

M55

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 TÁMOGATÁSAVAL



LXI. ÉVFOLYAM



4/2008

JÚLIUSTÓL REFERENCIA!

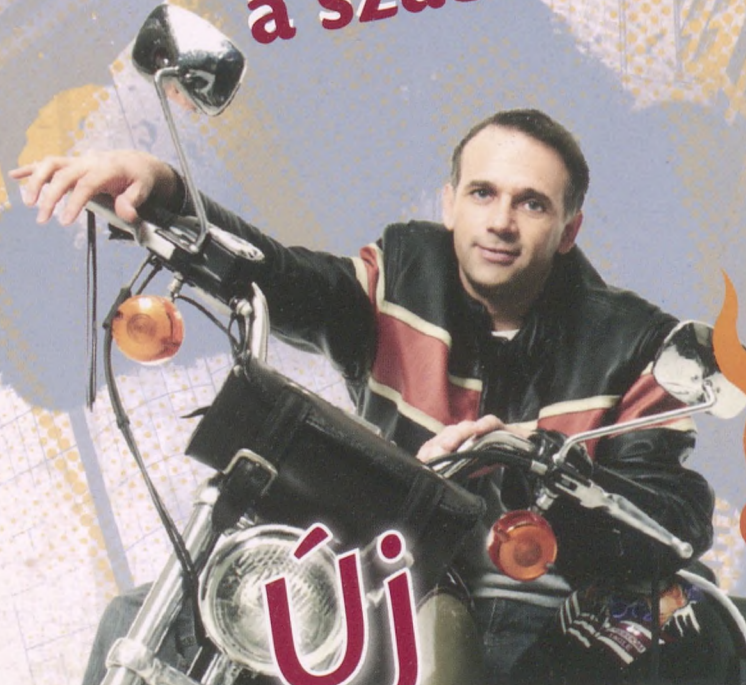
Válaszd
a szabadságot!

EÜ 90%

és normatív 55%

támogatással

Az originális készítménnyel
bioekvivalens és
helyettesíthető*



NOLPAZA[®]
pantoprazol

tabletta
20 mg, 40 mg

Új

pantoprazol
Kedvező áron
Zöld sávban

	Fogyasztói ár	Tám. norm. 55%	Tám. Eü. 90%	Tér. díj norm. 55%	Tér. díj Eü. 90%
NOLPAZA 20 mg 28x	2 057	1 131	1 851	926	206
NOLPAZA 40 mg 28x	4 098	1 802	3 688	2 296	410

Az árak 2008. június 1-től érvényesek.

A mindenkor aktuális árral kapcsolatban bővebb információkat az OEP honlapján - www.oep.hu - találhat.

Nolpaza 20 mg gyomornedv-ellenálló tablettát / Nolpaza 40 mg gyomornedv-ellenálló tablettát / minőségi és mennyiségi összetétel: 20 mg illetve 40 mg pantoprazol tablettaként (pantoprazol-nátrium-szészkvihidrárt formájában). **Terápiás javallatok, adagolás, alkalmazás:** Nolpaza 20 mg tablettát. Refluxbetegség enyhe formáinak kezelése: napi egyszer 20 mg pantoprazol. A tünetek általában 2-4 héten belül megszűnnek, a következményes oesophagitis gyógyulásához rendszerint 4 hetes kezelés szükséges. Amennyiben ez nem elegendő, a kezelést 4 héttel meghosszabbítva a legtöbb esetben gyógyulás érhető el. Reflux-oesophagitis tartós kezelése és a relapszusok megelőzése: tartós kezelésre, fenntartó adagként naponta egyszer 20 mg pantoprazol, ami relapszus esetén napi 40 mg-ra emelhető. A relapszus gyógyulását követően a napi adag lecsökkenthető az eredeti 20 mg pantoprazolra. 1 évnél hosszabb ideig tartó folyamatos kezelést az előny/kockázat pontos mérlegelésével kell végezni, mert több éven át tartó kezeléssel tapasztalható korlátozott mértékben állnak rendelkezésre. NSAID által okozott gyomorfekély és nyombélfekély megelőzése: tartós NSAID kezelésre szoruló betegeknek: napi adag egyszer 20 mg pantoprazol. Nolpaza 40 mg tablettát. Középsúlyos és súlyos reflux oesophagitis és gyomorfekély: napi adag egyszer 40 mg pantoprazol. Amennyiben a 2 hetes kezelés nem elegendő, az 4 héttel meghosszabbítva általában gyógyulás érhető el. Nyombélfekély: napi adag egyszer 40 mg pantoprazol. Amennyiben a 2 hetes kezelés nem elegendő, az 2 héttel meghosszabbítva az esetek legnagyobb részében gyógyulás érhető el. Zollinger-Elison szindróma és egyéb kóros gyomorsav-túlermeléssel járó állapotok: kezdő napi adagja 80 mg pantoprazol. Ezt követően a napi adag szükség szerint lefelé vagy felfelé is változtatható a gyomorsavtermelés mennyiségétől függően. A 80 mg-os meghaladó napi dózissal két részre osztva kell bevenni. Napi 160 mg-ot meghaladó adag alkalmazása klinikailag megengedett, de kizárólag a megfelelő mértékű savgátlásához szükséges ideig. A kezelés időtartama nincs meghatározva, az a klinikai szükségletnek megfelelően kell eljárni. A Helicobacter pylori antibiotikummal kombinált eradikációs kezelésére naponta kétszer 40 mg pantoprazol javasolt; a második tablettát az esti étkezés előtt kell bevenni. A kombinált kezelés szokásos időtartama 7 nap, ami legfeljebb 2 hétre hosszabbítható meg. Amennyiben a fekély gyógyulásához további pantoprazol kezelés szükséges, úgy azt a gyomor-, vagy nyombélfekélyben javított adagolással kell folytatni. A H. pylori kombinált eradikációs kezelése esetén tanulmányozni kell az alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírásait is. Általános Interakciók: A Nolpaza tablettát étkezés előtt folyadékkal, egészben kell lenyelni, nem szabad szétfajrani vagy összetörni. Amennyiben nem kombinált kezelést kell alkalmazni (pl. a Helicobacter pylori tezt eredménye negatív), a gyomorfekély, nyombélfekély valamint a középsúlyos és súlyos reflux oesophagitis kezelése során egyetemben a dózis megemléseztető (napi 2x40 mg-ra), különösen akkor, ha a beteg nem megfelelően reagál más kezelésre. A Zollinger-Elison szindróma és egyéb, a gyomorsav kóros túlermelésével járó állapotok kivételével a 40 mg pantoprazollal történő kezelés időtartama nem haladhatja meg a 8 hetet, mert a tartós kezeléssel kapcsolatban nincs elegendő humán tapasztalat. Néhány esetben előnyös lehet a 8 hétnél tovább tartó kezelés a gyógyulás biztosítása érdekében. Időskorban és károsodott veseműködésű betegeknek nem szükséges a szokásos adag módosítása. Ennek ellenére napi 40 mg-nál több pantoprazol nem adható. Időskorú betegeknek kivétel képe a Helicobacter pylori eradikáció esetében alkalmazott kombinált terápia, amikor is a szokásos pantoprazol dózist (napi 2x40 mg) kell adni 1 héti. Károsodott veseműködésű betegeknek pylori eradikáció hármas kombinációval nem alkalmazható. Súlyosan károsodott májműködés esetén a pantoprazol napi adagja nem haladhatja meg a 20 mg-ot vagy az adagot másnaponta 40 mg pantoprazolra kell csökkenteni. Ezre esetén a betegnek Helicobacter pylori eradikáció hármas kombinációval nem alkalmazható. A kezelés alatt a májenzim-értékeket rendszeresen ellenőrizni kell. Amennyiben a májenzimértékekben további rosszabbodás

következne be, a pantoprazol alkalmazását fel kell függeszteni. Gyermekek kezelésére vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat, ezért a Nolpaza tablettát gyermekek esetében nem alkalmazható. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával és bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Súlyos májfunctió zavarok esetén, pantoprazol kezelés alatt a májenzim értékeket rendszeresen ellenőrizni kell. Ha az értékekben további rosszabbodás következne be, az alkalmazást fel kell függeszteni. NSAID-ok okozta gyomor- és nyombélfekély megelőzésére napi 20 mg pantoprazol alkalmazása csak olyan betegeknek ajánlott, akik folyamatos NSAID kezelést igényelnek. Tartós kezelés esetén a beteg rendszeres megfigyelés alatt kell tartani. A gyomorsav bármely okból bekövetkező csökkenése növeli az emésztőrendszerben normálisan jelenlévő baktériumok mennyiségét a gyomorban. A savcsökkentő kezelés kismértékben megnöveli az emésztőrendszerben normálisan jelenlévő baktériumok mennyiségét és olyan más, a gyomorsav kóros túlermelésével járó állapotokban, amikor tartós kezelésre van szükség, a pantoprazol a csődelterületi a B₁₂-vitamin felszívódását. Ezt figyelembe kell venni olyan betegknél, akik csökkent B₁₂-vitamin tartálékkal, vagy B₁₂-vitamin felszívódása zavarban szenved. A kezelés előtt ki kell zárni a gyomor és a nyelőcső malignus megbetegedését. A 4 hetes kezeléssel sem gyógyuló betegknél további kivizsgálás indokolt. A készítmény szorbátot tartalmaz. Ezért a ritkán előforduló örökített fruktóz-intolerancia esetén nem alkalmazható. **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** A pantoprazol befolyásolhatja olyan gyógyszerek felszívódását, melyek biotranszformáció pH-függő, ezért ezekkel együtt alkalmazva figyelembe kell venni a megváltozott felszívódást. A pantoprazol a máj cytochrom-P450 enzimszisztéma útján metabolizálódik. **Terhesség és szoptatás:** Pantoprazol alkalmazása terhességnek és szoptató anyáknak csak akkor engedélyezett, ha a várható előny a magzat vagy a csecsemő veszélyeztetettségét meghaladja. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Gyakori: fejfájás, hátfájás, hasmenés, székrekedés, flatulencia, fejfájás. **Nem gyakori:** émelygés, hányás, szédülés, látászavar, allergiás reakciók, pl. pruritus, bőrkirritás / **Országyozás:** II. csoport, egy keresztes, erős hatású szer. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharma-Regist, Kft. 1051 Budapest, Október 6. utca 7. A forgalomba hozatali engedély száma: Nolpaza 20 mg tablettát: OGYI-T-20384/02 - 28x / Nolpaza 40 mg tablettát: OGYI-T-20384/04 - 28x. A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. 07. 25. További tájékoztatásért forduljon a gyártóhoz. Kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást.

* OGYI helyettesíthetőségi lista

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



SEMMELENSIS SYSTEM
Budapest, 2009. FEBR 20

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

MÓDSZERTANI LEVÉL

- GASZTROENTEROLÓGIAI SZAKMAI KOLLÉGIUM 279 A TUMOR NECROSIS FAKTOR ALFA ELLENI KEZELÉS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- DR. LAKATOS GÁBOR 285 ÚJABB SZEMPONTOK A CLOSTRIDIUM DIFFICILE-FERTŐZÉS MEGÍTÉLÉSÉHEZ
DR. TULASSAY ZSOLT
DR. SZÉKELY HAJNAL 293 VASTAGBÉL-DIVERTICULOSIS ÉS -DIVERTICULITIS
DR. JAKAB ZSUZSA
DR. WERLING KLÁRA 301 CHOLESTASSAL JÁRÓ MÁJBETEGSÉGEK
DR. TULASSAY ZSOLT KÓRISMÉJE ÉS KEZELÉSE

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- DR. MOLNÁR TAMÁS 307 AZ INFLIXIMAB INDUKCIÓS TERÁPIA
DR. FARKAS KLAUDIA KÖZÉPTÁVÚ (EGYÉVES) HATÉKONYSÁGA
DR. MIHELLER PÁL
DR. NYÁRI TIBOR
DR. SZEPEZ ZOLTÁN
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. MÚZES GYÖRGYI
DR. NAGY FERENC
DR. TULASSAY ZSOLT
DR. WITTMANN TIBOR
DR. SZALAY ADRIENN 313 KRÓNIKUS HEPATITIS B ÉS C VÍRUS INFEKCIÓ
DR. KÓSA DEZIDER GYAKORISÁGA GONDOZOTT HEMODIALIZÁLT
DR. GERENCSÉR ÉVA VESEBETEGEINKBEN
DR. RIBICZEY PÁL
DR. GASZTONYI BEÁTA
DR. SZENES MÁRIA 319 SZÖVETI TRANSZGLUTAMINÁZ-ELLENES
DR. BALI OTTILIA AUTOANTITESTEN ALAPULÓ
DR. FISCHER TÜNDE SZŰRŐVIZSGÁLATOK COELIAKIÁS BETEGEK
DR. GÁRDOS LÁSZLÓ ELSŐFOKÚ, FELNŐTTKORÚ ROKONAI KÖZÖTT A
DR. NAGY TATYJÁNA ZALA MEGYEI KÓRHÁZBAN - KEZDETI LÉPÉSEK
DR. VÖLGYI ZOLTÁN
DR. GASZTONYI BEÁTA

KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ

DR. BLÁZOVICS ANNA 323 FALK SZIMPÓZIUM BUDAPESTEN

LEVÉL A SZERKESZTŐHÖZ

DR. FEHÉR JÁNOS 328 SZILIMARIN A KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉGEK
KEZELÉSÉBEN: MÚLT ÉS JÖVŐ

A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

RÁNKI JÚLIA 330 A VARÁZSLÓ KERTJE

333 A MBT DÉLMAGYARORSZÁGI DECENTRUMA
VÁNDORGYŰLÉSÉN ELHANGZOTT ELŐADÁSOK
ÖSSZEFOGLALÓI

A Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza (7100 Szekszárd, Béri B. Á. u. 5-7.)
szakvizsgázott vagy szakvizsga előtt álló orvosok részére pályázatot hirdet az alábbi osztályra:

Belgyógyászati osztály (Pincehely)

Pályázati határidő a megjelentéstől számított 30 nap. Az állás a benyújtott pályázat elbírálását követően
azonnal betölthető. Első és ráépített szakvizsga megszerzését támogatjuk. Bérezés Kjt. alapján.

A pincehelyi kórház területén szolgálati lakás áll rendelkezésre.

A pályázatokat a fenti címre Dr. Muth Lajos főigazgató főorvos részére lehet benyújtani.

