophiliával járó kórképek egy részében az eosinophil sejtszaporulat csak kísérő jelenség (pl. krónikus myeloid leukaemia) más esetekben az eosinophil sejtek is a kóros klón részét képezik (pl. krónikus eosinophil leukaemia). Az elkülönítéshez elengedhetetlen a vérvérvizsgálat, citogenetika és a csontvelő vizsgálata. Az eosinophiliával járó állapotok harmadik nagy csoportja a hyper eosinophil szindróma (HES), mely a fenti két csoport egyikéhez sem sorolható, ritka hematológiai betegség. A HES diagnózisa akkor állítható fel, ha az abszolút eosinophil sejtszám $>1,5 \times G/l$ és fennáll legalább 6 hónapig, kizárhatók más, eosinophiliával járó kórképek, és a szervi érintettség ugyancsak. Az eosinophil sejtek folyamatos aktivációja és degranulációja következtében a szervkárosodás progresszív, aminek kialakulásában a Th2 sejtek aktivációja, citokintermelése, az eosinophil sejtek granulumaiból kiszabaduló endothelkárosító és direkt neurotoxikus fehérjék, valamint genetikai eltérésekből létrejött fúziós gén terméke játszhat szerepet. Azon betegeknek, akiknél a del(4)(q12q12) következtében létrejövő FIP1L1-PDGFR α fúziós gén kimutatható, nagy valószínűséggel jól fognak reagálni a más indikációban már bizonyítottan hatásos tirozinkináz-inhibitor molekulára, az imatinib mezilátra.

A kezelés megválasztásában nagy segítséget jelent a betegség molekuláris háttérének megismerése és kimutatása, hiszen a pozitív esetekben hatásos lehet az imatinib mezilát, és lényegesen javítja a korábban csekély eredménnyel kezelhető betegség prognózisát. A nemzetközi irodalomban fellelhető adatok alapján a szerzők összefoglalják a betegségcsoport kezelésének javallatát, a ma ajánlott eljárásokat.

BEFOLYÁSOLJA-E AZ APO-E POLIMORFIZMUSA AZ EZETIMIB HATÁSÁT?

Dani Gy., Márk L., Erdei F., Katona A.

Pándy Kálmán Kórház, II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula

Bevezetés: Az apolipoprotein-E genetikai polimorfizmusa befolyásolja az ateroszklerotikus folyamatokat. Három apo-E allél ismert, az E2, E3 és E4, melyek közül az E3-as a vad típus. Az E4 alléll rendelkezőkben magasabb a szérum koleszterinszintje és nagyobb mértékű az intesztinális koleszterinfelszívódás. Az ezetimib szelektív koleszterinfelszívódást gátló gyógyszer. Munkánkban azt vizsgáltuk, vajon különbözik-e az ezetimib koleszterincsökkentő hatása a különböző apolipoprotein-E fenotípusú egyéneknél.

Módszerek: 14 E3/E4 vagy E4/E4 allélú és 14 E3/E3 genotípusú beteget kezeltünk hat héten át 10 mg ezetimibbel. A betegek átlagéletkora $62 \pm 9,7$ év volt a 3-as allélú és $64,4 \pm 13,3$ a 4-es allélú csoportban. Meghatároztuk a kiinduláskor, illetve a kezelést követően a lipidparamétereket.

Eredmények: A kiindulási koleszterinértékek a vad típusban $5,03 \pm 0,84$ mmol/l, a 4-es allélt hordozókban $5,12 \pm 1,62$ mmol/l volt. A vad típusban az összkoleszterinszint az ezetimibkezelést követően 13,7%-kal, az LDL-koleszterin 22,9%-kal, a triglicerid 9,2%-kal csökkent, a HDL-koleszterin-szint 8%-os emelkedést mutatott. A 4-es alléll rendelkező betegek között az összkoleszterinszint csökkenése 12,1% volt, az LDL-koleszterin 19,6%-kal, a trigliceridszint 9,1%-kal mérséklődött, miközben a HDL-koleszterin 8,9%-kal nőtt. Nem találtunk szignifikáns eltérést a lipidparaméterekben az ezetimibkezelés hatására az E3/E3, illetve az E4/E4 és E4/E3 genotípusú csoportokban.

Következtetések: az ezetimib hatását nem befolyásolja az apolipoprotein E polimorfizmusa.

SÜRGŐSSÉGI ENDOSZKÓPOS TEVÉKENYSÉGÜNK AZ ELMÚLT 5 ÉVBEN

Fricz P.,⁽¹⁾ Halasy K.,⁽²⁾ Baltás I.,⁽³⁾ Kerekes Cs.⁽³⁾

Városi Önkormányzat Kórház-Rendelőintézet, Gasztroenterológia,⁽¹⁾ Invazív Mátrix Osztály,⁽²⁾ Non-Invazív Mátrix Osztály,⁽³⁾ Kalocsa

Bevezetés: A nem-szteroid gyulladáscsökkentők elterjedése, az egyre több betegben alkalmazott antikoaguláns és thrombocytáaggregáció-gátló szerek növelik a gasztrointesztinális vérzéses szövődmények kockázatát.

Célkitűzés: Az elmúlt 5 év sürgősségi endoszkópos tevékenységének áttekintése, különös figyelemmel a vérző betegekre.

Betegek, módszer: Tanulmányunkban retrospektív módon elemeztük a Kalocsai Kórház Gasztroenterológiai Ambulanciája elmúlt 5 évének sürgősségi betegforgalmi adatait. Az adatokat éves és havi bontásban, életkor és nemek, valamint beavatkozási formák szerinti csoportosításban értékeltük, az esetleges tendencijellegre, szezonálisra utaló jeleket keresve. Külön elemeztük az urgens vizsgálatra került vérző betegek adatait, az esetleges NSAID-, illetve antikoaguláns, thrombocytáaggregáció-gátló terápiában részesülők arányát, az újrávérzés gyakoriságát, a műtét szükségességét és a vérző betegek mortalitását.

Eredmények:

1. Urgens endoszkópos vizsgálatok száma 2002-től 2005-ig folyamatosan emelkedett, az utolsó vizsgált évben (2006) csökkent.
2. A súlyosabb (endoszkópos vérzéscsillapítást igénylő) vérzésformák aránya folyamatosan emelkedett.
3. Az urgens kolonoszkópiák száma évről évre nőtt.
4. A vizsgált 5 éves periódusban a vérző betegek száma szezonális jelleggel is emelkedett.
5. Az urgens vizsgálatra került betegek jelentős hányada használt NSAID-készítményt, illetve antikoaguláns vagy thrombocytáaggregáció-gátló terápiában részesült.

Következtetések:

1. Adataink alapján az urgens endoszkópos vizsgálatot igénylő betegek számának növekedésével kell számolni.
2. A vérzéses szövődmények közül a súlyosabb (aktív endoszkópos vérzéscsillapítást igénylő) formák előtérbe kerülése várható.