Tartalmasan,
tovább




Az első és egyetlen elfogadott
szisztémás kezelés, mely
szignifikánsan meghosszabbítja
a teljes túlélést
hepatocellularis carcinomában

Az ÉLETRE koncentrál

Rövidített Alkalmazási Előírás:

Nexavar 200 mg filmtabletta (112 db/doboz)

Hatóanyag és mennyiségi összetétel: 200 mg szorafenib filmtablettánként (szorafenib-tozilát formájában). **Terápiás javallatok:** A Nexavar olyan, előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes carcinomában szenvedő betegek kezelésére javasolt, akiknél a korábbi interferon-alfa, illetve interleukin-2 alapú terápia hatástalan volt, illetve akik ilyen kezelésre alkalmatlannak tekinthetők. A Nexavar a hepatocellularis carcinoma kezelésére javasolt. **Adagolás és alkalmazás:** A Nexavar kezelésnek a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell történnie. A javasolt adagja felnőtteknek 400 mg naponta kétszer. Étkezések között vagy alacsony zsírtartalmú étellel ajánlatos bevenni. A kezelést addig kell folytatni, amíg klinikailag kedvező hatású, illetve amíg türethetetlen toxicitás lép fel. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Mellékhatások:** A leggyakoribb mellékhatás a kéz-láb bőrréakció és a bőrkítetés, rendszerint a kezelés első hat hetében jelentkezik. A dermatológiai toxicitás helyi tünetei kezeléssel, a terápia átmeneti felfüggesztésével és/vagy az adag módosításával, vagy súlyos esetekben a kezelés beszüntetésével tartható kézben. A betegeknek az artériás hypertonia gyakoribb előfordulását figyelniük meg. A magas vérnyomás általában enyhe vagy közepes mértékű volt, a kezelés korai szakaszában alakult ki, és hagyományos antihipertensív terápiával kézben tartható volt. Fokozódhat a vérzékenység kockázata. Nagyon gyakori mellékhatások: lymphopenia, hypophosphataemia, haemorrhagia, hypertonia, hasmenés, hányinger, kiütés, alopecia, kéz-láb szindróma, erythema, viszketés, hányás, kimerültség, fájdalom, fokozott amilázaktivitás, fokozott lipázaktivitás. Gyakori mellékhatások: leukopenia, neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, anorexia, depresszió, perifériás szenzoros neuropathia, tinnitus, rekedtség, székrekedés, stomatitis, dyspepsia, dysphagia, száraz bőr, hólyagos dermatitis, akne, a bőr hámlása, ízületi fájdalom, izomfájdalom, merevedési zavar, asthenia, láz, influenza-szerű megbetegedés, tesszélycsökkenés, átmeneti transzaminázaktivitás-fokozódás. **Felhasználhatósági időtartam:** 30 hónap. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. **Forgalomba Hozatali Engedély jogosultja:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Németország. **Forgalomba Hozatali Engedély első kiadásának/megújításának dátuma:** 2006. július. Kérjük a használat előtt felcéltenül olvassa el a teljes Alkalmazási Előírást! A Nexavar hepatocellularis carcinoma kezelésében TB által történő támogatása jelenleg elbírálás alatt áll. **Fogasztori ár:** 1.006.092 Ft

 Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Hungária Kft., 1123 Bp., Alkotás u. 50
Tel.: 1-487-41-00, Fax: 1-212-15-74

 **Nexavar**[®]
(sorafenib) tablettá

per os

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

Dr. Lehoczky Dezső

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

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

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. de Châtel Rudolf

Dr. Herszényi László

Dr. Karádi István

Dr. Rácz Károly

Dr. Romics László

Dr. Sonkodi Sándor

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szemere Pál

Dr. Tenczer József

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Lívia

Dr. Wittmann Tibor

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

Dr. Jakó János

Dr. Süle Tamás

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.

1146 Budapest, Hermina út 57-59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Gutti Péter

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető

a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek

4200 Ft, közületeknek 6825 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági

díja tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az

előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2008. Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelenítéséhez az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532 • ISSN 0133-5464

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

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Lakatos Gábor

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

Dr. Molnár Tamás

1965-ben született Szegeden. A Szegedi Orvostudományi Egyetemen 1990-ben végzett, 1994 óta dolgozik a SZTE I. Belklinikán jelenleg adjunktusi minősítésben. 2006 óta elnökségi tagja a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Vastagbél Szekciójának. Fő érdeklődési területe a bél gyulladásoos betegségei. Megjelent közlemények száma: 55, független idézettség: 273.

Dr. Szalay Adrienn

2004-ben végzett a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. A diploma megszerzése óta a Zala Megyei Kórház Belgyógyászati Osztályán dolgozik, belgyógyászat szakvizsga előtt áll. Tagja a Magyar Belgyógyász Társaságnak és a Magyar Nephrologiai Társaságnak. Fő érdeklődési területe a nephrológia, ezen belül a hemodializált vesebetegek hepatitiszfertőzöttsége ill. kezelési lehetőségei.

Dr. Székely Hajnal

2001-ben szerzett diplomát a Marosvásárhegyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 2003-ban a SE ÁOK és az Oktatási Minisztérium Ekvivalencia és információs Központja által szervezett szakmai vizsgát tett. 2004–2006 között gasztroenterológus rezidensként, 2006 óta szakorvosjelöltként dolgozik a SE II. Belgyógyászati Klinikáján.

Dr. Szenes Mária

1981-ben végzett a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Karán. Belgyógyász, gasztroenterológus, onkológus szakképesítéssel rendelkezik. A Zala Megyei Kórház Belgyógyászati osztályán főorvosként dolgozik. Fő érdeklődési területe a gasztro-onkológia, ezen belül a colorectalis pre-malignus, malignus betegségek, valamint a coeliakia. A Zalaegerszegen bevezetett colorectalis daganatok szűrővizsgálati program szakmai koordinátora.

Dr. Werling Klára

1983-ban „summa cum laude” végzett a Pécsi Orvostudományi Egyetemen. 1983-tól 1988-ig a POTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozott. 1988 óta a SOTE II. sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa. 1993 óta osztályvezető egyetemi tanársegéd, 2001 óta egyetemi adjunktus. A magyar hallgatók oktatásán kívül részt vesz a német hallgatók képzésében is. Belgyógyász gasztroenterológus szakorvos, tudományos érdeklődési területe a hepatológia. PhD doktori dolgozatának témája a hepatitisz C vírus hatása a hepatocyták proliferációjára és a máj regenerációjára volt.

the power of

in ulcerative colitis

Pentasa
mesalazine 5-ASA

**2 g retard
granulátum**



Pentasa
mesalazine 5-ASA

5 szempont, 1 cél: REMISSZIÓ

- hatékonyság
- compliance
- életminőség
- támasz
- tapasztalat

Rövidített alkalmazási előírát

A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE:

Pentasa 500 retard tabletta × 100; **Pentasa 2 g retard granulátum** × 60; **Pentasa végbélkúp** × 28; **Pentasa 1 g klizma** / 100 ml × 7
Összetétel: 500 retard tabletta: 500 mg mesalazin tabletként; **Retard granulátum 2 g** × 2000 mg mesalazin tasakonként; **Kúp:** 1000 mg mesalazin kúpként; **Klizma:** 1000 mg mesalazin 100 ml szuszpenzióban

Terápiás javallatok: **Pentasa 500 retard tabletta** és **Pentasa 2 g retard** (elhúzódó hatóanyag-felszabadulási) **granulátum:** Enyhé vagy közepesen súlyos colitis ulcerosa (colitis, proctosigmoiditis, proctitis) akut lefolyásának (schub) kezelése, ill. a recidiva megelőzése. Aktív morbus Crohn tüneti kezelése. **Pentasa végbélkúp:** Végbélr. korlátozott colitis ulcerosa kezelése. **Pentasa klizma (1 g):** Ulceratív proctosigmoiditis, enyhé és mérsékelt lefolyású akut és lassanló kezelése.

Adagolás és alkalmazás módja: **Pentasa 500 retard tabletta** és **Pentasa 2 g retard** (elhúzódó hatóanyag-felszabadulási) **granulátum:** Az adagolás egyéni, a betegség lefolyásától függ.

Szokásos adagja: **Colitis ulcerosa: Akut kezelés:** Felntettek, általában 2 g mesalazin naponta 2 részre elosztva, azaz naponta 2-szer 2 Pentasa 500 retard tabletta vagy naponta 2-szer 1 tasak retard granulátum. Nem kielégítő hatás esetén a dózis naponta 4-gig emelhető, azaz naponta legfeljebb 2-szer 4 Pentasa 500 retard tabletta vagy 2-szer 2 tasak Pentasa retard 1 g granulátum vagy 2-szer 1 tasak Pentasa 2 g granulátum adható. **Gyermékek:** (14 éves kortól, ill. 50 kg tökg felett) legfeljebb 20-30 mg/ttk naponta 2-3 részre elosztva, azaz 2-3-szor 1 retard tabletta, (14 év feletti gyermekek kezelésére az alacsonyabb hatóanyag-tartalmú Pentasa 500 retard tabletta javasolt). **Fenntartó kezelés:** Felntettek: legfeljebb

2 g mesalazin naponta. **Gyermékek:** (14 éves kortól, ill. 50 tkg felett) legfeljebb 20-30 mg/ttk naponta 2-3 részre elosztva, azaz naponta 2-3-szor 1 retard tabletta. (14 év feletti gyermekek kezelésére az alacsonyabb hatóanyag-tartalmú Pentasa 500 retard tabletta javasolt).

Crohn betegség: Akut kezelés: Felntettek: naponta maximum 4 g mesalazin 2 részre elosztva. **Gyermékek:** 14 éves kortól, ill. 50 tkg felett 20-30 mg/ttk naponta 2-3 részre elosztva. **Fenntartó kezelés:** Felntettek: a kezelési dózist egyénleg kell megállapítani, de maximum 4 g naponta több részre elosztva. **Gyermékek:** 14 éves kortól, ill. 50 tkg felett 20-30 mg/ttk naponta 2-3 részre elosztva. **A Pentasa tablettát és granulátumot** szétrágás nélkül, lehetőleg étkezés közben, sok folyadékkal kell bevenni. **A Pentasa retard granulátumot a nyelvre kell ontani és sok vízzel vagy gyümölcslével kell lenyelni.** A tabletták bevételenek megkönyösítése a tablettát hűve lehet tenni kb. 50 ml hideg vízbe majd elkeverés után azonnal meg kell inni. A kezelés időtartama a betegség lefolyásához igazodik. Tartós kezelésre alkalmas. **A Pentasa végbélkúp:** Szokásos adagja felntetteknek 1 kúpot naponta a végbébe helyezni. Az akut kezelés időtartama általában 2-4 hétre terjed ki. Esetleg hosszabb alkalmazású időtartama a betegség lefolyásához igazodik. **Pentasa klizma:** 1 adag klizma lefekvés előtt. A 100ml rektális szuszpenziót használat előtt alaposan fel kell rázni. A védő alumínium fóliát közvetlenül a felnyitás előtt kell eldobjítani. A kúp és rektális szuszpenzió beadás előtt ajánlott a székletürítés.

Ellenjavallatok: Mezalazinnal, szalicilátokkal vagy a készítmény egyéb összetevőivel szembeni túlérzékenység. Súlyos máj- és veselégtelenség. Gyomor és nyombélfekély. Vérkénesyegségi hiány. **A Pentasa 500 mg retard tabletta, a retard granulátum (10, 2 g), a végbélkúp és a rektális szuszpenzió (1g) 14 év alatti, ill. 50 kg**

alatti gyermekek kezelésére nem javasolt.

Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók: Óvatosan adható együtt: Kortikoidokkal; anti-koagulánsokkal; szulfonilkarbamid típusú orális antimetabolikumokkal; szimptomatikus furazszonimiddel; probenidddel; szulfonipirazonnal; metoklopramittal; vitaminnal. Terhesség és szoptatás alatt akkor adható, ha a kezelőorvos gondosan mérlegeli a terápiás előnyökökatat arányát. A Pentasaval való kezelés a gépkocsivezetést, illetve egyéb gépkészelti képességeket valószínűleg nem befolyásolja.

Nem kívánatos hatások: fejfájás; hasmenés; hasi fájdalom; hányinger; hányás; allergias kiütések (csalánkiütések; erythemas kiütések). A klinikai tapasztalatok alapján megállapítható, hogy a mesalazin per os is és rektálisan is inkább lokális, mint szisztémás hatással rendelkezik. A mesalazin in vitro és in vivo körülmények között is gátolja a gyulladáshoz vezető folyamatokban a magnóvekedést fokozó hatást, csökkent a citokin és arhidonsav termelődést, és csökkentti a szabad gyökök kialakulását a gyulladáshoz béli szövetekben.

Segédanyagok: **Tabletta:** Magnézium-sztearát; talkum; ehl-cellulóz; polividion; mikrokrisztályos cellulóz. **Granulátum:** Elicellulóz; mikrokrisztályos cellulóz. **Kúp:** Magnézium-sztearát; talkum; polividion; makrogol 6000. **Rektális szuszpenzió:** Nátrium-edetát; nátrium-diszulfid; nátrium-acetát; tisztított víz; sósav. **Inkompatibilitások:** Nem ismertek. **Felhasználhatóságú időtartam:**

Pentasa 500 retard tabletta	3 év
Pentasa 1 g retard granulátum	2 év
Pentasa 2 g retard granulátum	2 év
Pentasa kúp (1g)	3 év
Pentasa 1 rektális szuszpenzió	2 év

Különleges tárolási előírások: **Tabletta:** Legfeljebb 25°C-on, száraz helyen tárolandó. **Fenyttől védve tartandó.** **Granulátum:** Legfeljebb 25°C-on, eredeti csomagolásban tárolandó. **Kúp:** Legfeljebb 25°C-on, száraz helyen tárolandó. **Rektális szuszpenzió:** Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások: Megjegyzés: * (egy kereszt)

Összifoglalás: 11.1 csoport

Korlátozott árnyvny orvosi rendelvényhez kötött szakorvos/órház

diagnosztikáért járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J)

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGSÚLTJA:

Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi Kft.

H-1138 Budapest, Váci út 140. – Magyarország

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA:

OGYI-T-4798/01 (retard tabletta)

OGYI-T-7798/01 (1 retard granulátum)

OGYI-T-10487/01 (2 g retard granulátum)

OGYI-T-4798/01 (kúp)

OGYI-T-7596/01 (rektális szuszpenzió)

A Pentasa 2 g retard granulátum × 60 fogyasztó ára: 25 437,- Ft

EU 90% 11/0, 11/2 pont támogatással: Tétlial díja: 2 544,- Ft

Ferring Magyarország Kft.
1138 Budapest, Váci út 140.
Tel.:06-1-236 3800, Fax:06-1-236 3899

FERRING
PHARMACEUTICALS

A GASZTROENTEROLÓGIAI SZAKMAI KOLLÉGIUM MÓDSZERTANI LEVELE: A TUMOR NECROSIS FAKTOR ALFA ELLENI KEZELÉS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN

1. Bevezetés

A gyulladós bélbetegségek (inflammatory bowel disease – IBD) két klasszikus képviselője a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC). Előbbi az emésztőrendszer bármely részét érintő, de leggyakrabban a terminális ileumot és vastagbelet támadó, a bélfal minden rétegére kiterjedő granulomatosus gyulladós bélbetegség; utóbbi pedig kizárólag a vastagbél nyálkahártyáját érintő megbetegedés. Az esetek mintegy 10%-ában a két bélbetegség között a diagnózis felállításakor nem lehet különbséget tenni.

Az IBD mindkét típusának tisztázatlan a kóroka, de bizonyos meghatározó fontosságú kórtani folyamatok az utóbbi évek kutatási eredményei alapján ismertek. Bár az egyes betegségekben más és más gyulladós mediátor-családok és eltérő fehérvérsejt-populációk aktívak, a tumor necrosis faktor alfa (TNF α) működése mindkét betegségben kifejezett és kulcsfontosságú. A TNF α a gyulladásban aktív sejtek programozott sejthalálát gátló, a bélnyálkahártya áteresztőképességét fokozó, egyéb gyulladós mediátorok termelődését elősegítő citokin.

A diagnózis alapja mindkét betegségben hármas. A kórtörténet és klinikai jelek, az endoszkópos kép és az egyéb képalkotó vizsgálatok leletei és a szövettani vizsgálat együttes értékelése teszi lehetővé a

betegségtípus pontos meghatározását. A diagnosztikus hármashól két tényező teljesülése esetén az esetek 90%-ában felállítható a kórisme.