A FAMILIÁRIS ÉS NEM FAMILIÁRIS DILATATÍV CARDIOMYOPATHIA LEFOLYÁSA

Tarr A., Hógye M., Csanády M.

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

Bevezetés: A dilatatív cardiomyopathiás (DCM-s) betegek kórlefolyása általában csak a diagnózis felállításától követhető, a diagnózis előtti „rejtett” periódusban a szív nagyság alakulásának megítélésére csupán az ernyőképfelvételek alapján nyílik mód a cardiothoracicus index (CTR) segítségével.

Célkitűzés: Az utóbbi 11 évben diagnosztizált és kezelt DCM-s betegek adatait vizsgáltuk. A betegek korát és echokardiográfiás paramétereit elemeztük a diagnózis felállításakor, továbbá megfigyeltük a cardiomegalia megjelenése és a diagnózis között eltelt időt, a betegség lefolyásának idejét és a halálozást.

Betegek, módszerek: Echokardiográfiával diagnosztizált, 90 DCM-es betegünk kapcsán vizsgáltuk a familiáris (n=18) és nem familiáris DCM (n=72) közötti klinikai különbségeket – elsősorban a cardiomegalia kialakulását – a CTR alapján.

Eredmények: A cardiomegalia megjelenésekor (CTR>0,45) a familiáris DCM-es betegek 34,9±15,1, a nem familiáris DCM-es betegek 35,3±12,6 évesek. A diagnózis felállításakor a familiáris DCM-ben 43,4±15,6 év, a nem familiárisban 47,6±11,1 év volt az átlagéletkor. A cardiomegalia megjelenése és a diagnózis felállítása között eltelt idő átlagosan a familiáris esetekben 10,9±8,5, a nem familiáris esetekben 12,4±9,8 év. A diagnózis felállításától a betegek követési ideje átlagosan 5±2,7 év.

Következtetések: Megállapítható, hogy a dilatatív típusú myocardium betegségek közül a familiáris forma legalább olyan rosszindulatú, mint a sporadikus, fiatalabb életkorban jelentkezik és a progressiója is gyorsabb a nem familiáris formákhoz képest.

MIT TEHET A GASZTROENTEROLÓGUS? KÉRDÉSEK AZ OKKULT GASZTROINTESZTINÁLIS VÉRZÉSEK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN ÉS KEZELÉSÉBEN – ESETISMERTETÉS

Szabó M.,⁽¹⁾ Csefkó K.,⁽¹⁾ Tasnádi T.,⁽²⁾ Kardos K.,⁽²⁾ Borbola Gy.,⁽²⁾ Horváth I.,⁽³⁾ Titz A.,⁽³⁾ Varga M.⁽¹⁾

Réthy Pál Kórház, III. Belgyógyászat-Gasztroenterológia,⁽¹⁾ Radiológia,⁽²⁾ Patológia,⁽³⁾ Békéscsaba

80 éves férfi beteg kórelőzményéből diabetes mellitus (2-es típusú), hypertonia, ISZB emelhető ki. Első alkalommal 2000-ben került látóterünkbe gasztrointesztinális vérzés diagnózissal. Ekkor gasztroenterológiai kivizsgálása során vérzésforrást identifikálni nem lehetett, továbbiakban 4 éven keresztül panaszmentes volt. 2004. február és 2005. március között összesen 10 alkalommal történt kórházi kezelés. A beteg összesen 111 napot töltött kórházban, gasztrointesztinális vérzés diagnózissal. Négy alkalommal végeztünk totál kolonoszkópiát, melyek során kóros eltérés nem volt igazolható. A gasztroszkópiák során 5 alkalommal ventrikuláris eróziókat, 1 alkalommal ulcus duplex ventriculit, 1 alkalommal suffusiót találtunk a gyomorban. Egy alkalommal a gasztroszkópia negatív eredményt mutatott, egy alkalommal felvetődött gyomorfalli folyamat lehetősége, azonban a gyomor hidro-CT vizsgálat negatív eredményt mutatott. A hospitalizációk során összesen 9800 ml vörösvértest-koncentrátum transzfúzióban részesült.

2005. április közepén ismételt gasztrointesztinális vérzés diagnózissal érkezett osztályunk ambulanciájára. Urgens 99mTc izotópos vizsgálat során a hasüreg bal oldalán írtak le aktivitásfokozódást, pontos vérzésforrást meghatározni ekkor sem sikerült. Ismételt gasztroszkópia és kolonoszkópia történt negatív eredménnyel. 2005. májusban erős epigasztriális fájdalom miatt felvételre került osztályunkra. Ekkor sem véres, sem fekete székletürítést nem tapasztalt, haematemesis nem volt észlelhető. Gasztroszkópiát végeztünk, mely során felvetődött angiodysplasia ventriculi lehetősége is. Hasi CT-vizsgálat során érdemi eltérés nem igazolódott. Tekintettel az utóbbi hónapokban gyakran előforduló okkult gasztrointesztinális vérzésekre, kapszulás endoszkópiás vizsgálatát terveztük. A megelőzően elvégzett mezenterialis angiográfiára érdemi kórosat nem igazolt. Kapszulás endoszkópia történt Esztergomban, mely az ileocecalis területen GITS, polypoid jellegű térfoglalás lehetőségét vette fel. Emiatt 3 mm-es vékony rétegű, ileocecalis CT-vizsgálat történt, ami körülírt térszűkítésre utaló jelet nem írt le. Az eredmény bemutatását

követően egy héttel ismételt haematemesis miatt vettük fel osztályunkra, sokkos állapotban. Az urgens gasztroszkópia során láthatóvá vált a korábban leírt két angiodysplasia a gyomorban, melynek felszínén friss vérkenődés volt észlelhető, ezeket hígított tonogénnel körbeinjektáltuk. A gasztroszkópiát követően a beteg állapota rohamosan progrediált, majd exitus letalis következett be. A kórboncolása során a korábban felvetődött GITS tumor lehetőségét elvetették, az általunk leírt angiodysplasiának imponáló képletekből szövettani mintavétel történt.

Következtetés: A vérzés valóban ezekből a góccokból történt minden alkalommal? Az eset kapcsán felmerül az a kérdés is, mi a helyes diagnosztikus elv az ehhez hasonló esetekben? Valóban kellő információt nyújtanak-e a költséges és nehezen hozzáférhető vizsgálatok?

APNOGRÁF – ÚJ DIAGNOSZTIKAI MÓDSZER AZ ALVÁSI APNOE SZŰRÉSÉRE

Kiss A., Nagy A.

Megyei Kórház, Hypertonia Ambulancia (I. Belgyógyászat-Kardiológia), Kecskemét

Bevezetés, célkitűzés: Obstruktív alvási apnoe szindróma (obstructive sleep apnea syndrome – OSAS) fokozza a szívinfarktus, a stroke kockázatát, gyakran terápiarezisztens hypertonia hátterében is igazolható. A kórkép diagnosztikai aranystandardját jelentő alváslaboratóriumi vizsgálat kevés, ám jól felszerelt alvási diagnosztikai centrumokban történik, így nagy jelentősége van a betegek aktív előszűrésének.

Betegek, módszer: Új vizsgálómódszer a Meditech Kft. pulzoximetriával kibővített, HRV-analízisre képes, ambuláns vérnyomás-monitorozásra és 3 csatornás Holter-EKG rögzítésére alkalmas card(X)plore apnográf készüléke. A jelen vizsgálatba 41, a Hypertonia Ambulancián megjelenő beteg került be, akiknél alkati adottságok, auto-, illetve heteroanamnesztikus adatok alapján felmerült az alvási apnoe szindróma gyanúja.

Eredmények: A 32 férfi (F) és 9 nő (N) beteg átlagéletkora (F) 51,1 (35–63), illetve (N) 52,2 (49–59) év volt. Négy ismert alvási apnoe beteg vizsgálatán (2 F, 2 N) túl 8 hozott OSAS-ra negatív eredményt (5 F, 3 N), melyek közül 4 esetben (3 F, 1 N) fül-orr-gégészeti ok igazolódott a horkolós panasz hátterében. Öt férfi betegnél csak enyhe eltéréseket észelve polyszomnografiát (PSG) nem kezdeményeztünk. Négy esetben (3 F, 1 N) nem volt értékelhető eredmény. 20 betegnél (17 F, 3 N) szignifikáns eltérések (repetitív deszaturációs epizódok, az éjszakai vérnyomásértékek fokozott variabilitása, non-dipper status) megerősítették az OSAS gyanúját. Közülük eddig 12 betegnél történt PSG, ami súlyos OSAS-t igazolt, CPAP, illetve BiPAP terápiát indikálva.

Következtetések: Az apnográf több, párhuzamosan rögzíthető paraméter vizsgálatára, alvási apnoe szindróma gyanúja esetén a betegek aktív előszűrésére alkalmas ambuláns vizsgálómódszer. Ezáltal a további terápiás döntésekhez szükséges alvási diagnosztika optimális időben végezhető el, lehetőség nyílik súlyos esetekben az urgencia korrekt alátámasztására, illetve a túlterhelt, hosszú előjegyzési idővel dolgozó alváslaboratóriumok felesleges vizsgálatoktól való megkímélésére.

INFLIXIMAB SIKERES ALKALMAZÁSA KRÓNIKUS, FISZTULÁZÓ POUCHITISBEN – ESETISMERTETÉS

Farkas K., Molnár T.

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

Az intractábilis colitis ulcerosa műtéti megoldása a totális proctocolectomia és ileoanális pouch készítés. Az operált betegek mintegy 25%-ában alakul ki visszatérő pouchitis, mely kb. minden ötödik beteg esetében válik olyan súlyossá, hogy tartós fenntartó kezelést vagy végső esetben a pouch megszüntetését teszi szükségessé.

Esetismertetés: A 14 éves lány colitis ulcerosája 2003-ban kezdődött, a kolonoszkópia pancolitist igazolt. A kezdeti, gyógyszerrel indukált remissziót követően azathioprinre, majd később cyclosporinra is rezisztens, szteroiddependens krónikus aktivitás alakult ki, mely miatt klasszikus műtét történt 2005-ben. A műtétet követően 4 héten belül súlyos pouchitis alakult ki, mely a szokásos kezelésre csak átmenetileg reagált, majd kismencedencei tályoggal és sipollyal szövődött, emiatt ileumdeviációra kényszerültünk. Hat hónapos deviáció után, a bélfolytonosság helyre-

állítását követően, pyoderma gangraenosummal szövődött súlyos pouchitis alakult ki, emiatt szteroid és azathioprin adása mellett infliximabkezelés indult. Három kezelést követően minden tünete és panasza megszűnt, az IBDQL, a PDAI és az endoszkópos kép is teljes regressziót mutatott.

Az infliximabkezelés kedvező hatásáról pouchitisben csak szórványos esetismertetések szólnak. Esetünk azt sugallja, hogy súlyos esetekben az anti-TNF-alfa terápiának helye lehet a krónikus, súlyos pouchitis kezelésében, de a terápiás hatékonyság és biztonságosság kérdése kontrollált tanulmányok adatai ismeretében határozható meg pontosan.

FIATALKORBAN JELENTKEZŐ DUPLEX COLON-CARCINOMA ESETE

Dobra M., Góg Cs., Kiss Z., Karácsonyi M.

Diósszilágyi Sámuel Kórház-Rendelőintézet, Belgyógyászati Osztály, Makó

Bevezetés: A vastagbél tumor gyakorisága Magyarországon is növekvő tendenciát mutat. A betegség elsősorban az 50 év feletti korosztályt érinti, de ritkább esetben fiatalokban is jelentkezhet, kimutatható genetikai predispozíció nélkül.

Esetismertetés: 24 éves férfi beteg fél éve fokozódó felső hasi görcsös fájdalom, gyakori epés hányás, hasmenés, időszakos véres székürítés, 10 kg-os fogyás miatt kivizsgálás céljából került osztályunkra felvételre. Egyéb kísérő extraintesztinális tünetet nem észlelt. Korábban kezelt betegsége nem volt. Felvételi laboratóriumi eredményeiből a mérsékelt exsiccosisnak megfelelő vesefunkciós értékek, 4,7 mmol/l szérumszint (transzferrin 373 mg/dl) emelendő ki, egyebekben érdemi eltérés nélkül. Az LDH, mint nem specifikus tumormarker, normális értékű (398 IU/l) volt. A kivizsgálása során végzett gastroszkópia lapos Kerkring-redőket írt le. Kolonoszkópiára történő előkészítés alatt a beteg panaszai progrediáltak, subileus klinikai képe alakult ki. Az ezt követően elvégzett hasi UH-, hasi CT-vizsgálat invaginációt igazolt, melyet a kolonoszkópia is megerősített. A klinikai képre tekintettel műtetre került sor. A műtét során a coecum területén gombaszerűen előemelkedő, a lument szűkítő tumort, ill. a coecumtól 10 cm-re a vastagbélben kialakult – duplex – tumort távolítottak el regionális nyirokcsomókkal. Jobb oldali hemicolecotomia, ileotransversotomia történt. Szövettanilag adenocarcinoma igazolódott regionális nyirokcsomó-metasztázissal (Dukes C1). Mikroszatellita-vizsgálat HNPCC irányában negatív volt.

Következtetés: A fiatalokban észlelt székelési panaszok, véres széklet, fogyás előrehaladott intesztinális malignus folyamatra utalhat, ezért a hátterét mindig pontosan tisztáznunk kell.