Crohn-betegség esetén jellemző tünetek a hasi fájdalom, gyakori széklet (amely UC-hez képest kevésbé gyakran véres), lázas állapot. Végbél-környéki vagy egyéb (rekto-vaginális, esetleg enterokután) elhelyezkedésű sipolyok elsősorban CD-ben fordulnak elő. Az endoszkópia során ép nyálkahártyával határolt beteg területeket látunk, környezetük vérbő, a hosszanti fekélyek jellegzetesen tagolják a nyálkahártyát. A Bauhin-billentyű, az ileum gyulladt, fekélyes, szűkült endoszkópos képet mutathat. Vékonybél-érintettségre leggyakrabban a CT- vagy MR-enteroclysis vagy a kapszulas endoszkópia során leírt jellegzetes eltérések utalnak. Bár a szövettani vizsgálat során észlelhető jellegzetes granulomák a CD diagnózisát egyértelművé teszik, ezeket az eltéréseket igen ritkán észleljük a biopsziás minták szövettani feldolgozása során. Microgranulomák UC-ben is előfordulhatnak.

Colitis ulcerosában gyakoribb a hasmenés, amely legtöbbször véres. Jellemző még a sürgető székelési inger, hasi fájdalom és fogyás. Az esetek mintegy 70%-ában a bal colonfél beteg, a végbél minden esetben érintett. A colitis ulcerosát nem kísérik sipolyok. Az endoszkópián jellegzetesen folyamatos eltérése-

A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium a következő centrumokat jelölte meg a biológiai kezelés elvégzésére

- 0140 Semmelweis Egyetem, Budapest (Általános Orvostudományi Kar)
- 01A6 Állami Egészségügyi Központ, Budapest
- 0242 Pécsi Tudományegyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum
- 0500 Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, II. Belgyógyászati-Gasztroenterológiai Osztály, Miskolc
- 0643 Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
- 0801 Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Győr
- 0940 Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum
- 1701 Tolna Megyei Önkormányzat Kórháza, Szekszárd
- 1801 Markusovszky Kórház Zrt., Szombathely
- 1901 Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém
- 2001 Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg
- 0201 Baranya Megyei Kórház, Pécs
- 1401 Kaposi Mór Oktatókórház, Kaposvár
- 0106 Szent János Kórház, Budapest

1. táblázat. A Crohn-betegség klinikai stádiumainak meghatározása, és a gyulladáso esetekben megfeleltethető CDAI pontszám (inaktív állapot minősítése: CDAI < 150)

- Enyhe-középsúlyos betegség: járóbeteg, láztalan, hasi fájdalom nem jelentős, súlyvesztés nem haladja meg az eredeti testsúly 10%-át; nincsen hasi izomvédekezés, tapintható szövetmassza vagy kiszáradás jelei. (CDAI: 150–220)
- Középsúlyos-súlyos beteg: az a beteg, aki az enyhe-középsúlyos betegségre indikált gyógyszerekre nem reagál, lázas, testsúlyvesztése jelentős (>10%), hasi fájdalma van, sipolyképződéssel járó betegsége van, időszakosan hányinger vagy hányás gyötri (mely még nem utal bélelzáródásra), vérszegénysége jelentős. (CDAI: 220–450)
- Súlyos-fulmináns betegség: szájon át alkalmazott szteroid- és/vagy immunszuppresszív kezelésre nem reagáló beteg, magas lázzal, gyakori hányással, bélelzáródásra utaló egyéb tünetekkel, hasi izomvédekezéssel, jelentős fogyással vagy hasi tályogra utaló klinikai jellel. (CDAI > 450)

ket (fényvesztett nyálkahártya, hyperaemia, erosiók, fekélyek) látunk, az egyéb képalkotó vizsgálatok segíthetnek az érintett bélszakaszok feltérképezésében és a toxikus szövödmények kizárásában. A szövettani lelet jellegzetes eltérése a crypta-abscessus, a minta értékeléséhez feltétlenül szükséges az aktuálisan alkalmazott kezelés ismerete is, hiszen a gyógyszerek a szövettani jeleket befolyásolják.

A két IBD kezeléskor elsősorban a kezelés célját (remisszió elérése, relapszus megelőzése, a nyálkahártya gyógyulásának előidézése, a kórházi tartózkodás csökkentése, szteroidspórolás), a betegség aktivitását, az érintett bélszakaszokat és esetleges bélrendszeren kívüli tüneteket, a korábban alkalmazott kezelést vesszük figyelembe.

A kezelés célja lehet indukciós vagy fenntartó. Az indukciós kezelés célja a beteg jobb klinikai állapotba hozása. Sikeres indukciós kezeléssel a beteg tünetmentessé tehető (remisszió), tünetei nagyfokban csökkenhetnek (reagálás), az esetek egy részében azonban a betegek az adott kezelésre nem reagálnak (non-responderek). A fenntartó kezelés célja az elért remisszió vagy reagálás megtartása.

A Crohn-betegség aktivitását az igen eltérő megjelenési formák miatt a gyakorlatban ritkán határozzuk meg numerikus skálákkal (Crohn-betegség aktivitási index – CDAI), ilyenkor jól alkalmazhatók a nemzetközileg is bevált szóveges meghatározások (1. táblázat). Sem a szóveges skálák, sem a CDAI nem tükrözi a betegség aktivitását a sztenotizáló és fisztulázó ese-

tekben. Aktív fisztulával (perianális vagy egyéb lokalizációjú) szövődött M. Crohn-t súlyosnak tekintünk.

Colitis ulcerosában a leggyakrabban alkalmazott aktivitási mérőszám a Truelove–Witts-index (2. táblázat).

Az érintett bélszakaszok pontos felmérése az indukciós és fenntartó kezeléshez alkalmazott gyógyszerek megválasztásához szükséges. A CD-ben gyakran látható sipolyok helyes kezeléséhez szükséges az anatómiai viszonyok tisztázása és az esetleges aktív (nem drenált) tályogok kizárása. Emésztőrendszeren kívüli tünetek is befolyásolhatják a gyógyszerválasztást.

A korábban alkalmazott kezelések tekintetében az utóbbi időben szemléletváltás következett be. Az egyes gyógyszerek hatékonyságáról új adatok állnak rendelkezésre, így indikációs körök változtak. Másrészt a korábban alkalmazott, úgynevezett „felépítő” (az enyhe kezeléstől a hatékonyabb, de több mellékhatással és szövödménnyel fenyegető kezelés felé haladó) szemlélettel szemben a „leépítő” (a nagy valószínűséggel hatékony indukciós kezelést az elsőként, majd hatékony fenntartó kezelést alkalmazó) szemlélet alkalmazása mellett egyre több eredmény szól. A két kezelési típus között kizárásos jellegű elsőbbség jelenleg nem bizonyított, a kezelés megtervezésekor egyéni elbírálás alapján választható egyik vagy másik kezelési szemlélet. A betegség súlyosabb lefolyását előrejelző klinikai tényezők (40 év alatti életkor alatt kezdődő IBD, dohányzás, jelentős szteroidigény, colon/perianális CD) fennállása esetén inkább a leépítő kezelési séma alkalmazása javasolt a kezdeti kezeléskor.

2. táblázat. A UC aktivitását leíró, leggyakrabban alkalmazott Truelove–Witts-index. (Középsúlyos betegség: az enyhe és súlyos közti állapotok)

	Enyhe	Súlyos
1. hasmenések száma	<4	>6
2. véres széklet	±	++
3. testhő	normál	>37,5 °C
4. pulzus	normál	>90/perc
5. hemoglobinszint	normális	<75%
6. súlyvesztés	<30	>30

2. A TNF α -ellenes antitest kezelés indikációi

Általános megfontolások

A TNF α -ellenes (anti-TNF α) antitest kezelés a bizonyítékokon alapuló orvoslás elveinek megfelelő nemzetközi vizsgálatok eredményei alapján több esetben bizonyult hatékonynak, mint az az egyes gyógyszerek alkalmazási előírásaiban szerepel.

Crohn-betegségben az indikáció felállításának numerikus skálákhoz kötése a betegség sokfélesége miatt nehézkes, és a mindennapokban alig megva-

lósítható, adott beteg esetén az anti-TNF α kezelés hatékonyságának pontos megítélése kívánatos. Erre a célra gyulladáson alapuló CD esetén a Crohn-betegség aktivitási index (CAI) javasolt. Sikeres a kezelés reagálás vagy a remisszió elérésekor, tehát a CAI 70 pontos csökkenése vagy a CAI < 150 pont elérése esetében. Sipolyokkal szövődött esetekben a válódékozó sipolyok számának feleződésekor beszélünk sikeres kezeléstről.

Colitis ulcerosa esetében a Truelove–Witts-index csökkenése esetén a klinikai válasz sikeres. Visszaesésnek (relapszus) nevezzük a CAI 70 pontos, colitis ulcerosában a Truelove–Witts-besorolás szerinti súlyosbodását.

Extraintesztinális manifesztáció esetében a sikeresség elbírálásában a klinikai jelek javulása a mérvadó.

Crohn-betegség esetében mindkét, hazánkban elérhető anti-TNF α antitest (infiximab – Remicade® és adalimumab – Humira®) alkalmazási előírata szerint – amennyiben a biológiai terápia indokolt – elsőként választható indukciós és fenntartó kezelésre.

Gyermekgyógyászati alkalmazás CD esetén jelenleg csak infiximabbal engedélyezett.

Colitis ulcerosa kezelésére jelenleg csak az infiximab engedélyezett.

Szteroidfüggőnek tartunk minden olyan IBD-beteget, aki három hónap alatt nem tudja szteroiddózisát 10 mg/nap prednizolon ekvivalens szisztémás, vagy 3 mg/nap lokális (budenosid) szteroid alá csökkenteni. Szteroidfüggő az a beteg is, akinél a dózis az előzőekben meghatározott dózistartomány alá csökkenthető vagy elhagyható, de tünetei 3 hónapon belül fellángolnak.

Szteroidrezisztens az a gyulladáson alapuló bélbetegségben szenvedő egyén, aki nem reagál 0,75–1 mg/ttkg dózisban, maximum 4 héten alkalmazott szisztémás szteroidkezelésre.

A szteroidfüggőség és szteroidrezisztencia kimondása előtt törekedni kell az összes lehetséges, a szteroidkezelésre való reagálási készséget befolyásoló tényező vizsgálatára és az esetleges szövődmények kizárására.

A szteroidrezisztencia és szteroidfüggőség definícióját nem befolyásolja a beteg egyéb (pl. azathioprin / 6-mercaptopurin, methotrexat) kezelése.

A protokoll szerint alkalmazott anti-TNF α fenntartó kezelés minden tekintetben előnyösebb, mint a szükség esetén – ún. on demand – alkalmazott kezelés.

Hagyományos szerekkel (azathioprin / 6-mercaptopurin, methotrexat) történő, anti-TNF α kezeléssel egyidejű immunszuppresszió előnyösege a protokoll szerint történő időközönként alkalmazott anti-TNF α fenntartó kezelés esetén kérdéses (6 hónap után nem javasolt). Amennyiben a fenntartó anti-TNF α kezelés tervezhetősége bizonytalan (on demand), úgy az egyidejű, megfelelő dózisú immunszuppresszió javasolt.

Sikeres anti-TNF α fenntartó kezelés egy évig folytatandó. Ezt követően ajánlott endoszkópia végzése a nyálkahártya gyógyulásának megítélésére, jó határfok esetén a kezelés folytatása megfontolható.

Crohn-betegségben indokolt az anti-TNF indukciós kezelés

Infiximab (Remicade) esetében:

- Súlyos, aktív CD esetében: 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infundálási időtartamban. Az indukciós kezelésre (0., 2. és 6. héten alkalmazott 5 mg/ttkg dózisú infúzió) a 10–12. hétig nem reagáló betegek további infiximab-kezelését nem támasztják alá a rendelkezésre álló adatok.
- Fisztulaképződéssel járó CD esetében: Kezdő adagként 5 mg/ttkg infiximabot kell adni 2 órás infundálási időtartamban, ami további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten. Ha a beteg nem reagál a 3 adagolást követően, további infiximab-kezelés nem adható.

Adalimumab (Humira) esetében:

Javasolt az adalimumab adagolása súlyos CD-ben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére, 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a készítmény alkalmazható a 0. héten 160 mg (a dózis beadható 4 injekcióban egyetlen napon, vagy napi 2 injekcióban két egymást követő napon), a 2. héten 80 mg dózisban annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata.

Crohn-betegségben indokolt az anti-TNF fenntartó kezelés

Ha a beteg az indukciós anti-TNF α kezelésre reagált,

- Infiximab (Remicade) esetében:
 - Súlyos, aktív CD esetében: hatékony indukciós kezelést követően 8 hetente 5 mg/ttkg dózisban.
 - Fisztulaképződéssel járó aktív CD esetében, további 5 mg/ttkg-os infúziók 8 hetente.
- Adalimumab (Humira) esetében: a javasolt adag 40 mg minden 2. héten, szubkután injekcióban.

Colitis ulcerosában indokolt az infiximab indukciós kezelés

- Colitis ulcerosa súlyos akut stádiumában (1. indikációs pont) 7–10 napos, 1 mg/ttkg parenterális szteroiddózist alkalmazó kezelés után a szteroid indukciós hatékonyságára nem kell tovább várni, infiximab indukciós kezelés adandó 5 mg/ttkg

dózisban. Hatékonyság esetén a teljes indukciós kezelést (5 mg/ttkg infliximab parenterálisan a 2. héten és 6. héten) alkalmazni kell.

- Sztteroiddependens colitis ulcerosában 5 mg/ttkg dózisban a 0., 2. és 6. héten.
- Sztteroidrezisztens colitis ulcerosában 5 mg/ttkg dózisban a 0., 2. és 6. héten.

Colitis ulcerosában fenntartó infliximab kezelés indokolt

- Sikeres indukciós kezelés esetében (függetlenül az indikációtól) 8 hetente 5 mg/ttkg dózisban.

Megjegyzések az anti-TNF kezeléssel kapcsolatban

- Az anti-TNF kezelés hatékonysága bizonyított IBD-ben a következő extraintesztinális manifesztációk esetében: spondylitis, sacroileitis, arthritis, pyoderma gangraenosum, metasztatikus CD.
- Infliximab bizonyítottan hatásos terápiarefrakter indetermínált colitis és pouchitis eseteiben.
- Az infliximab alkalmazási előírásában nem szereplő, de bizonyított adat, hogy hatásvesztés esetén a dózis kétszeresére növelhető (10 mg/ttkg), illetve az alkalmazás intervalluma megrövidíthető.
- Az adalimumab alkalmazási előírátában nem szereplő, de bizonyított adat, hogy az adalimumab fisztulával szövődött M. Crohn kezelésében is hatékony.
- Kiméra anti-TNF α kezelés (infliximab) hatástalansága, vagy a gyógyszerre kialakuló allergia esetén human anti-TNF α (adalimumab) adása indokolt.
- Amennyiben a beteg adott anti-TNF α indukciós kezelésre non-responder, úgy más anti-TNF α szer hatásossága sem várható.
- Igazolt, hogy az infliximab-kezelés szűkülettel járó CD esetében sem ellenjavallt. A szűkülettel szövődött CD esetében a szűkület természetének elbírálása (ödémás/fibrotikus) nehéz feladat, klinikus-endoszkópos és radiológus konzultációját igényli. Tüneteket nem okozó, presztenotikus tágulattal nem járó szűkület esetén a kezelés alkalmazható, a beteget ilyenkor a fokozott kockázatról tájékoztatni kell. A rendelkezésre álló adatok alapján az adalimumab nem idéz elő bél-szűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

3. Ellenjavallatok anti-TNF α kezelés esetében

Teljesen ellenjavallt az anti-TNF α kezelés daganatos betegség vagy daganatmegelőző állapot, illetve aktív fertőzéses megbetegedés egyidejű fennállása (különös tekintettel az aktív tuberculosisra), vagy

szívelégtelenség (NYHA III-IV. stádium) fennállása esetén.