A KRÓNIKUS MYELOID LEUKAEMIA KEZELÉSE. ÚJ LEHETŐSÉGEK

Szöke A., Varga Gy., Piukovics K., Marton I., Modok Sz., Borbényi Z.

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

A krónikus myeloid leukaemia (CML) a hemopoetikus őssejtek klonális megbetegedése, mely a leukaemiák közel 20%-át teszi ki.

A betegség hátterében egy reciprok transzlokáció, t(9;22) áll, a 22-es kromoszómán létrejött fúziós génről (BCR/ABL) átíródó onkoprotein fokozott tirozinkináz aktivitással bír. Ez felelős a kóros sejtproliferációért. A klinikai kutatások eredményeként új, célzott hatású tirozinkináz-gátló szer került kifejlesztésre (imatinib, Glivec), mely jelenleg a krónikus myeloid leukaemiás betegek kezelésében az elsődlegesen választandó szer. A szerzők előadásukban az imatinibkezeléssel szerzett tapasztalataikról számolnak be. Intézetükben 2001 és 2007 között 67 beteget kezelték krónikus myeloid leukaemia miatt. A betegek átlagéletkora 54 év, közöttük 28 férfi, és 39 nő van.

A diagnózis felállítása a perifériás vérvék, citogenetikai eltérés, annak sikertelensége esetén molekuláris genetikai vizsgálatok alapján történt. A betegek közül 53 krónikus, 13 akcelerált és egy blasztos fázisban volt a diagnózis idején.

A betegek 60%-a elsődleges kezelésként, 40%-a pedig másodlagos kezelésként kapott Glivecet.

A betegek közel 80%-ában hematológiai remisszió alakult ki a kezelés harmadik hónapjának végére. A kezelés során Glivec-rezisztenciát két esetben, akcelerációt, ill. blasztos transzformációt 4 esetben észleltek.

A speciális támadáspontú tirozinkináz-inhibitorral (Glivec) krónikus myeloid leukaemia miatt kezelt betegekben nem csak hematológiai remisszió érhető el, hanem a betegek jelentős részében citogenetikai, illetve molekuláris remissziót is képes indukálni. Glivec-rezisztencia, valamint nem megfelelő reagálás esetén új tirozinkináz-gátló szerek alkalmazhatók a betegség kezelésére.

A BAL KÖZÖS TÖRZS ÉS ELÜLSŐ LESZÁLLÓ CORONARIA ÁRAMLÁSI SEBESSÉGÉNEK PROGNOZTIKUS JELENTŐSÉGE MELLKASI PANASZOKKAL BÍRÓ BETEGEK ESETÉN

Nagy E., Császár I., Páger L., Móza E., Marosi E., Pálincás A.

Erzsébet Kórház-Rendelőintézet, Belgyógyászati Osztály, Hódmezővásárhely

A vizsgálat háttere: Az epikardiális coronariaszűkület helyén sebességgyorsulás jelentkezik, mely pontos markere a bal főtörzs (BFT) és elülső leszálló coronaria (ELK) hemodinamikailag szignifikáns betegségének. Az új transthoracalis Doppler-echokardiográfiás (TTDE) módszerekkel a BFT és ELK áramlási viszonyai a betegek jelentős hányadában megjeleníthetők.

A vizsgálat célja: TTDE-vel mért BFT és ELK maximális diasztolés csúcsáramlási sebességek (MDCSS) prognosztikus értékének meghatározása a sürgősségi ambulancián, illetve kardiológiai szakrendelésen megjelenő, mellkasi panasszal bíró betegek körében.

Módszer: 285 mellkasi panaszos betegből 204 (114 férfi, 67 ± 11 év átlag életkor) beteg esetében tudtunk a BFT, illetve az ELK valamennyi szegmenséről értékelhető áramlási sebességet nyerni. A vizsgálatot követően a betegek a klinikai kép és az ischaemiás szívbetegségre vonatkozó standard vizsgálati módszerek eredménye alapján vagy konzervatív kezelést kaptak, vagy a koronarográfia eredménye függvényében coronaria-revaszkularizációs eljárásban részesültek. A betegeket átlagosan 22 ± 18 hónapon keresztül, szabályos időközökben ellenőriztük kardiológiai szakrendelésünkön.

Eredmények: Az utánkövetési időintervallumban 36 „kemény” végpontú eseményt (31 halál, 5 nem-fatális miokardiális infarctus) észleltünk. A kemény végpontú eseményeket mutató betegcsoportban a BKT/ELK MDCSS szignifikánsan magasabb volt, mint az esemény nélküli betegcsoportban (186 ± 40 vs. 161 ± 69 cm/s; $p < 0,05$). A ROC analízis alapján a kemény végpontú események előrejelzőjeként a 142 cm/s-os MDCSS bizonyult a legjobb vágópontnak (ROC-görbe alatti terület=0,63). A Kaplan–Meier-analízis szerint a kemény végpontú eseményre vonatkozó becslült gyakoriság 4 év alatt a 142 cm/s-nál nagyobb MDCSS esetén 48%, míg a 142 cm/s-nál alacsonyabb MDCSS-ű betegcsoportban 8% volt ($p=0,0002$). Multivariáns elemzésben a „kemény” végpontú eseményekre vonatkozóan a 142 cm/s-es áramlási sebességgyorsulás (HR=3,50; 95% CI=1,03–11,93; $p=0,04$), valamint az életkor (HR=1,07, 95% CI=1,03–1,12; $p=0,001$) bizonyult additív és független előrejelző tényezőnek a többi klinikai, valamint nyugalomban meghatározott echokardiográfiás paraméterhez képest.

Következtetés: Mellkasi panaszokkal bíró betegek esetében a BKT-ben és az ELK-ban nyugalomban transthoracalis echokardiográfiával mért maximális diasztolés csúcsáramlási sebességek független prognosztikus értékkel bírnak a kemény végpontú eseményekre vonatkozóan.

A SAVAS GASTROOESOPHAGEALIS REFLUX ÁLTAL PROVOKÁLT LÉGÚTI SZÖVŐDMÉNYES BETEGEK KOMPLEX DIAGNOSZTIKÁJA

Róka R., Rosztóczy A., Izbéki F., Annaházi A., Lonovics J., Wittmann T.

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

Cél: A rendelkezésre álló rutin vizsgálati eljárások diagnosztikus értékének megítélése légúti szövődményes gastrooesophagealis reflux betegségben (GORB), különös tekintettel a rutin 24 órás 2 csatornás nyelőcső-pH-monitorozásra.

Betegek és módszerek: 100 légúti szövődményes GORB-betegben végeztünk 2 csatornás nyelőcső-pH-monitorozást, felső tápcsatornai endoszkópiát, nyelőcső-manometriát és videó báriumos nyelésvizsgálatot.

Eredmények: A pH-metria során 5 cm-rel az alsó nyelőcső sphincter (LES) felett a DeMeester-score értéke csak a betegek 39%-ában volt kóros, míg 10%-ban normál score mellett a DeMeester-standardok alapján kóros posztprandiális és/vagy éjszakai refluxtevékenységet találtunk. További 50% esetén csak rövid savas refluxepizódokat detektáltunk 5 cm-rel a LES felett. A pH-monitorozás a proximális mérési ponton (20 cm a LES felett) kóros refluxtevékenységet csak a betegek 14%-ában igazolt, további 68%-ban rövid magas refluxepizódokat találtunk.

Az endoszkópos kép a betegek 18%-ában negatív volt, 27%-ban NERD-et, míg 55%-ban nyelőcső-eróziókat dektáltunk. A nyelőcső-manometria a betegek 63%-ában igazolt kóros LES-működést. A részletes tünetanalízis, az endoszkópia és a nyelőcső-manometria eredménye nem különbözött a pH-metriával igazolt magas refluxos és magas reflux nélküli betegcsoport között. Mindössze a DeMeester-score értéke volt nagyobb százalékban kóros (43% vs. 28%) a pH-metriával igazolt magas savas refluxos betegcsoportban a magas reflux nélküli betegekhez képest.

Következtetések: A hagyományos 24 órás egycsatornás nyelőcső-pH-monitorozás részleges értékű a légúti szövődményes GORB rutin diagnosztikájában, a 2 csatornás mérés során igazolt magas savas reflux a GORB és a légúti betegség kapcsolatának egyértelműbb bizonyítéka. Eredményeink aláhúzzák, hogy az endoszkópia és a nyelőcső-funkciós vizsgálatok együttese (manometria, 2 csatornás pH-metria, VBO) lehet szükséges a légúti szövődmények patogenetikai tisztázásához.

A DIAGNOSZTIKA A KEZÜNKBEN, DE MEDDIG TERJEDNEK TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEINK, AVAGY HOL ÉR VÉGET AZ ORVOS SZEREPE? – ESETISMERTETÉS

Pink T.,⁽¹⁾ Csefkó K.,⁽¹⁾ Titz A.,⁽²⁾ Uhrmann F.,⁽³⁾ Varga M.⁽¹⁾

Réthy Pál Kórház, III. Belgyógyászat-Gasztroenterológia,⁽¹⁾ Patológia,⁽²⁾ Sebészet,⁽³⁾ Békéscsaba

A 60 éves férfibetegünk anamnézisében 2000-ben a bal lábszárról melanoma malignum in toto eltávolítása szerepel. Szövetani vizsgálata során a melanoma primer vagy szekunder jellege nem volt megítélhető. Ezt követően a SZTE Bőrgyógyászati Klinikáján DTIC kezelésben részesült.

2003-ban a lábszáron újabb tumor jelentkezett. II. sorozat DTIC kezelést, majd a bal tibia éle feletti területre 15,3 Gy sugárkezelést kapott. A sugárkezelés hatására csaknem teljes regresszió következett be, ezért a kemoterápiát felfüggesztették. Rendszeres onkológiai gondozás alatt állt, staging vizsgálatai negatívak voltak.

2006 júniusában került először látóterünkbe, amikor melaena, gravis anaemia miatt került sürgősséggel felvételre osztályunkra. A fizikális vizsgálat során tapintható hasi rezisztenciának megfelelően a hasi ultrahang a vékonybél területén térfoglaló folyamatnak imponáló eltérést írt le, amit a hasi CT-vizsgálat megerősített. Sebészeti osztályon egy 11 cm átmérőjű, mikroszkópos vizsgálattal amelanoticus melanomának imponáló tumort távolítottak el a jejunum területéről. A tumor HMB 45 és S100 erőteljes pozitivitást mutatott, melan A negatív volt. Az öt eltávolított mesocolon nyirokcsomó közül egyben a tokot is infiltráló melanomametasztázis volt látható. Mindezek alapján a daganat a jejunum primer amelanoticus melanomájaként, esetleg áttétként jött szóba. Kivizsgálása során sem primer tumorra utaló pigmentált elváltozás, sem metasztázis vagy adenomegalia nem igazolódott. A fül-orr-gégészeti és szemészeti tumorkutatás negatívnak bizonyult, mellkasröntgen, hasi CT, csontszcintigráfia és koponya-MR metasztázis jelenlétét nem igazolta.

2006 szeptemberében BOLD kezelést kapott, majd ismételt gravis anémizálódás miatt a következő BOLD terápiától eltekintettek. Anémizálódásának hátterében a kontrasztanyaghasi CT-vizsgálat a térszűkítő folyamat recidíváját igazolta. Sebészeti osztályon ismételt transzfúzió után exploratív laparotómia történt, de a tumor inoperábilisnak bizonyult.

2007 januárjában ismételt anémizálódás, jelentős haematochesia miatt társbelgyógyászatra került. Javaslatunkra palliatív enteroszkópos argonplazmás koaguláció történt. A beavatkozás során nagy vérző tumor és koagulum volt látható, a vérzéscsillapítás csak részlegesen volt lehetséges a tumor kiterjedt volta miatt. További kezelésre társbelosztályra került vissza a beteg. Általános állapota mindezek ellenére kielégítő, bár összesen az elmúlt évben 7400 ml, ez évben 11400 ml vörösvértestmassza transzfúziót kapott. Folyamatosan vérzik, naponta igényel transzfúziót.

Következtetés: Felmerül a kérdés: mit tehetünk még? Újabb és újabb transzfúzió ideiglenes megoldásként meddig lehetséges? Ki dönti el: meddig?

KLINIKOPATOLÓGIAI ÉS GÉNEXPRESSZIÓS VIZSGÁLAT FIATALKORI KOLOREKTÁLIS TUMOROKBAN

Szepes Z.,⁽¹⁾ Németh I.,⁽²⁾ Molnár T.,⁽¹⁾ Nagy F.,⁽¹⁾ Vörös A.,⁽²⁾ Tiszlavicz L.,⁽²⁾ Lonovics J.⁽¹⁾

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

Bevezetés: A kolorektális tumorgenezisben, különböző életkorban eltérő genetikai útvonalakat tartanak fontosnak. A prognózis szempontjából kiemelt fontosságot tulajdonítanak többek között a VEGF, GRP78 fehérje pozitivitásnak. **Célkitűzés:** 55 évesnél fiatalabb kolorektális tumoros esetek génextpressziós profiljának összehasonlítása az irodalmi adatokkal; a vizsgált esetekben következtést felállítani a génextpressziós profil egyes elemei és a tumorinvázió között.