Hasi vagy végbél körüli aktív (nem drenált) tályog a kezelés ellenjavallatát képezi.

Ellenjavallt az anti-TNF α kezelés az ugyanazzal a szerrel tapasztalt allergia esetén.

4. Az anti-TNF α -kezelés további feltételei

Feltétele az aktív tuberculosis kizárása. Ehhez a kezelés előtt mellkasröntgen készítése szükséges. Tuberkulinteszt végzése javasolt, de tekintettel arra, hogy a betegek nagy része immunuszupprimált, nem elengedhetetlen feltétel.

Az anti-TNF α kezelések közül az infliximabban vannak tapasztalatok várandós betegekkel kapcsolatban. Az infliximab a 2. trimeszterig adható várandós kismamának (FDA B kategória). Infliximab-kezelés alatt a szoptatás kerülendő.

Az anti-TNF α kezelés megkezdése előtt a hepatitis B infekció kizárása javasolt, a kezelés alatti reaktiváció miatt.

Irodalom

1. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; **125**(5): 1503-1507.
2. Barrie A, Regueiro M: Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13**: 1424-1429.
3. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, Hommes DW, Lochs H, Angelucci E, Cocco A, Vucelic B, Hildebrand H, Kolacek S, Riis L, Lukas M, de Franchis R, Hamilton M, Jantschek G, Michetti P, O'Morain C, Anwar MM, Freitas JL, Mouzas IA, Baert F, Mitchell R, Hawkey CJ; European Crohn's and Colitis Organisation: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; **55**(Suppl. 1): i36-58.
4. Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, Mayer L, Regueiro C, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Schreiber S, Targan S, Travis S, Vermeire S: American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007; **133**(1): 312-339.
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; **132**(1): 52-65. Epub 2006 Nov 29.
6. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; **359**(9317): 1541-1549.

7. Hanauer SB, Sandborn W: Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**(3): 635-643.
8. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P: Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; **130**(2): 323-333; quiz 591.
9. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group: Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; **132**(3): 863-873; quiz 1165-6. Epub 2006 Dec 3.
10. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W: American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; **130**(3): 935-939.
11. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; **340**(18): 1398-1405.
12. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005 Dec 8; **353**(23): 2462-2476. Erratum in: *N Engl J Med* 2006; **354**(20): 2200.
13. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF: Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; **56**(9): 1232-1239. Epub 2007 Feb 13.
14. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF: Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; **146**(12): 829-838. Epub 2007 Apr 30.
15. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Van Deventer SJ: Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **23**(8): 1127-1136.
16. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg HW, Schreiber SW, Schölmerich H, Reinisch W for the European Crohn's and Colitis Organisation: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis *Gut* 2006; **55**(Suppl. 1): i1-i15.
17. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Turet E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ; European Crohn's and Colitis Organisation: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; **55**(Suppl. 1): i16-35.

ROWAchol[®]

ATC: A05 AX17

kapszula, csepp

Hepatobiliáris betegségek, mint pl. cholelithiasis, cholecystitis, biliaris spasmus, epevezeték dyskinesia, cholangitis, gyulladákos májbetegségek, a hepatobiliaris rendszer pre- és postoperatív kezelése, a kőképződés megelőzése.

sAtco

SATCO TRADING Co. Ltd.
Multi Plaza Irodaház
H-1119 Budapest, Fehérvári út 89-95.
Tel.: (+36-1) 371-0530
Tel./fax: (+36-1) 371-0531



ROWA[®]

Pharmaceuticals Ltd.
Bantry, Co. Cork,
Ireland.

Nephrolithiasis, ureterolithiasis és az ezekhez kapcsolódó tünetek. Műtéti kőeltávolítás és spontán kőtávozás utáni kőprofilaxis. Enyhe húgyúti infekciókban a diuresis elősegítése.

ATC: G04B X20

kapszula, csepp

ROWAtinex[®]

ÚJABB SZEMPONTOK A *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-FERTŐZÉS MEGÍTÉLÉSÉHEZ

Dr. Lakatos Gábor, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: A *Clostridium difficile*-fertőzés az antibiotikus kezelés következtében kialakuló hasmenéses esetek (AAD) 15–25%-áért felelős. A *C. difficile* fontos nosokomiális kórokozó, az antibiotikus kezelés és a kórházi ápolás növeli a fertőzés kockázatát. Az egészséges bélflóra összetételének megváltozása, a kórokozó által termelt toxinok, a gyengült immunrendszer egyaránt fontos szerepet játszanak a fertőzés kialakulásában. A klinikai kép az enyhe hasmenéstől a súlyos colitissig változatos lehet. Az elmúlt évtizedekben a *C. difficile*-fertőzés gyakoriságának és a kórokozó virulenciájának növekedését figyelték meg. Az Egyesült Államokban, Kanadában és az Egyesült Királyságban egy korábban ritkának tartott baktériumtörzs (NAP-1/027) okozott járványszerű betegséget. A NAP-1/027 törzs nagy mennyiségben termel toxin A-t és B-t, illetve egy ún. bináris toxint, a fertőzés a hagyományos törzseknel nagyobb mortalitással jár és kevésbé reagál az antibiotikus kezelésre. A kezelés alapját továbbra is metronidazol vagy vancomycin adása képezi. Probiotikumok, intravénás immunglobulin és rifampin adása jó hatású lehet rekurrens fertőzésben, de kontrollált tanulmányok jelenleg nem állnak rendelkezésre.

Kulcsszavak: *Clostridium difficile*, hasmenés, antibiotikum, pszudomembrános colitis

Lakatos G, Tulassay Z: NEW ASPECTS IN EVALUATION OF *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFECTION

SUMMARY: *Clostridium difficile* is responsible for 15–25% of cases of antibiotic-associated diarrhea (AAD). It is the major, known cause of nosocomial diarrhea. Antibiotic use and length of hospital stay correlate strongly with infection. The pathogenesis is multifactorial, involving altered bowel flora, production of toxins, and impaired host immunity. Clinical presentation may vary from mild diarrhoea to severe colitis and pseudomembranous colitis associated with high morbidity and mortality. The incidence and virulence of *C. difficile* infection are increasing. In recent years a new strain of *C. difficile* (NAP-1/027) has become prevalent in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Clostridium difficile* NAP-1/027 characteristically generates large amounts of toxins A and B, as well as an additional binary toxin and is associated with enhanced mortality and a poor response to antibiotic therapy. Metronidazole and vancomycin remain the mainstays of therapy. Adjunctive therapy with probiotics, intravenous immunoglobulin or rifaximin has been used in recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea, but controlled clinical trials are lacking.

Key words: *Clostridium difficile*, diarrhea, antibiotics, pseudomembranous colitis

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 285–292.

Az antibiotikus kezelés mellékhatásaként az esetek egy részében (5–25%) hasmenés léphet fel (antibiotic associated diarrhea – AAD), amelynek gyakorisága függ az antibiotikum típusától, illetve a vizsgált népesség jellegzetességeitől.⁸ Elsősorban a széles spektrumú, illetve az anaerob flórára ható szerek okozhatnak AAD-t.

A *C. difficile*-t mint az egészséges bélflóra tagját 1934-ben azonosították újszülöttekben. Az eredeti megnevezés *Bacillus difficilis* volt, amely a kórokozó tenyésztésének nehézségeire utalt.¹⁹ A pszudomembrános colitis (PML) és a baktérium kapcsolatát csupán később, 1978-ban írták le.⁵ A fertőzés enyhe hasmenést, PML-t, illetve súlyos, életet veszélyeztető colitist egyaránt okozhat. A súlyos colitisshez szepszis, toxikus megacolon, illetve vastagbél-perforáció fokozott veszélye társulhat.

Az elmúlt években a *Clostridium difficile*-fertőzés által okozott hasmenés (*Clostridium difficile*-associated diarrhea – CDAD) gyakorisága növekedett a világ számos országában. Ezen belül nőtt a súlyos esetek aránya, illetve a korábban kis kockázatúnak tartott csoportokban (fiatal nők, gyerekek, antibiotikum-kezelésben nem részesült betegek) gyakoribbá vált a betegség.⁵⁴ A *C. difficile* mellett a *Clostridium perfringens* és a *Staphylococcus aureus* is okozhatnak AAD-t.¹

Epidemiológia

Az *C. difficile*-fertőzés gyakoriságának elmúlt évtizedekben tapasztalható növekedése elsősorban a harmadik generációs cefalosporinok és a fluorokinolonok elterjedt használatával magyarázható. A *C.*

difficile az AAD-esetek 15–25%-áért felelős.⁴ A fertőzés gyakoriságát évente 8/100000 főre becsülik a népességben.²² Egy francia háziorvos által elvégzett prospektív tanulmányban az antibiotikummal kezelt betegek 17,5%-ában jelentkezett hasmenés. A hasmenéses betegek 8,7%-ában mutattak ki toxintermelő *C. difficile*-t, míg azokban, akikben nem jelentkezett hasmenés, csupán 1,4%-ban.⁶

A *C. difficile* fontos nozokomiális kórokozó, a kórházi kezelés növeli a fertőzés kockázatát. A kórházban kezelt betegek körében 0,1–2%-os gyakoriságú a CDAD.² Olson és mtsai egy minneapolis-i kórház 10 éves beteganyagát vizsgálták. Összesen 908 CDAD-esetet találtak, 0,4–1%-os éves gyakorisággal. Az esetek 93%-át kórházban szerzett fertőzés következményének tartották.⁴⁰ Egy másik tanulmányban azt vizsgálták, hogy milyen hatást gyakorol a hospitalizáció a *C. difficile*-fertőzés gyakoriságára. A betegek kórházba kerülését megelőzően észlelt (közösségben szerzett) 5%-os fertőzöttségi arány a kórházi tartózkodást követően 26%-ra emelkedett.³⁴

Bowen és mtsai vizsgálatában 0,42% volt a CDAD gyakorisága. A betegség gyakrabban jelentkezett csontvelőtranszplantációt, illetve mellkassebészeti beavatkozást követően.¹⁰ A CDAD gyakoribb onkohematológiai és intenzív osztályokon is, ami a legyengült immunrendszer szerepét mutatja a betegség patogenezisében.

A CDAD húszszor gyakrabban fordul elő 65 évnél idősebbekben, mint a fiatalabb korosztályokban.⁵⁵ A betegség gyakoribb a téli hónapokban, feltehetően az ilyenkor gyakoribb légúti betegségek antibiotikus kezelése következtében.

Észak-Amerikában a hatékony kezelési módok és a fertőzés megelőzését célzó intézkedések ellenére az elmúlt évtizedben tovább nőtt a CDAD gyakorisága. Kanada Quebec tartományában 2002-ben a CDAD járványszerű előfordulását tapasztalták.⁴⁴ A betegség gyakorisága egy éven belül többszörösére emelkedett, ami elsősorban a 65 évnél idősebb korosztályt érintette. A korábban tapasztaltakhoz képest a betegek nagyobb hányadában lépett fel súlyos szövődmény (pl. toxikus megacolon), több beteg igé-

nyelt intenzív osztályos kezelést, sebészi beavatkozást. Míg 1991–1992-ben a betegek 4,7%-a halt meg harminc napon belül CDAD következtében, ebben az időszakban ez az arány 13,8%-ra nőtt. Kanadában a betegség kevésbé reagált a hagyományos kezelésre. Metronidazol-kezelés során gyakrabban alakult ki szövődmény, mint vancomycin alkalmazásakor. A korábban látott járványokhoz képest különbség volt az is, hogy míg korábban általában egy intézményre korlátozódtak, ebben az esetben egy egész régió (Estrie), a területén található 12 kórházzal érintett volt.

A Quebecben járványt okozó baktériumtörzsek tipizálásakor a vizsgált minták 82,2%-ában ugyanazon törzshöz, a NAP1/027-hez tartozó egyedet találtak.²⁸ A NAP1/027 törzs toxintermelése egy genotípus eredményeként többszöröse a hagyományosan ismert törzsekének. A NAP1/027-t korábban a CDAD ritka okaként tartották számon. McDonald és mtsai az Egyesült Államok hat különböző államának nyolc olyan kórházában végezték felmérésüket, ahol a CDAD az átlagosnál nagyobb hányadban fordult elő.²⁹ A NAP1/027 törzs mind a nyolc kórházban jelen volt, öt intézményben a minták több mint 50%-ában volt kimutatható. A NAP1/027 előfordulását Európában Nagy-Britanniából, Hollandiából és Belgiumból jelentették.¹²

Kockázati tényezők

Környezeti tényezők

A *C. difficile* spóráképző tulajdonságú, ezáltal igen hosszú ideig képes életben maradni különböző tárgyak felszínén. A kórházakban, ápolási otthonokban, illetve rehabilitációs intézetekben történő ápolás a CDAD jól ismert kockázati tényezője. A kezelés időtartamának növekedése, illetve a fertőzött betegekkel való kontaktus tovább növeli a betegség esélyét (1. táblázat).

A CDAD kockázata szorosan összefügg az intézmények higiénés viszonyaival, fertőtlenítési szokásaival. Az alkoholos kézfertőtlenítés például kevésbé alkalmas a *C. difficile*-spórák eltávolítására az egészségügyi dolgozók kezéről, mint a szappanos kézmosás. Az egészségügyi intézményekben hagyományosan fertőtlenítésre használt kvaterner ammóniumsóok nem sporicid hatásúak, alkalmatlanok a környezet *C. difficile*-től való megtisztítására. Számos vizsgálat igazolta, hogy *C. difficile*-járványok esetén a hagyományos fertőtlenítőszer 10%-os, sporicid hatású hipoklorit-tartalmú oldatokkal való helyettesítése a CDAD esetek szignifikáns csökkenéséhez vezetett.⁴¹

Gazdaszervezeti tényezők

Az immunrendszer szerepe

Az immunrendszer központi szerepet játszik a CDAD kialakulásában. Egy vizsgálatban azokban a betegek-

1. táblázat A CDAD kockázati tényezői

- Idős kor
- Társbetegségek
- Károsodott immunrendszer
- Ápolás kórházakban, idősek otthonában, rehabilitációs intézetben
- Hosszú ideig tartó kórházi kezelés
- Nazogasztrikus szonda alkalmazása
- Nem megfelelő higiénés és fertőtlenítési szokások
- Antibiotikumok (clindamycin, cefalosporinok, fluorokinolonok)
- Hosszú ideig tartó antibiotikus kezelés
- Savszekréció-gátlók (?)

ben, akikben a *C. difficile* kolonizációját követően a szérum antitoxin-A IgG szintje nem növekedett megfelelő mértékben, szignifikánsan gyakrabban alakult ki hasmenés.²⁷ Egy másik tanulmányban visszatérő CDAD gyakrabban alakult ki azokban, akiknek a vastagbél-nyálkahártyájában az IgA-termelő sejtek kisebb számban voltak jelen.²³ A CDAD gyakoribb időskori előfordulása összefügghet az immunrendszer csökkent működésével, de kizárólag ezzel nem magyarázható. Idősekben gyakoribbak a különböző társbetegségek, gyakoribb az antibiotikumok használata, a kórházi és ápolási otthonokban történő kezelés.

Antibiotikumok

A CDAD patogenezisééről alkotott elképzelésünk egyik alapja az, hogy a betegség kialakulásának elengedhetetlen feltétele valamely antimikrobás szer használata. Az elmúlt évek eredményei azonban megkérdőjelezték ezt a tételt. Több vizsgálatban igazolódott, hogy közösségben szerzett CDAD-esetek 59–61%-ában a betegek nem használtak antibiotikumot a betegséget megelőzően.^{14,26}

Bármely antimikrobás szer, amely képes megbontani az egészséges baktériumflóra kórokozókval szembeni kolonizációs rezisztenciáját, potenciálisan okozhat CDAD-t. A betegség kialakulásának esélye a szer használatával együtt növekszik. Nem bizonyított, hogy az anaerobok elleni antibiotikumok növelik a CDAD esélyét.¹⁶ Azok a szerek viszont, amelyek nem rendelkeznek *in vitro* hatással a fertőző *C. difficile* törzs ellen, növelik a kockázatot.⁴³

A clindamycin és a lincomycin CDAD kockázatát növelő hatása régóta ismert. A pszeudomembrános colitis leírásának idején az Egyesült Államokban a legelterjedtebben alkalmazott antibiotikum a clindamycin volt. A betegség elmúlt 20 évben tapasztalható növekedésének hátterében elsősorban a harmadik generációs cefalosporinok elterjedt használata áll.⁴⁵ A cefalosporinok alkalmazása az elmúlt években csökkent ugyan, de alkalmazásuk a CDAD kialakulásának szempontjából továbbra is jelentős kockázatot jelent.

Megfigyelhető, hogy azok az antibiotikumok, amelyekről korábban azt gondoltuk, hogy a betegség esélyét csupán kis-, illetve közepes fokban emelik, viszont idővel használatuk elterjedté vált, mind gyakrabban okoznak CDAD-t. Ez történt a fluorokinolonokkal, az Egyesült Államokban jelenleg leggyakrabban alkalmazott antibiotikumcsoporttal is. A fluorokinolonok elterjedt alkalmazása, illetve a mind gyakoribb fluorokinolon-rezisztencia eredményeként a szerek már a cefalosporinokkal megegyező mértékű szerepet játszanak az AAD kialakulásában. A Kanadában járványt okozó NAP1/027 törzs szintén rezisztenciát mutatott a fluorokinolonokkal szemben. A csoporton belül a ciprofloxacín, a gatifloxacín és a moxifloxacín szignifikánsan növelte a CDAD kialakulásának

kockázatát, míg a levofloxacín nem. A megelőzően fluorokinolon-kezelésben részesültekben összességében 3,4-szer nagyobb volt a betegség esélye, mint azokban, akik nem használtak ilyen szert.⁴³

Savszekekráció-gátlók

A gyomorsav-szekekráció csökkenése a szervezetet sérülékenyebbé teszi különböző fertőzésekkel szemben. Az elmúlt években a savszekekráció-gátlók, különösen a protonpumpa-gátlók (PPI) használata ugrásszerűen növekedett. Jelenleg nincs egyértelmű bizonyítékunk arra, hogy a PPI-k növelik a CDAD kialakulásának az esélyét.^{13,35} További vizsgálatok szükségesek a kérdés eldöntésére.

Kóreredet

A CDAD kialakulásához három feltétel együttes fennállása szükséges:

1. az egészséges bélflóra összetételének megváltozása (általában széles spektrumú antibiotikumok használata következményeként),
2. *C. difficile*-vel való fertőzés (többnyire kórházi tartózkodás során),
3. gazdaszervezeti tényezők (idős kor, gyengült immunrendszer, társbetegségek).

A *C. difficile* anaerob, spóráképző baktérium, amely két alakban jelenhet meg. A vegetatív kórokozó toxinokat termel, antibiotikumok hatására azonban elpusztul. Spóra formában a baktérium nem termel toxint és nem károsodik antibiotikus kezelés hatására. A spórák a környezet (elsősorban kórház) különböző felszínein (vérnyomásmérő mandzsetták, WC-k, az egészségügyi személyzet munkaruházata) hosszú ideig életképesek, a fertőzés feko-orálisan terjed.

Ahhoz, hogy a szervezetbe jutott spórák betegséget okozzanak, vegetatív formába kell alakulniuk. Az egészséges emberek vastagbélben több mint 500 különböző baktériumfajt tartalmaz. A széklet egy grammjában található 10^{12} baktérium biztosítja a kórokozók megtelepedése elleni védelmet (kolonizációs rezisztencia). A kolonizációs rezisztencia fenntartásában elsősorban *Lactobacillus*-fajok és D csoportú *Enterococcusok* játszanak szerepet.⁴⁶ Bizonyos antibiotikumok hatására sérülhet a kolonizációs rezisztencia, ami lehetőséget teremt a *C. difficile*-spórák vegetatív formába történő átalakulására.

A *C. difficile*-fertőzés elsősorban a vastagbelet érinti, ugyanis a baktériumok csak anaerob környezetben életképesek. Ismert azonban *C. difficile*-hez kapcsolódó néhány olyan eset is, amelyekben a fertőzés a vékonybelet érintette, sőt annak perforációjához vezetett.²⁰

Kizárólag a toxintermelő baktérium okoz hasmenést. A *C. difficile* kétfajta toxint (toxin A és B) termelhet, ezek bármelyike okozhat colitist. A toxinok

a GTP-kötő fehérjék családjába tartoznak, a sejtváz aktin összetevőjét károsítják, ami sejthalálhoz vezet. A toxinok hatására az IL-8 és az ICAM-1 termelődése is fokozódik, aminek hatására a vastagbél-nyálkahártyát neutrophil granulocyták infiltrálják, és ez gyulladáshoz vezet. A toxin B (citotoxin) sejtkárosító hatása több nagyságrenddel meghaladja a toxin A-ét (enterotoxin).⁵¹ A toxint nem termelő törzsek tünetmentes fertőzést okoznak, ennek gyakorisága a népességben kb. 5%, kórházban kezelt betegekben pedig 20%.⁴⁸

In vitro vizsgálatok igazolták, hogy a NAP1/027 törzs toxintermelése 16–23-szorosa a hagyományos törzsekének. A fokozott toxintermelésért a törzs tcdC génjének delécióját teszik felelőssé.³⁹ A NAP1/027 törzs a hagyományos toxinokon kívül egy bináris toxint is termel, amely a *C. perfringens* toxinjához hasonló. A bináris toxin ADP riboziltranszferáz, amely a toxin A/B-hez hasonlóan az aktint károsítja. Szerepe nem tisztázott. A bináris toxint termelő *C. difficile*-fertőzés gyakrabban vezet súlyos CDAD-hoz, ugyanakkor a toxin A/B negatív bináris toxint termelő törzsek nem okoznak betegséget.¹⁸

Kórisme

A *C. difficile*-fertőzés tünetei változatosak, a klinikai kép a tünetmentes fertőzéstől a vastagbél-perforáció következményeként kialakult peritonitisig terjedhet. A betegség leggyakrabban vizes hasmenés és görcsös hasi fájdalom formájában jelentkezik. Súlyosabb esetben véres hasmenés jelentkezhet, toxikus megaco-

lon, szepszis alakulhat ki. Szeptikus sokk és sokszervi elégtelenség halált is okozhat.

A betegség gyanúját az antibiotikus kezelést követően kialakuló, lázzal, hasi görcsrel járó hasmenés veti fel. A rutin laboratóriumi vizsgálatok leukocytosist és hypalbuminaemiát jelezhetnek. A natív hasi felvétel a toxikus megacolon kimutatásában fontos, súlyos betegségben a vastagbél-nyálkahártya oedemás megvastagodását mutathatja. Hasi CT-n a bélfal szegmentális megvastagodása látható, leggyakrabban a sigma és a rectum területén.²⁴ Kolonoszkópia során diffúz vagy szegmentális erythema, illetve a bélfal álhártyás elváltozása látható.

A *C. difficile*-fertőzés kimutatásának „gold standard” módszere a toxin A, B, vagy mindkettő székletből történő kimutatása. A székletminta felülülőjének szűrletét szövetkultúra sejtjeivel összehozva a toxinok jelenlétében érvényesül azok citotoxikus hatása, a sejtek kerekké válnak. Ha a hatást specifikus antitoxinnal való előkezelés kivédi, ez biztosítja a kórismét. A citotoxikus teszt érzékenysége és fajlagossága kiváló, értékét azonban csökkenti az ára, és az, hogy a diagnózishoz 24–48 óra szükséges.

Jelenleg a legtöbb laboratórium enzimimmunosay (ELISA) módszert használ a *C. difficile* kimutatására. Az ELISA a toxin A, vagy A és B kimutatására alkalmas, előnye, hogy gyors (4 óra alatt eredményt ad), olcsó és egyszerűen elvégezhető, érzékenysége azonban elmarad a citotoxikus tesztétől, csupán 75%-os.⁴⁹

A PCR-módszer érzékenysége és fajlagossága kiváló, de a rutin gyakorlatban egyelőre még nem terjedt el.

Kezelés

Hagyományos antibiotikumok

A CDAD kezelésének első lépése a korábban alkalmazott antibiotikum elhagyása. Ha antimikrobás kezelés mindenképpen szükséges, célszerű valamely szűkebb spektrumú, *C. difficile*-fertőzés kockázatát nem növelő szerre váltani (pl. tetraciklinek, béta-laktámok, makrolidok, aminoglikozidok). Enyhe esetben elegendő lehet a korábbi kezelés elhagyása, nem bizonyított, hogy ilyenkor feltétlenül szükséges céltzottan *C. difficile* elleni szer adása.³⁷ A megfelelő folyadék- és elektrolitpótlás nagy jelentőségű, különösen fiatal gyermekekben és súlyos betegségben. Nem javallt a bélmozgásokat csökkentő, hasmenés elleni készítmények (pl. loperamide) adása, mivel a kórokozók kiürülését csökkentik és toxikus megacolon okozhatnak.³⁰

Mérsékelt súlyos és súlyos betegségben *C. difficile* elleni antibiotikus kezelés indokolt (2. táblázat). A hagyományos kezelés orális metronidazol vagy vancomycin adását jelenti. Korábbi tanulmányokban nem találtak különbséget a metronidazol és a vancomy-

2. táblázat. A CDAD kezelési lehetőségei

Antibiotikumok
Hagyományos antibiotikumok:
• metronidazol
• vancomycin
Egyéb szerek
• bacitracin
• teicoplanin
• fusidicsav
• rifaximin
• tinidazole
Probiotikumok
• Lactobacillusok
• <i>Saccharomyces boulardii</i>
Adsorbensek
• iocserélő gyanták
• polimerek
Immunológiai kezelés
• IVIG
• toxoidvakcina (inaktivált <i>C. difficile</i> -toxin)
• marha immunsavó
Sebészet

cin között a kezelés hatékonyságában.³⁰ Jóval kisebb költsége miatt az Egyesült Államok nagy egészségügyi szervezeteinek többsége a CDAD első vonalbeli kezelésére a metronidazolt ajánlja.

Újabb vizsgálatok megkérdőjelezték a metronidazol és a vancomycin egyenértékűségét CDAD-ban. *Musher és mtsai* prospektív vizsgálatukban azt találták, hogy 207 metronidazollal kezelt beteg 22%-ában 10 napot követően sem mérséklődtek a colitis tünetei.³⁸ Ez az eredmény elmarad a korai vizsgálatok 96%-os javulási arányától. Súlyos betegségben metronidazol-kezelés a betegek 38%-ában nem javította a tüneteket.¹⁵ A quebeci járvány kapcsán az orális vancomycinnel kezelt betegekben 79%-kal kisebb eséllyel lépett fel súlyos szövődmény, mint azokban, akik metronidazol-kezelésben részesültek.⁴⁴

A metronidazol farmakológiai tulajdonságai elmaradnak a vancomycinétól. Csaknem teljes mértékben felszívódik a proximális bélszakaszokban, így a hatóanyag csupán hasmenéssel járó esetekben juthat a vastagbélbe.⁹ *In vitro* vizsgálatok során néhány törzs rezisztensnek bizonyult metronidazollal szemben.⁴² A vancomycin nem szívódik fel, és a minimális gátló koncentrációnál 100-szor nagyobb dózisban kerül a vastagbélbe. Vancomycin alkalmazását követően azonban vancomycin-rezisztens enterococcusok szaporodhatnak el a bélben.¹⁷ A vancomycin parenterális adása értelmetlen, mivel ezen az úton a hatóanyag nem jut be a tápcsatornába.

A metronidazol-kezelés kapcsán fémes szájíz, hányinger, és neurotoxikus mellékhatások jelentkezhetnek.⁷ A vancomycin gyakran okoz kipirulást.

A vancomycin-kezelés javallatai: súlyos CDAD, toxikus megacolonnal vagy szepszissel szövődött betegség, 20000 feletti fehérvérsejtszám, a metronidazol-kezelés hatástalansága.

A CDAD jól reagál a standard antibiotikus kezelésre, a hasmenés tünetei néhány nap alatt csökkennek. Az esetek 20–25%-ában azonban a betegség tünetei 2 hónapon belül ismét jelentkeznek.³ A visszatérő betegség megközelítően fele relapsusból, a másik fele reinfekcióból adódik. Relapszus esetén az antibiotikus kezelés felfüggesztését követően a bél lumenében megmaradt spórák vegetatív baktériummá alakulnak. A reinfekció oka, hogy a betegséget követően a bél mikroflórája nem állt helyre, és továbbra is esendő a *C. difficile*-vel szemben. A kanadai járvány kapcsán a betegség-visszatérés arányának drámai emelkedését tapasztalták. A CDAD visszatérésének aránya 1991–2001-ig 20,8%-volt, 2003–2004-ben 47,2%, ami a betegséget okozó törzs virulenciájának növekedését mutatja. A visszatérő betegség aránya független volt az alkalmazott antibiotikumtól.

Úgy tűnik, hogy az antibiotikumok adagolási módjának változtatása alkalmas a relapszusok arányának csökkentésére. Egy tanulmányban vancomycin különböző adagolásának hatását vizsgálták CDAD visszatérésének gyakoriságára. A standard (2 g/nap

10 napig adva) és a növelt (2 g/nap 10 napig adva) dózisu adagolásnál jobbnak bizonyult a vancomycin csökkenő dózisu (21 napig alkalmazva), illetve pulzáló (150–500 mg 3 naponta adva, 27 napig) adása.³³ A jelenség hátterében az állhat, hogy az antibiotikumok csupán a vegetatív kórokozókat pusztítják, a spórákat azonban nem. A szerek csökkent adagú, de elhúzódó idejű alkalmazása során lehetővé válik, hogy a spórák vegetatív baktériummá alakuljanak és eradikálódjanak. A normális bélflóra regenerálódásának is kedvezőbbek a feltételei. Jelenleg nem áll rendelkezésre adat a metronidazol különböző adagolási módjainak hatékonyságával kapcsolatban visszatérő CDAD-ban.