Módszer: 1995–2005 között az 55 évnél fiatalabb kolorektális tumoros 152 esetből 71 minta volt alkalmas tissue array technikával történő vizsgálatra, ill. az adatok standardizált kiértékelésére. Megvizsgáltuk a differenciáltsági fokot, ill. tumor stage-t (TNM), a limfovaszkuláris inváziót, a perineurális terjedést, a peritumorális gyulladást, a nekrozist és dezmoplasztikus reakciót, valamint a p53, MMS, β -katenin, ösztrogén, ciklin D1, Cox-2 és a VEGF génextpressziós profil.

Eredmények: Az irodalmi adatoknál nagyobb százalékban mutattunk ki a sejtmagban β -katenin-pozitivitást fiatal kolorektális eseteinkben (30% vs. 50%). Az egyéb génextpressziós markerek előfordulása megegyezett az idősebb kori tumorokban észleltekkel. A β -katenin-pozitivitás szignifikáns korrelációt mutatott a tumorprogresszióval és a limfatikus terjedéssel. Eddig nem tudott mikroszatellita instabilitást három esetben igazoltunk. Ösztrogénreceptor-pozitivitás egy esetben sem fordult elő. Jelentős p53-pozitivitást mutattunk ki a tumoros szövetekben, ami a magas génextpressziós profilra utal.

Következtetés: Fiatal kolorektális tumoros eseteinkben is a klasszikus APC mediálta útvonal dominált, a vártnál kevesebb mikroszatellita instabilitást találtunk. A β -katenin-pozitivitás a fiatal tumoros betegekben is rossz prognosztikai faktort jelent.

REVERZÍBILIS BALKAMRA-DISZFUNKCIÓ ÉP EPIKARDIÁLIS CORONARIARENDSZER MELLETT: TAKO-TSOBU SZINDRÓMA IDŐS NŐBETEGBEN

Stumpf T.,⁽¹⁾ Kócsy J.,⁽¹⁾ Ruzsa Z.,⁽²⁾ Sepp R.,⁽²⁾ Kiss Z.⁽¹⁾

Diósszilágyi Sámuel Kórház, Belgyógyászati Osztály,⁽¹⁾ Makó, Szegedi Tudományegyetem, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai központ,⁽²⁾ Szeged

Bevezetés: 1990-ben japán szerzők közöltek olyan eseteket, ahol mellkasi fájdalommal kísért reverzibilis balkamra-diszfunkció lépett fel ischaemiás szívbetegség jelenléte nélkül. Az EKG-eltérések akut miokardiális infarctusra utaltak. Nekroenzimemelkedés a klinikumhoz nem társult. A kórképet 60 év körüli nőbetegekben észlelték, többnyire pszichés stresszt követően. Az első hazai esetet 2005-ben Tomcsányi és mtsai ismertették.

Esetismertetés: 81 éves nőbeteg került felvételre osztályunkra, egy hete tartó mellkasi panaszok, ill. fulladás miatt. Anamnézisében hypertonia szerepelt. Statusából kiemelendő a nyugalmi dyspnoe, a tüdőbázisok feletti pangásos szörtyzörejek. EKG: kb. 70/perc, arrhythmia absoluta, pitvarfibrilláció. I, II, III, aVF-ben és V3-6-ig negatív coronaria T-hullámok, QT: 520 ms. Sürgős laboratóriumi vizsgálatok: GOT, GPT, LDH, CK-MB referenciaértékeken belül, troponin-T: 0,224 ng/ml. (norm.< 0,1), ismételve 0,06 ng/ml. Echokardiográfia a harmadik napon történt: szisztolés és diasztolés balkamra-diszfunkciót, ill. csúcsi akinézist, bazális hiperkinézist, tág bal pitvart (d=55 mm) igazolt szignifikáns vitium nélkül, valamint spontán echokontraoszt jelenlétét mutatta a bal kamra üregében. Terápia: LMWH, aspirin, béta-blokkoló, ACE-gátló, nitrát és diuretikum. A kezelésre dekompenzációs tünetei csak átmenetileg javultak és a negyedik napon hemodinamikai vizsgálatot kértünk. A koronarográfia szignifikáns körülírt szűkülettől mentes coronariarendszert igazolt. A vizsgálatot követően a beteget visszavettük. Az ekkor készült mellkasröntgen lelete: a szív mindkét irányban nagyobb, csökkent tónusú, a szívöböl kitöltött, a bifurkáció széttolt. A sinusokban minimális folyadék valószínű, a bázisokon krónikus pangás látható. A nyolcadik napon végzett kontroll echokardiográfias vizsgálat során a korábban leírt szegmentális falmozgászavart már nem mutatta, a

szisztolés és a diasztolés balkamra-funkció is normalizálódott. Az ekkor készült EKG-n a T-eltérések továbbra is láthatók voltak. A beteg dekompzációs tünetei fokozatosan megszűntek. Mobilizálása zavartalanul zajlott és az első észlelésünket követő 13. napon jó általános állapotban távozott otthonába. A beteget 8 hónap múlva észleltük pulmonális embólia miatt. Ekkor EF: 60%, szegmentális falmozgászavart továbbra sem láttunk. Jelenleg 84 éves, egy hónapja járt kontrollvizsgálaton osztályunkon.

Következtetés: A klinikai kép alapján, a nemzetközi irodalmi adatokat is figyelembe véve, tako-tsubo szindrómát véleményeztünk. Esetbemutatásunk célja az, hogy felkeltsük az érdeklődést e ritka kórkép iránt, illetve akut coronaria szindrómás betegekben gondoljunk erre a lehetőségre is. Külön kiemelnénk a többször ismételt echokardiográfiás vizsgálat jelentőségét. Érdekességként megemlíjtük, hogy az irodalmi áttekintés során észlelt betegek átlagos életkora 60–70 év volt, az általunk bemutatott beteg ennél idősebb.

A FELSŐ GASTROINTESTINUM ENDOSZONOGRÁFIÁVAL (EUS) SZERZETT ELSŐ TAPASZTALATAINK

Szepes A., Szepes Z., Rosztóczy A., Lénárt Zs., Molnár T., Nagy F., és Lonovics J.

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

Előzmények: A 20 éve végzett első EUS-t követően mára a vizsgálat nélkülözhetetlenné vált a gasztroenterológiában. Régióinkban eddig nem volt EUS végzésére lehetőség, ennek hiánya mostanra megoldódni látszik. Egy új metodika bevezetése azonban még felső szintű centrumokban is buktatókkal járhat, különös tekintettel arra, hogy EUS-specialisták képzése hazánkban nem megoldott.

Betegek és módszer: Klinikánkon 3 hónapja kezdtük el a vizsgálatokat. Azóta 25 betegnél végeztünk a klinika endoszkópos laborja által nyelőcső-, gyomor- vagy duodenumlézió miatt indikált EUS-t. A specialista hiányát úgy próbáltuk pótolni, hogy a vizsgálatokat endoszkópiában és hasi UH-vizsgálatban egyaránt tapasztalt, de csak elméleti előképzést kapott gasztroenterológusok szoros együttműködésben végezték. A végleges eredményt mindig 2–4 szakember együttes véleménye alapján alakítottuk ki, akiknek endoszkópos tapasztalata átlagosan 15 év. A diagnosztikus pontosságot utólag, a későbbiekben végzett CT/MRI, sebészeti, illetve szövettani lelet alapján vizsgáltuk.