Egyéb antibiotikumok

Számos vizsgálat történt más típusú szerek hatásának felmérésére *C. difficile*-fertőzésben. A bacitracinnal, teicoplaninnal és fusidicsavval kapcsolatos eredmények azt mutatják, hogy ezek egyike sem hatékonyabb CDAD kezelésében a hagyományos szerekkel összehasonlítva.⁵²

In vitro vizsgálatokban igazolódott ugyan a rifaximin *C. difficile* elleni hatása, de klinikai vizsgálatok nem támasztották alá a szer hatékonyságát CDAD-ban. A törzsek viszonylag nagy hányada rezisztens rifaximinnel szemben.²¹

A metronidazolhoz hasonló szerkezetű tinidazole hatékonyságát alátámasztó klinikai adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre, a szer nem ajánlható CDAD kezelésére.¹¹

Probiotikumok

A probiotikumok élő mikroorganizmusok tenyésztői, amelyek javítják a bél saját baktériumflórájának tulajdonságait. A megbomlott bélflóra helyreállítását segítik azáltal, hogy fokozzák a kórokozó toxinok bontását végző enzimek termelését, illetve gátolják a toxinok kötődését a bélfalhoz.³¹ Kontrollált vizsgálatok igazolták, hogy a probiotikumok (elsősorban *Lactobacillus*-fajok és a *Saccharomyces boulardii*) antibiotikumokkal párhuzamos alkalmazása szignifikánsan csökkenti a CDAD visszatérésének gyakoriságát.³²

Adszorbensek

Elméleti megfontolások alapján a *C. difficile*-toxinok megkötése a vastagbél lumenében – mielőtt azok az enterocytákhoz kötődnének – javíthatja a CDAD lefolyását. Számos különböző anyagot kipróbáltak erre a célra: ioncserélő gyantákat, oligoszacharidokat, polimereket.

Az ioncserélő gyanták (cholestyramin és colestipol) alkalmazása nem csökkentette a székletben található toxinok mennyiségét.³⁶ A cholestyramin a toxinok

mellett megköti a vancomycint és a teicoplanint is. A polimerek alkalmazása sem javította a betegség lefolyását. Abszorbensek adása ezért jelenleg nem ajánlott CDAD kezelésére.

Immunterápia

Az immunológiai kezelés alapja az, hogy a gazdaszervezet immunrendszere kiemelt szerepet játszik mind a *C. difficile* kolonizációját követően a betegség megelőzésében, mind a CDAD gyógyulását követően a relapszusok kialakulásában. *Kyne és mtsai* szignifikánsan csökkent IgG antitoxin-A szintet mértek azokban a betegekben, akikben a CDAD visszatért, mint azokban, akikben a gyógyulást követően relapszus nem jelentkezett.²⁷

Jó eredményeket értek el intravénás immunglobulin G-vel (IVIG) rekurrens CDAD-ben. A betegek többségében nem alakult ki relapszus.⁵⁴ Egy másik tanulmányban csaknem folyamatos vancomycin-kezelésre szoruló, rekurrens CDAD-ben szenvedő betegeknek formalinnal inaktivált *C. difficile*-toxinoiból előállított toxoid vakcinát adtak. A kezelést követően mindhárom beteg el tudta hagyni az antibiotikumot, nem jelentkezett relapszus.⁴⁷

Van Dissel és mtsai formaldehyddel inaktivált *C. difficile*-toxinnal immunizált tehének tejéből előállított port adtak CDAD-ben szenvedő betegeknek szájon át.⁵⁰ A követési idő alatt a betegség nem tért vissza.

Összefoglalva: az immunológiai kezelés ígéretes, új lehetőség a CDAD kezelésében, kontrollált klinikai vizsgálatok azonban egyelőre nem állnak rendelkezésre.

Sebészi kezelés

Sebészi kezelés olyan esetekben lehet szükséges, amelyekben toxikus megacolon, peritonitis vagy szepszis és következményes sokszevi elégtelenség alakul ki. Ilyen esetben teljes colectomiát kell végezni. A sebészi kezelés mortalitása jelentős (45%).²⁵

Összefoglalás

Az elmúlt évtizedekben a *Clostridium difficile*-fertőzés által okozott hasmenés gyakoriságának növekedését figyelték meg a világ számos országában. Ennek hátterében elsősorban a harmadik generációs cefalosporinok és a fluorokinolonok elterjedt használata áll. A CDAD kockázati tényezői az idős kor, a károsodott immunrendszer, a kórházi kezelés mellett különböző antibiotikumok és savszekréció-gátlók használata.

Észak-Amerikában az elmúlt években egy korábban ritkának tartott törzs, a NAP1/027 okozott járványszerű betegséget. A betegek nagyobb hányadában lépett fel súlyos szövődmény, a hagyományos kezelési módok hatékonysága elmaradt a korábbi tapasztalatokhoz képest. A NAP1/027 törzs előfordulását

jelentették Kanadán kívül az Egyesült Államokból és Európa több országából is.

A *C. difficile*-fertőzés tünetei változatosak, a klinikai kép a tünetmentes fertőzéstől a vastagbél-perforáció következményeként kialakult peritonitisig terjedhet. A fertőzés kimutatásának „gold standard” módszere a baktérium által termelt toxin A, B, vagy mindkettő székletből történő kimutatása. A citotoxikus teszt hátránya, hogy időigényes. Jelenleg a legtöbb laboratórium enzimimmunoassay (ELISA) módszert használ a *C. difficile* kimutatására.

A CDAD kezelésének első lépése a korábban alkalmazott antibiotikum elhagyása. Nagy jelentőségű a megfelelő mértékű folyadék- és elektrolitpótlás. Mérsékeltén súlyos és súlyos betegségben *C. difficile* elleni célzott antibiotikus kezelés szükséges. A hagyományos kezelés orális metronidazol vagy vancomycin adását jelenti. A CDAD általában jól reagál a standard antibiotikus kezelésre, az esetek 20–25%-ában azonban a betegség tünetei 2 hónapon belül újra jelentkeznek. A CDAD újabb terápiás lehetőségei a probiotikumok és az immunológiai kezelés.

Irodalom

1. **Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH:** Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic associated diarrhea due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2006; **44**: 2785-27891.
2. **Barbut F, Petit JC:** Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2001; **7**: 405-410.
3. **Bartlett JG:** Treatment of *Clostridium difficile colitis*. *Gastroenterology* 1985; **89**: 1192-1195.
4. **Bartlett JG:** *Clostridium difficile*: history of its role as an enteric pathogen and current state of knowledge about the organism. *Clin Infect Dis* 1994; **18**: 265-272.
5. **Bartlett JG, Change TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB:** Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; **298**: 531-534.
6. **Beaugerie L, Flahaut A, Barbut F et le groupe d'étude sur Clostridium difficile:** Diarrhée des antibiotiques et *Clostridium difficile* en population générale. In: Journées Francophones de Pathologies digestives. Paris, 2001.
7. **Beloosesky Y, Grosman B, Marmelstein V, Grinblat J:** Convulsions induced by metronidazole treatment for *Clostridium difficile*-associated disease in chronic renal failure. *Am J Med Sci* 2000; **319**: 338-339.
8. **Bergogne-Berezin E:** Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int J Antimicrob Agents* 2000; **16**: 521-526.
9. **Bolton RP, Culshaw MA:** Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut* 1986; **27**: 1169-1172.
10. **Bowen KE, McFarland LV, Greenberg N, Ramsey MM, Record KE, Svenson J:** Isolation of *Clostridium difficile* at a University hospital: a two-year study. *Clin Infect Dis* 1995; **20**(Suppl. 2): 261-262.

11. Citron DM, Tyrell KL, Warren YA, Fernandez H, Merriam CV, Goldstein EJ: In vitro activities of tinidazole and metronidazole against *Clostridium difficile*, *Precotella bivia* and *Bacteroides fragilis*. *Anaerobe* 2005; **11**: 315-317.
12. Clod J, Kelly CP: Update on *Clostridium difficile* associated disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; **23**: 4-9.
13. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D: Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: Cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004; **171**: 33-38.
14. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S: Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005; **294**: 2989-2995.
15. Fernandez A, Anand G, Friedenberg F: Factors associated with failure of metronidazole in *Clostridium difficile*-associated disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; **38**: 414-418.
16. Gaynes R, Rimland D, Killum, Lowery HK, Johnson TM 2nd, Killgore G, Tenover FC: Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis* 2004; **38**: 640-645.
17. Gerding DN: Is there a relationship between vancomycin-resistant enterococcal infection and *Clostridium difficile* infection? *Clin Infect Dis* 1997; **25**: 206-210.
18. Geric B, Carman RJ, Rupnik M, Genheimer CW, Sambol SP, Lyerly DM, Gerding DN, Johnson S: Binary toxin-producing, large clostridial toxin-negative *Clostridium difficile* strains are enterotoxic but do not cause disease in hamsters. *J Infect Dis* 2006; **193**: 1143-1150.
19. Hall IC, O'Toole E: Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Childhood* 1935; **49**: 390-402.
20. Hayetian FD, Read TE, Brozovich M, Garvin RP, Caushaj PF: Ileal perforation secondary to *Clostridium difficile* enteritis: report of 2 cases. *Arch Surg* 2006; **141**: 97-99.
21. Hecht DW, Galang MA, Sambol SP, Osmolski JR, Johnson S, Gerding DN: In vitro activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic *Clostridium difficile* clinical isolates collected from 1983 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; **51**: 2716-2719.
22. Hirschhorn LR, Trnka Y, Onderdonk A, Lee MLT, Platt R: Epidemiology of community acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 1994; **169**: 127-133.
23. Johal SS, Lambert CP, Hammond J, James PD, Borriello SP, Mahida YR: Colonic IgA producing cells and macrophages are reduced in recurrent and nonrecurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea. *J Clin Pathol* 2004; **57**: 973-979.
24. Kawamoto S, Horton KM, Fishman EK: Pseudomembranous colitis: spectrum of imaging findings with clinical and pathologic correlation. *Radiographics* 1999; **19**: 887-897.
25. Koss K, Clark MA, Sanders DS, Morton D, Keighley MR, Goh J: The outcome of surgery in fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Colorectal Dis* 2006; **8**: 149-154.
26. Kutty P, Benoit S, Woods C: Emerging *Clostridium difficile*-associated disease in the community and the role of non-antimicrobial risk factors. Program and abstracts of the 44th Annual meeting of the Infectious diseases Society of America; 2006 Oct 13; Toronto, 242.
27. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP: Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Lancet* 2001; **357**: 189-193.
28. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, René P, Monczak Y, Dascal A: A predominantly clonal multiinstitutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2442-2449.
29. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DM: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2433-2441.
30. McFarland LV: Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: what really works? *J Med Microb* 2005; **54**: 101-111.
31. McFarland LV: A review of the evidence of health claims for biotherapeutic agents. *Microb Ecol Health Dis* 2000; **12**: 65-76.
32. McFarland LV: Normal flora: diversity and functions. *Microb Ecol Health Dis* 2000; **12**: 193-207.
33. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM: Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 1769-1775.
34. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989; **320**: 204-210.
35. Modena S, Bearely D, Swartz K, Friedenberg FK: *Clostridium difficile* among hospitalized patients receiving antibiotics: A case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; **26**: 685-690.
36. Mogg GA, George RH, Youngs D, Johnson M, Thompson H, Burdon DW, Keighley MRB: Randomized controlled trial of colestipol in antibiotic-associated colitis. *Br J Surg* 1982; **69**: 137-139.
37. Mogg GA, Keighley MR, Burdon DW, Alexander-Williams J, Youngs D, Johnson M, Bentley S, George RH: Antibiotic-associated colitis – a review of 66 cases. *Br J Surg* 1979; **66**: 738-742.
38. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, Hamill RJ: Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005; **40**: 1586-1590.
39. Noren T: Outbreak from a high-toxin intruder: *Clostridium difficile*. *Lancet* 2005; **366**: 1053-1054.
40. Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT, Gerding DN: Ten years of prospective *Clostridium difficile* disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-91. *Infect Control Hospital Epidemiol* 1994; **15**: 371-381.
41. Owens RC: *Clostridium difficile*-associated disease. *Drugs* 2007; **67**: 487-502.
42. Peláez T, Alcalá L, Alonso R, Rodríguez-Crèixems M, García-Lechuz JM, Bouza E: Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46**: 1647-1650.

43. **Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, Leblanc M, Rivard G, Bettez M, Primeau V, Nguyen M, Jacob CE, Lanthier L:** Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 125412-125460.
44. **Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pepin K, Chouinard D:** *Clostridium difficile* associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003; a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; **171**: 466-472.
45. **Riley TV:** *Clostridium difficile*: a pathogen of the nineties. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; **17**: 137-141.
46. **Rolfé RD, Helebian S, Finegold SM:** Bacterial interference between *Clostridium difficile* and normal bacterial flora. *J Infect Dis* 1981; **143**: 470-475.
47. **Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, Keates S, Maroo S, Pothoulakis C, Giannasca PJ, Lee CK, Warny M, Monath TP, Kelly CP:** *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005; **128**: 764-770.
48. **Starr J:** *Clostridium difficile* associated diarrhoea: diagnosis and treatment. *BMJ* 2005; **331**: 498-501.
49. **Ticehurst JR, Aird DZ, Dam LM, Borek AP, Hargrove JT, Carroll KC:** Effective detection of toxigenic *Clostridium difficile* by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin. *J Clin Microbiol* 2006; **44**: 1145-1149.
50. **Van Dissel JT, de Groot N, Hensgens CMH, Numan S, Kuijper EJ, Veldkamp P, van't Wout J:** Bovine antibody-enriched whey to aid in the prevention of a relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: preclinical and preliminary clinical data. *J Med Microbiol* 2005; **54**: 197-205.
51. **Von Eichel-Streiber C, Boquet P, Sauerborn M, Thelestam M:** Large clostridial cytotoxins – a family of glycosyltransferases modifying small GTP-binding proteins. *Trends Microbiol* 1996; **4**: 375-82.
52. **Wenisch C, Parschalk B, Hasenhüdl M, Hirschl AM, Graninger W:** Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996; **22**, **813-818**.
53. **Wilcox MH:** Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004; **53**: 882-884.
54. **Wilcox MH, Freeman J:** Epidemic *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2006; **354**: 1199-1203.
55. **Wistrom J, Noorby SR, Myhre EF, Eriksson S, Granstrom G, Lagergren L, Englund G, Nord CE, Svenungsson B:** Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; **47**: 43-50.

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

VASTAGBÉL-DIVERTICULOSIS ÉS -DIVERTICULITIS

Dr. Székely Hajnal, Dr. Jakab Zsuzsa

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

ÖSSZEFOGLALÁS: A kórkép gyakorisága világszerte változó: a feltűnő földrajzi különbségek alapján a diverticulosis a fejlett társadalmak kórképének is tartják. A betegség prevalenciája életkorfüggő: 40 évesnél fiatalabbaknál ritkán fordul elő (a prevalencia e korcsoportban 5% körüli), 65 életév felett viszont gyakori (65%). A vastagbél-diverticulosis a colonfal szerzett eltérése, amelyben a nyálkahártya és a submucosa az izomrétegen keresztül kiboltosulnak (pulziós pseudodiverticulumok). A diverticulosis elsősorban a szigmabélben gyakori (90%); a proximális vastagbélszakaszokban ritkábban alakul ki. Diverticulumok esetenként a vastagbél teljes hosszában jelen lehetnek. Számuk 1-2, de akár több tíz is lehet, és rendszerint 5–10 mm átmérőjűek. Kialakulásukban – hagyományosan – a vastagbélfal ellenállásának változását, a motilitás zavarát, valamint a rostszegény étrend szerepét vélték. Újabban a gyulladás kóroki szerepét is feltételezik. A diverticulosisos betegek 80–85%-a tünetmentes. A tünetek, a panaszok változóak és súlyosságuk eltérő. Leggyakoribb az étkezést követően fokozódó, székletürítés után mérséklődő bal oldali alhasi fájdalom, valamint a puffadás és a székrekedés. A panaszok és klinikai tünetek mellett a képalkotók segítik a diverticulosis felismerését. A kezelés célja a tünetek mérséklése, ismételt jelentkezésük megelőzése és a szövődmények kialakulásának megakadályozása. A leggyakoribb szövődmény a diverticulosisos betegek kb. 10–25%-ában kialakuló diverticulitis. A kórházi ellátást igénylő diverticulitises betegek többsége konzervatív kezeléssel meggyógyul, a betegek 15–30%-ánál azonban sebészi beavatkozás válik szükségessé. Súlyos diverticulitisekre hajlamosító tényezők a férfi nem, az obesitas, az immunhiányos állapotok és az idősebb életkor. A heveny szövődmények miatt szükségessé váló sebészi beavatkozás mortalitását a súlyos komorbid állapot befolyásolja.

Kulcsszavak: diverticulosis, diverticulitis

Székely H, Jakab Zs: DIVERTICULAR DISEASE AND DIVERTICULITIS

SUMMARY: The incidence of diverticulosis varies greatly worldwide; diverticulosis has been labeled a disease of the western civilisation because of its striking geographic variability. Its prevalence is largely age-dependent: the disease is uncommon in those under the age of 40, in whom the prevalence is estimated at approximately 5%; this increases to 65% in those older than 65 years of age. Diverticulosis of the colon is an acquired condition that results from herniation of the mucosa and submucosal layer through defects in the muscular layer (pulsion pseudodiverticula). Diverticular disease almost invariably involves the sigmoid colon (90%); involvement of the proximal colon is infrequent. Occasionally diverticula may be present throughout the whole length of the colon. Diverticula vary from solitary findings to many hundreds. They are typically 5–10 mm in diameter. Traditional concepts regarding the causes of colonic diverticula include alterations of colonic wall resistance, disordered colonic motility and dietary fiber deficiency. Currently, inflammation has been proposed to play a role in diverticular disease. Of patients with diverticula, 80–85% remain asymptomatic, while, for unknown reasons, only three-fourths of the remaining 15–20% of patients develop symptomatic diverticular disease. Clinical signs and symptoms vary in nature and intensity; pain is generally exacerbated by eating and diminished with defecation, which suggests colonic wall tension due to raised intraluminal pressure. Patients might also report bloating and constipation. The diagnosis of disease is helped by investigations. Goals of therapy should include improvement of symptoms and prevention of recurrent attacks in symptomatic, uncomplicated diverticular disease, and prevention of the complications of disease. The most usual complication is diverticulitis, which affects 10–25% of patients with diverticula. Most patients admitted with acute diverticulitis respond to conservative treatment, but 15–30% require surgery. Predictive factors for severe diverticulitis are male gender, obesity, immunodeficiency and old age. Surgery for acute complications of diverticular disease carries significant rates of morbidity and mortality, the latter which occurs predominantly in cases of severe comorbidity. Postoperative mortality and morbidity are to large extent driven by patient-related factors.

Key words: diverticular disease, diverticulitis

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 293–300.

A vastagbél-diverticulosis a colonfal szerzett eltérése, amelyben a nyálkahártya és a submucosa az izomré-

tegen keresztül kiboltosul. Ezek pulziós pseudodiverticulumok, amelyek kialakulását a bélfal szerkezete is

segítheti. Fontos tényező a megváltozott bélmotilitás, valamint a rotszegény étrend is.⁷

A betegséget a XIX. század előtt ritkának tartoták. Bár a pontos prevalenciaadatok meghatározása nehéz, mert a betegek többsége tünetmentes, a diverticulosis a fejlett országokban gyakori, ahol a népesség 30–40%-ában fordulhat elő. A betegség prevalenciája életkorfüggő: 40 évnél fiatalabb életkorban előfordulása szokatlan (kb. 5%), 65 évnél idősebbekben ez az arány 65%.² A gyakoriságban a nemek között nincs különbség. A betegséget – a feltűnő földrajzi különbségek alapján – a fejlett társadalmak körképének tartják; leggyakoribb az USA-ban, Európában és Ausztráliában, ritka Afrika és Ázsia vidéki régióiban (a fejlődő országokban a prevalencia 1–4% körüli).¹³ Az elhelyezkedésben is van különbség: a diverticulosis a nyugati lakosságban az esetek 90%-ában a bal oldali vastagbélszakaszt, döntően a szigmabelet érinti, míg az ázsiai népekben az elváltozás a jobb colonfélben gyakoribb. Ezekben a népcsoportokban a coecum, ill. colon ascendens diverticulosisa rendszerint fiatalabb életkorban és kisebb számban alakul ki; létrejöttében vélhetően a genetikai tényezőknek van szerepe. Az izomréteg rendellenességei, valamint a gyulladásozó szövődmények ilyen esetekben ritkák, gyakoribb a vérzéses szövődmény.⁶

A diverticulosis elsősorban a szigmabélben gyakori (90%); a proximális vastagbélszakaszokban lényegesen ritkább. Diverticulumok esetenként a vastagbél teljes hosszában jelen lehetnek. Számuk 1–2, de akár több tíz lehet és rendszerint 5–10 mm átmérőjűek. Számuk, ill. kiterjedésük a kialakulást követően rendszerint már nem változik. Szoliter diverticulum viszonylag ritka (ez lényegesen nagyobb méretű lehet). A rectumban hasonló elváltozás nem alakul ki; a végbél „diverticulumai” rendszerint veleszületett elváltozások.

A diverticulosisos betegek 80–85%-a tünetmentes. A betegek 10–25%-ában diverticulitis, kis számban ennek szövődményeként tályog, fistula, perforáció, peritonitis, szűkület, elzáródás vagy vérzés jöhet létre.²

A diverticulumok kialakulása

Kialakulásuk módja minden részletében nem tisztázott, feltehetően a vastagbél ellenállásának változása, a motilitás zavara, a rotszegény diéta szerepe döntő.¹³ Újabban azonban a gyulladás kóroki szerepét is feltételezik.³

A körkép kockázati tényezői az idősebb életkor, az elhízás, a vöröshús-fogyasztás. A dohányzás szerepe vitatott, vélhetően kismértékű kockázatot növekedéssel jár. Az alkohol- és kávéfogyasztás nem növelik a diverticulosis, ill. diverticulitis kialakulásának kockázatát. Az NSAID-készítmények szerepe valószínű. A vegetáriánus étrend és a rostban gazdag diéta csökkenti a betegség kialakulásának valószínűségét. A

rendszeres fizikai aktivitást szintén védő tényezőnek tartják.

A vastagbél-kibőltosulások kialakulását a bélfal felépítése elősegíti: fontos a kisebb ellenállású pontok és a megnövekedett intraluminális nyomás szerepe. A vastagbél körkörös izomrétegét sávokban elhelyezkedő hosszanti réteg fedi, amely taeniákba rendeződik. A nyálkahártyát ellátó vasa recta a mesenterium felől az izomrétegeken keresztül haladva, az áthatolás helyén ennek gyengeségét hozza létre; diverticulumok leggyakrabban e pontoknak megfelelően, típusosan a taeniák között, egymással párhuzamosan alakulnak ki. Emellett a colofal felépítésében az életkor előrehaladtával kötőszövet-szaporulat is kimutatható: a III. típusú kollagén fokozott szintézise csökkenti a körkörös izomréteg ellenállását. Az ún. „nyugati” étrenddel járó fokozott prolinfelszívódás felelős a taeniákban kimutatható nagyobb elasztinkoncentrációért; az elasztin kontrahált formában lerakódva a taeniák rövidüléséhez, a körkörös izomréteg megvastagodásához és tartós összehúzódásához (myochosis) vezet. A béllumen átmérője csökken és megnövekszik az intraluminális nyomás. Izomkontrakció során a vastagbél szelvényezettsége alakul ki, amely tovább fokozza a nyomást (legkifejezettebben a legkisebb átmérőjű vastagbélszakasz, a szigmabél területén). A bélfal szegmentálódása miatt a nyomás inkább a vastagbél falára tevődik át, és nem segíti a béltartalom továbbhaladását. A motilitási zavar szintén növeli az intraluminális nyomást és elősegítheti diverticulumok kialakulását.¹⁷

A bélfal szerkezeti eltérésein kívül a rosthányak is döntő a szerepe. A rotszegény étrend hatására a béltranszítidő hosszabb lesz, a víz visszaszívódása fokozottabb, emiatt a széklettömeg kisebb lesz. A bélfal összehúzódásakor ez is növeli az intracolonic nyomást.⁶ A rosthány szerepét támasztja alá az, hogy a diverticulosis gyakoribbá válik a fejlett országokba költöző és „nyugati” étrendre áttérő népcsoportokban, és az is, hogy ritkábban alakul ki vegetáriánusokban (gyakorisága 12% szemben az átlagos 33%-kal), akik lényegesen több rostot fogyasztanak (napi 41,5 g vs. 21,4 g).¹⁰

Újabban a gyulladás szerepét is kiemelik. Panaszok jelentkezése esetén a diverticulumok közelében – patológiai elemzések szerint – a nyálkahártya mikro-szkópos gyulladása olyan esetekben is kimutatható, amikor diverticulitisre utaló klinikai tünetek nem jelentkeznek.³

Klinikai kép

Az érintettek 80–85%-a tünet- és panaszmentes, az elváltozás véletlenül derül ki. A diverticulosisos egyének kb. 20%-ában diverticulosis betegséggel alakul ki, amelynek a következő formái különíthetők el:

1. tünetekkel járó, szövődménymentes diverticulosis: jellegtelen tünetekkel – alhasi diszkomfortérzés vagy fájdalom, puffadás, hasfeszülés,

székrekedés, gyulladáso jelek (láz, neutrophia) nélküli hasmenés;

2. visszatérő, tünetekkel járó forma: évente több mint egy alkalommal jelentkező tünetek, gyulladáso jelek nélkül;

3. szövödményes diverticulosis: a klinikai tüneteket gyulladáso jelek kísérik.

A panaszok változó jellegűek és mértékűek. Leggyakoribb az étkezést követően fokozódó, székletürítés után mérséklődő bal oldali alhasi fájdalom. A hasi fájdalmat a bélfal feszülése, a fokozott amplitúdójú bélkontrakciók, ill. a gyulladást követő szenzitizáció okozhatják. Étvágytalanság, hányinger, hányás előfordulhat. Puffadás és székrekedés gyakoribb, mint a hasmenés.^{5,12}

Egyes esetekben a leszálló vastagbélszakaszt és a szigmabél területét érintő, ún. diverticulosisal összefüggő colitis (diverticulosis asszociált szegmentális colitis) jöhet létre. A betegek többsége 60 évnél idősebb. Leggyakrabban rektális vérzés és görcsös hasi fájdalom formájában jelentkezik (hányinger, hányás, testsúlycsökkenés, láz nem jellemzi). Gyakori a hasmenés és a székrekedés váltakozása. Endoszkópos vizsgálattal a szigmabél aktív gyulladása, foltokban jelentkező vagy összefüggő granuláris, vérzékeny nyálkahártya látható. Esetenként exsudátum is keletkezik. A szövettani elemzés fokális aktív colitist igazol cryptitis, abscessus, mononukleáris beszűrődés mellett. Bazális lymphoid aggregáció jellemző. Az elváltozások a nyálkahártyára korlátozódnak.⁸

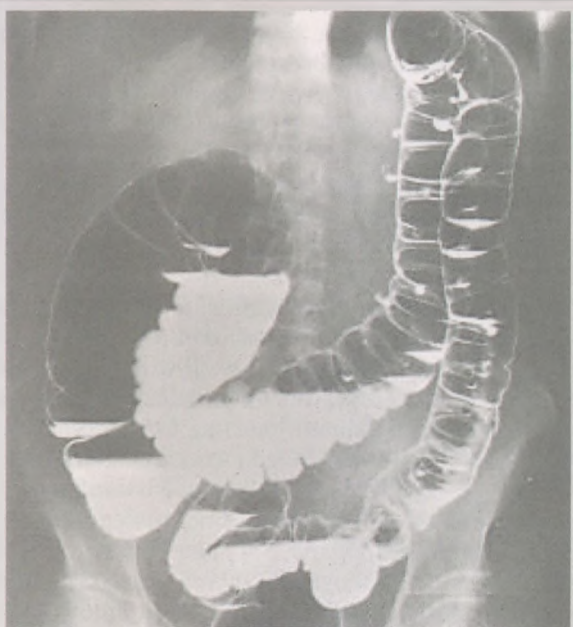
Kialakulása nem ismert pontosan. Nyálkahártyaprolapszus, relatív ischaemia, bakteriális túlnöveke-

dés, intraluminális toxinok károsító hatása, a bélsárpangással összefüggő másodlagos antigének szerepe feltételezhető.^{2,8}

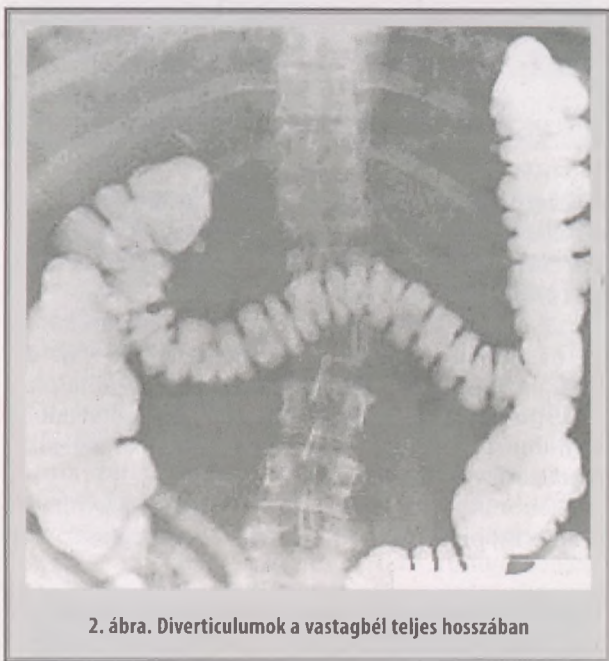
Kórisme

A panaszok és a klinikai kép mellett a képkötő eljárások segítik a kórismét. A kettős kontrasztos irrigoszkópia a diverticulumok számáról és elhelyezkedéséről nyújt adatot, de a gyulladás jeleit nem tárja fel pontosan (1., 2. ábra).