Eredmények: 23 eredményt tudtunk értékelni. A nyolc jóindulatúnak leírt eltérést a szövettani vélemény is alátámasztotta. Négy endoszkópos mucosectomiára alkalmas léziót írtunk le, melyeknél az ezt követő hisztológia a komplett eltávolítást megerősítette. A két gyomorlymphoma EUS-vizsgálata a CT/MRI vizsgálat eredményével azonos véleményt adott. Kilenc felső GI tumoros beteg vizsgálatánál a sebészileg/szövettanilag igazolt staging azonban csak öt esetben egyezett: két esetben túl-, míg másik két esetben alulinterpretáltuk a valós állapotot.

Következtetés: Kényszer szülte megoldásunkkal kapott eredményeink diagnosztikus pontossága egyelőre kifejezetten jónak mondható, mindezek ellenére nem javasolható a módszer a gyakorlati képzés hiányának pótlására. Munkánk prezentációjával fel kívánjuk hívni a figyelmet a sokszor hiányos – esetünkben EUS – specialistaképzésre, melynek megoldására a szakmai kollégiumok hivatottak.

ISMÉTLŐDŐ LÁZ, PNEUMONIA MINT ÉLETFORMA

Mészáros E.

Bajai Kórház, Infektológiai Szakrendelés, Baja

53 éves nőbeteg kórtörténetében gyermekkor óta tartó tengernyi probléma, kivizsgálás szerepel szerteágazó, dominánsan extraintesztinális manifesztációval. Bőröndnyi lelet áttekintése után az ismétlődő láz, tüdőgyulladások hátterében az eddig még fel nem vetett coeliakia diagnózis igazolása, gluténmentes étrend bevezetése a beteg életében látványosan javuláshoz vezetett, pneumóniája azóta nem ismétlődött. A coeliakia gyakori Magyarországon (1%!), zömében intesztinális tünet nincs, vagy enyhe, inkább csak az autoimmun gyulladás és/vagy a felszívódási zavar hiánytünetei szembeötlők. A coeliakiát az eddigi gyakorlattól eltérően a társszakmáknak is sokkal gyakrabban keresni kell, az immunszerológiai vizsgálat egyszerű, igen nagy segítség a diagnózis felállításában.

Annaházi A.	392	Nagy A.	390
B. Tóth L.	387	Nagy E.	381, 387, 392
Balogh E.	383	Nagy F.	394, 395
Baltás I.	385, 388	Nagy V.	381
Barta Gy.	381	Nádaskay M.	383
Barta Z.	385	Németh I.	383, 394
Bencsik G.	380	Novák J.	380
Borbényi Z.	387, 391	Nyúzó B.	386, 386
Borbola Gy.	389	Ottlakán A.	380
Chadaide Sz.	380	Palkó A.	387
Csanády M.	389	Pap R.	380
Császár I.	392	Patócs A.	381
Császár J.	381	Patyi K.	386
Csefkó K.	389, 393	Páger L.	392
Cserni A.	383	Pálinkás A.	381, 392
Czakó L.	383, 387	Péter J.	384
Dani Gy.	388	Pink T.	393
Dobra M.	391	Piukovics K.	387, 391
Erdei F.	388	Rácz K.	381
F. Kiss Zs.	385	Rosztóczy A.	387, 392, 395
Farkas K.	390	Róka R.	392
Forster T.	380, 381, 387	Ruzsa Z.	394
Fricz P.	388	Sághy L.	380
Gáll E.	380	Sepp R.	394
Gergics P.	381	Spróber Z.	384
Góg Cs.	391	Stumpf T.	394
Gurzó Z.	380	Szabó E.	386
Gyimesi A.	384	Szabó M.	389
Halasy K.	388	Szalóki T.	383
Hankó Á.	385	Szemerédi L.	386
Harangozó A.	384	Szepes A.	395
Horváth I.	389	Szepes Z.	394, 395
Hőgye M.	389	Szepesvári S.	383
Ilyés S.	380	Sziklai Gy.	382
Izbéki F.	392	Szlovák Gy.	382
Jeszenszky V.	383	Szőke A.	387, 391
Kálló Zs.	382	Tarr A.	389
Karácsonyi M.	391	Tasnádi T.	389
Kardos K.	389	Taybani Z.	384
Katona A.	382, 388	Tárnok E.	384
Kerekes Cs.	385, 388	Thurzó B.	385
Kiss A.	390	Tiszai A.	385
Kiss Z.	391, 394	Tizslavicz L.	383, 394
Kócsy J.	394	Titz A.	389, 393
Lehoczky L.	385	Tóth V.	383
Letoha M.	382	Tőke J.	381
Lénárt Zs.	395	Uhrmann F.	393
Lonovics J.	383, 385, 392, 394, 395	Vadász J.	381
Makai A.	380	Varga A.	381
Marosi E.	392	Varga E.	385
Marton I.	387, 391	Varga Gy.	387, 391
Márk L.	388	Varga M.	389, 393
Mészáros E.	395	Vass A.	387
Modok Sz.	387, 391	Vörös A.	394
Molnár Sz.	385	Wittmann T.	392
Molnár T.	390, 394, 395		
Morvay Z.	387		
Móza E.	392		

Félkövér szedés: első szerző

Lansoptol®

15 mg, 30 mg kapszula

lansoprazol

Gyors

Biztonságos

Megbízható

Európa vezető generikus lansoprazolja

Adagolás és az alkalmazás módja: A kapszulákat egészben, folyadékkal kell lenyelni. A kapszulák kiüríthetők, azonban a tartalmukat nem szabad szétrágni vagy összetörni. Az egyidejűleg elfogyasztott táplálék lassítja és csökkenti a lansoprazol felszívódását. Ez a gyógyszer éhgyomorra bevéve a leghatásosabb. A savelválasztás optimális gátlásának elérése, és ennél fogva a panaszok leggyorsabb enyhítése és a mielőbbi gyógyulás érdekében a lansoprazolt a reggel étkezés előtt kell bevenni. Ha napi kétszeri adagolás szükséges, akkor a második dózist az esti étkezés előtt kell bevenni.
Nyombélfekély: A javasolt dózis 1 x 30 mg naponta, 2 héten keresztül. Az ez idő alatt nem teljesen gyógyult betegeknek a gyógyszert változatlan dózissal, további 2 hétig kell szedni. **Gyomorfekély:** A javasolt dózis 1 x 30 mg naponta, 4 héten keresztül. A fekély általában begyógyul 4 hét alatt. Az ez idő alatt nem teljesen gyógyult betegeknek a gyógyszert változatlan dózissal, további 4 hétig kell szedni. **Reflux oesophagitis kezelése:** A javasolt adag 1 x 30 mg naponta, 4 héten keresztül. Az ez idő alatt nem teljesen gyógyult betegeknek a gyógyszert változatlan dózissal, további 4 hétig kell szedni. **Reflux oesophagitis megelőzése:** A javasolt adag 1 x 15 mg naponta. Szükség esetén ez a dózis napi 30 mg-ra növelhető. **Zollinger-Elison szindróma:** A javasolt kezdő adag 1 x 60 mg naponta. Az adagolást a beteg szükségleteihez kell igazítani, és a kezelést addig kell folytatni, amíg szükséges. Naponta legfeljebb 180 mg-os dózisokat alkalmaztak. Ha a szükséges napi dózis meghaladja a 120 mg-ot, akkor azt két részletben kell bevenni. **Máj- és vesefunkciós problémák:** Veseelégtelenségben szenvedő betegeknek nem szükséges módosítani az adagolást. Azonban a szokásos 30 mg-os napi adagot ezeknél a betegeknek nem szabad túllépni. Az enyhe-, közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknek óvatosan kell alkalmazni a lansoprazolt. Enyhe fokú májkárosodásban a napi adag legfeljebb 30 mg lehet. Közepes mértékű májkárosodásban ezt napi 15 mg-ra kell csökkenteni. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek, az adatok hiánya miatt a lansoprazol alkalmazása nem javasolt. **Gyermekek:** A lansoprazol nem ajánlott gyermekek számára, mert ebben a populációban a készítmény hatásosságát és biztonságosságát nem bizonyították. Időskorúak: Idősebb korban a lansoprazol eliminációja lelassul, ezért szükség lehet arra, hogy a kezelést az egyéni szükségletekhez igazítva, 15-30 mg-os dózissal végezzék. Azonban a napi adag időseknél nem haladhatja meg a 30 mg-ot. **Ellenjavallatok:** Lansoprazollal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** A gyomor- nyombélfekély és a reflux-oesophagitis kóriszméjét endoszkópiával vagy más, megfelelő diagnosztikai eljárással kell megerősíteni. Reflux-oesophagitisben nem feltétlenül észlelhető fekélyképződés és/vagy látható nyálkahártya-károsodás, ezért bizonyos esetekben onmagában az endoszkópia nem feltétlenül bizonyul elegendőnek. Gyomorfekély lansoprazol-kezelésének elkezdése előtt ki kell zárni a rosszindulatú gyomorfogózat lehetőségét, mert a lansoprazol elfedheti a tüneteket, és ezáltal késleltetheti a diagnózis felállítását. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** A citokróm P450-nel kapcsolata kerülő gyógyszerek.

Mivel a lansoprazol a máj citokróm P450-nel kapcsolatban álló enzimszisztémán (CYP2C19 és CYP3A4 (zoenzim)) metabolizálódik, ezért fennáll a lehetőség, hogy kölcsönhatásba lép más, ugyan ezen enzimszisztémán keresztül metabolizálódó gyógyszerekkel. **Terhesség és szoptatás:** Nincsenek lansoprazol expozícióval kapcsolatos, terhességre vonatkozó klinikai adatok. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességre, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra. A lansoprazol alkalmazása terhesség alatt nem javasolt. Állatkísérletek kimutatták, hogy a lansoprazol kiválasztódik a tejbe. A szoptatás folytatására/megszakítására, illetve a lansoprazol kezelés folytatására/megszakítására vonatkozó döntést a szoptatás gyermek számára jelentett haszna, illetve a lansoprazol-kezelés anyja számára jelentett előnyének a figyelembe vétele alapján kell meghozni. **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre:** A lansoprazol kismértékben vagy mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** émelygés, hasmenés, hasifájdalom, székrekedés, ekcéma, urticaria, viszketés, kiütés, lázadás. **Kiszárlás és rendelkezés:** Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (v). Lansoptol 15 mg 28x gyomornedv-ellenálló kemény kapszula OGYI-T-200 64/03 Lansoptol 30 mg 28x gyomornedv-ellenálló kemény kapszula OGYI-T-200 64/07

	Fogyasztói ár	Normalív támogatás	Eü 70% támogatás	Normalív térítési díj	Eü 70% térítési díj
Lansoptol 15 mg kapszula 28x	2 024 Ft	1 113 Ft	1 417 Ft	911 Ft	607 Ft
Lansoptol 30 mg kapszula 28x	3 936 Ft	2 165 Ft	2 755 Ft	1 771 Ft	1 181 Ft

A mindenkori aktuális árakkal kapcsolatban bővebb információkat az OEP honlapján - www.oep.hu - találhat.

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
1036 Budapest, Pacsirtamező u. 5. 1/3.
Tel.: (1) 355 84 90, Fax: (1) 214 95 20

KRKA

A protonpumpa gátlók új árgenerációja

15, 30 mg
kapszula
7x, 14x, 28x, 56x

Lansoprazole

www.teva.hu

REFLUXON

SAV+MATT



Indikációk: -Gastro-oesophagealis reflux betegség (GORD) gyógyítása és hosszú távú kezelése.- Duodenalis ulcus gyógyítása és fenntartó kezelése.- A savtermeléssel összefüggő dyspepsiával kapcsolatosan jelentkező refluxszerű tünetek (pl. gyomorégés) és a fekélyszerű tünetek (pl. felső epigastriális fájdalom) enyhítése.- Benignus gyomorfekély gyógyítása.- A NSAID okozta benignus ventricularis ulcusok, duodenalis ulcusok kezelése és megelőzése.- *H. pylori* eradikálása a gasztrointesztinális rendszer felső szakaszából, a megfelelő antibiotikumokkal kombinációban, ventricularis vagy duodenalis ulcusban szenvedő betegeknél, ami a fekély gyógyulását, és a relapszus megelőzését eredményezi.

Ellenjavallatok: A lansoprazole alkalmazása ellenjavalt a lansoprazole kapszula hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén. Terhesség. Szoptatás. Gyermekek (elegendő klinikai tapasztalatok hiányában). Rosszindulatú gyomorfekély, malignus oesophagus megbetegedés. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** A leggyakrabban észlelt mellékhatás a fejfájás, tremor, álmatlanság, candidiasis, szédülés, fáradtság, rossz közérzet, hasmenés, obstipatio, hasi fájdalom, hányinger, hányás, puffadás, dyspepsia, flatulentia, száraz vagy fájdalmas száj vagy torok, bőrkütés, urticaria és pruritus.

**EMELT SZINTŰ
70%**

támogatással
írható termék
a B/3 pont
alapján
(2007.01.16.)

TEVA
TEVA MAGYARORSZÁG