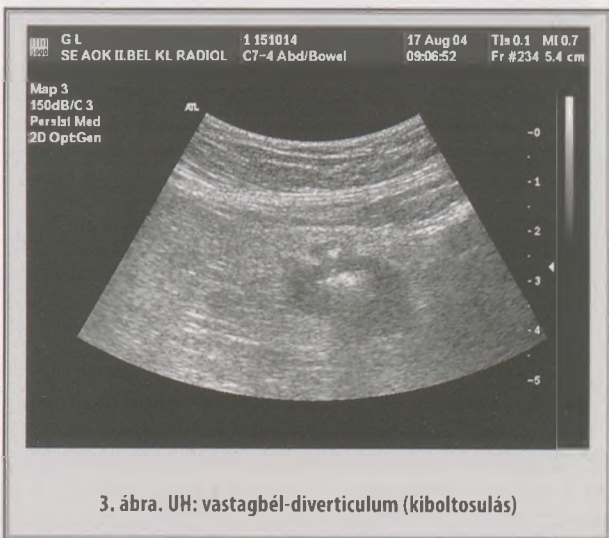
Ultrahanggal a diverticulumok a bélfalon kívüli kis körülírt területek formájában láthatók. A perforációtól való félelem miatt a múltban a kolonoszkópia ellenjavallt volt. Széleskörű klinikai tapasztalat azonban igazolta, hogy a vizsgálat biztonsággal végezhe-



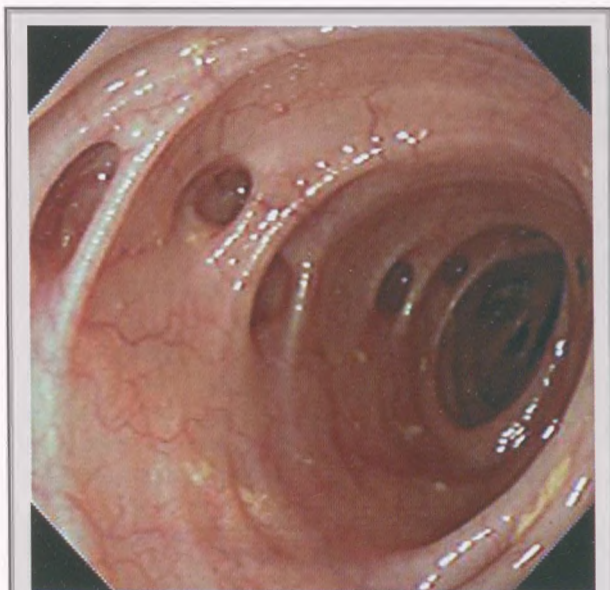
1. ábra. Kettős kontrasztos vizsgálat: szétszórt diverticulumok a bal colonféln



2. ábra. Diverticulumok a vastagbél teljes hosszában



3. ábra. UH: vastagbél-diverticulum (kiboltosulás)

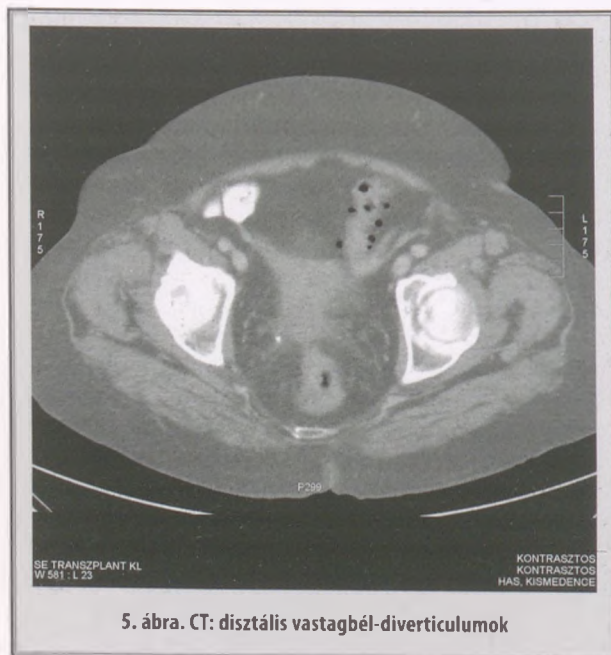


4. ábra. Kolonoszkópia: szigma-diverticulosis

tő diverticulosis eseteiben (a perforáció veszélye 1% körüli), bár az érintett vastagbélszakasz vizsgálata a spazmus, a bél fixáltsága, a lumen szűkülete miatt nehezebb lehet (3, 4. ábra).

Újabb vizsgálati lehetőség a diverticulumokat és környezetüket is megfelelően ábrázoló CT- (virtuális) kolonoszkópia. A diverticulumok jól láthatók a CT-képeken, mint kicsi, kerek, levegőt, béltartalmat vagy kontrasztanyagot tartalmazó képletek, melyek a lumenen kívül helyezkednek el (5. ábra).

A laboratóriumi vizsgálatok az esetleges gyulladás felismerésében (gyorsult süllýedés, leukocytosis, akut



5. ábra. CT: disztális vastagbél-diverticulumok

fázis proteinek), valamint a beteg általános állapotának megítélésében (anaemia, elektrolitzavarok, máj- és veseműködés) játszanak szerepet.¹⁴

Kezelés

A kezelés célja a panaszok mérséklése, a tünetek visszatérésének és a szövődmények kialakulásának megakadályozása. Napjainkig több kezelési módot ajánlottak: fokozott rosttartalmú étrendet, ill. a rostok pótlását, görcsoldókat, probiotikumokat, antibiotikumokat, valamint újabban a mesalazin alkalmazását.

Szignifikáns fordított összefüggést állapítottak meg az étkezés rosttartalma és a diverticulosis kialakulásának kockázata között. A gyümölcsökből, zöldségekből származó fel nem szívódó rostok védő szerepe a gabonafélékénél kifejezettebb. Ezek alapján panaszmentes diverticulosis esetén is ajánlható a fokozottabb rostfogyasztás. Bár nagy esetszámú, placebo-kontrollált tanulmányok nem történtek, a rostok pótlása tünetekkel járó diverticulosis eseteiben is előnyös lehet. Az étkezési rostok (napi 20–60 g) laxatív hatásuk alapján kedvezőek.

Bár a puffadás és hasi görcs jelentkezése gyakori, nincs bizonyíték a görcsoldók alkalmazásának előnyös hatásáról. A probiotikumok szerepe tisztázatlan; ez idáig egy tanulmány igazolta az *E. coli Nissle* jótékony hatását szövődménymentes diverticulosis eseteiben.²

A széles spektrumú, a bélből rosszul felszívódó antibiotikum, a rifaximin, valamint a mesalazin tűnik hatásosnak szövődménymentes esetekben a tünetek mérséklésében, ill. a szövődmények gyakoriságának csökkentésében.⁹ Kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatban azt találták, hogy 12 hónap elteltével az antibiotikumkezelésben részesülők 69%-a volt tünetmentes, míg a placebo csoportban ez az arány 40% volt. Az étkezési rostok lebontása, ill. gázképződés révén a bél mikroflórája is segíti a klinikai tünetek kialakulását; ennek ismerete jelenti az antibiotikumkezelés ésszerűségét. Az antibiotikumot tartósan, de időszakosan (egy évig havonta 7 napig) alkalmazhatjuk.¹¹

A gyulladásnak a diverticulitis, a diverticulosisal összefüggő krónikus colitis, valamint a klinikai tünetekkel járó, szövődménymentes diverticulosis patogenezisében is szerepe van. A mesalazin ezekben az esetekben azért ajánlható, mert az 5-ASA csökkentheti a nyálkahártya vérbőségét, az oedemát, az eróziókat és egyéb gyulladásos jeleket. Újabb tanulmányok támasztják alá a mesalazin eredményességét a tünetek mérséklésében, a panaszok ismételt jelentkezésében és a fő szövődmények kiújulásában diverticulosis eseteiben. Három tanulmány összesített eredménye a rifaximin és mesalazin szinergikus hatását is igazolta: az antibiotikum a tünetek kialakulásában és a gyulladás létrejöttében szereplő mikroflórát küszöböli ki, az 5-ASA pedig a gyulladásos kaszkád befolyásolása

révén lehet jótékony hatású. A mesalazint hatékonyan találták a remisszió fenntartásában és a diverticulitis kialakulásának megelőzésében is.^{4,16} A két szer hatékonyságát tünetekkel járó, szövődésmenyes betegek panaszainak (hasi fájdalom, puffadás, tenesmus, hasmenés, hasi feszülés, láz, általános rossz közérzet, hányinger, hányás, dysuria) befolyásolásában is vizsgálták, és a tünetek súlyosságát követték. A tanulmány szerint a mesalazin kedvezőbben befolyásolta a tüneteket, mint a rifaximin.¹¹

A laxatívumok hatását is vizsgálták. A rostgazdag étrenddel összehasonlítva a laktulózt hasonlóan eredményesnek találták a tünetek mérséklésében. Ha laxatívumok is szükségesek, az ozmotikus hatásúak javasolhatók (a stimulálók növelhetik az intraluminális nyomást, és ezáltal fokozhatják a panaszokat).

Szövődmények

Bár a betegség gyakori, az összes beteg kb. 1%-ában alakul ki sebészi beavatkozást igénylő szövődmény. Ez az arány a tünetekkel járó esetekben 30%, a kórházi ellátást igénylők körében 15–30%. A szövődmények 50 évnél idősebb korban jelentkeznek leggyakrabban, az esetek 20%-ában 50 évesnél, 2–8%-ban a 40 évesnél fiatalabbakat érinti.¹³

A diverticulosis szövődményeit az 1. táblázat foglalja össze.

A leggyakoribb szövődmény a diverticulitis, amely a betegek 10–25%-ában alakulhat ki. A diverticulum nyaki részét a béltartalom (faecalith) elzárja, amely disztenzióhoz, megnövekedett nyáktermeléshez, gyulladáshoz, valamint bakteriális túlbúrjánzáshoz vezet. A vérellátás károsodik és az elvékonyodott diverticulumfal perforálhat.²

A diverticulitist heveny, állandó vagy intermittáló hasi fájdalom jellemzi, amely típusosan a bal alhasi régióban jelentkezik és egyes esetekben a bélműködés, a széklethabitus változásával jár (székrekedés, ill. ennek hasmenéssel való váltakozása az esetek 43–60%-ában jelentkezhet). A haematochesia ritka. Étvágytalanság, hányinger és hányás jelentkezhet. Láz és leukocytosis rendszerint kialakul. Fizikális vizsgálattal a bal alhasban nyomásérzékenység, izomvédekezés észlelhető és tapintható terime jelenhet meg. Generalizált hasi nyomásérzékenység, izomvédekezés a diverticulum, ill. a peridiverticularis tályog ruptúrája okozta peritonitisre utal. Meteorizmus a peritonitis következményeként létrejövő paralyticus ileus eseteiben alakulhat ki. A bélhangok rendszerint csökkentek (normálisak lehetnek a betegség kezdetén, ill. fokozottak lehetnek elzáródás eseteiben).¹⁵ Időskorban, ill. immunhiányos állapotokban az akut diverticulitis rendszerint tünetszegényen zajlik, a laboratóriumi elváltozások sok esetben nem markánsak, így a diagnózis késhet. A társuló betegségek relatív gyakorisága miatt időskorban a szövődmények morbiditása és mortalitása nagyobb.

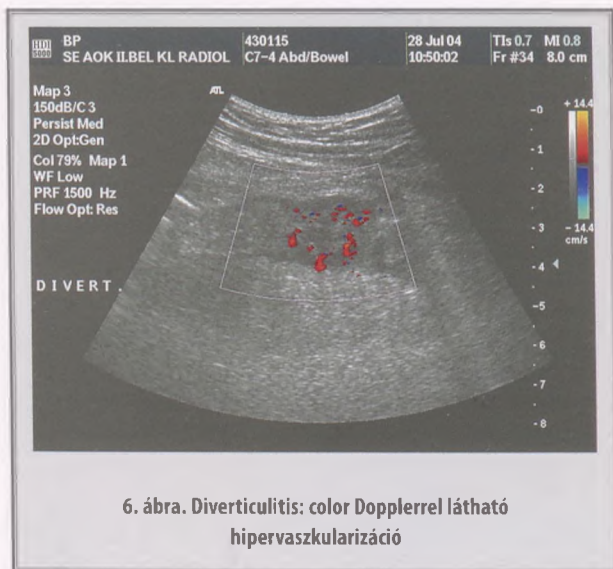
A klinikai kép mellett a laboratóriumi leletek (növekedett fehérvérsejtszám a polimorfonukleáris sejtek túlsúlyával) és a képkotók használhatók a kórisme alátámasztására. A diverticulitis ultrahangdiagnosztikájának jellemzői, hogy gyulladós folyamat esetén fali megvastagodás, a bélumen szűkülete figyelhető meg. A falban vagy a falon kívül maguk a gyulladós diverticulumok is láthatók lehetnek kis echodús, körülírt területek formájában. A bél körüli zsírszövetre terjedő gyulladásra a duzzanat, a reflektivitás fokozódása utal. Az ultrahangvizsgálat jól alkalmazható a kezelés hatásának ellenőrzésére és a szövődmények kimutatására is (fisztula, tályog). Aktív gyulladás esetén a bél falban color Doppler-vizsgálattal hipervaszularizáció mutatható ki. A diagnosztikában kiemelt jelentőségű a kontrasztanyag CT, amely elsőként választandó a diverticulitis gyanújának megerősítésében. A pericolicus zsírszövet beszűrődése (98%-ban kimutatható), a vastagbél falának megvastagodása (4 mm-nél vastagabb bélfal az esetek 70%-ában dokumentálható) és a tályogképződés (35%-ban látható) a kórkép fő ismérvei. A CT szenzitivitását 93–98%-nak, specificitását 75–100%-nak találták. CT-vizsgálattal kiválóan kimutathatók a szövődmények is. A fistulák hosszúság, folyadék- vagy levegő tartalmú képletek-ként ábrázolódnak. A tályogok folyadék- esetleg levegőtartalmú képletek, falukban kontrasztanyag-halmozás látható. CT-vizsgálattal a perforáció nagy biztonsággal kimutatható (6., 7. ábra).¹

Az irrigoszkópia jelentőségét korlátozza az, hogy a folyamat nagyrészt extraluminális. Diverticulitisre utaló jelek a kontrasztanyag extravazációja tályog, intramurális üregképződés, fistula eseteiben. Retrospektív tanulmányokban a vizsgálatot 62–94%-os szenzitivitásúnak találták. Álnegatív eredményt az esetek 2–15%-ban írtak le. A hasi röntgenfelvétel szabad levegőt, a bél dilatációját vagy elzáródását mutathatja ki.¹

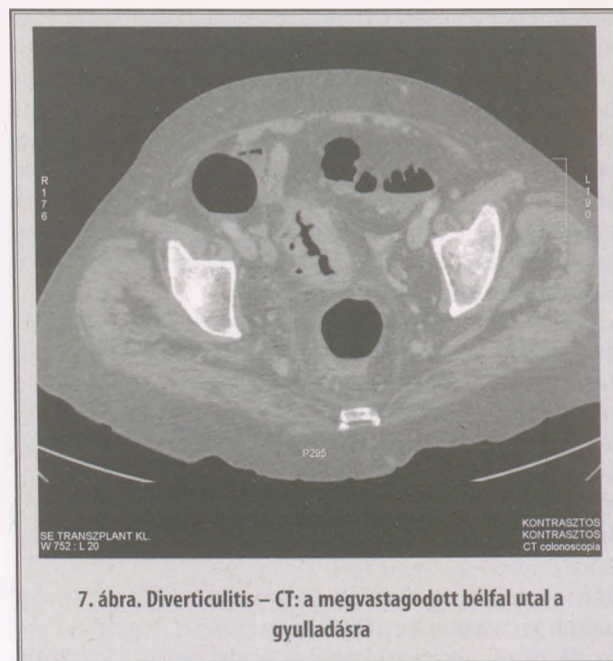
A kolonoszkópiát az eszköz, ill. a befúvott levegő általi perforáció kockázata miatt akut diverticulitis kezdeti értékelésében rendszerint elkerülik. Ha

1. táblázat. A diverticulosis leggyakoribb szövődményei és előfordulási gyakoriságuk¹

Diverticulitis, peridiverticulitis	10–25%
Peridivertikuláris tályog	15–18%
Szűkületek, elzáródás	2–8%
Penetráció, perforáció	6%
Vérzés (nyálkahártya- vagy érederetű)	súlyos vérzés: 3–5%
Ruptúra	ritka
Fisztulák	1–2%
Adhaesiók és gyulladós massa	ritkábban
Diverticulosishoz társuló szegmentális szigambélgulladás	0,3–1,3%
Nagy méretű diverticulum	igen ritka



6. ábra. Diverticulitis: color Dopplerrel látható hipervaszularizáció



7. ábra. Diverticulitis – CT: a megvastagodott bélfal utal a gyulladásra

a diverticulitis diagnózisa nem egyértelmű, az endoszkópos vizsgálat segíti a kórismézést. Ilyen esetekben a minimális levegőbefújással végzett limitált szigmoidoszkópia elsősorban egyéb kórképek (gyulladásos bélbetegség, infektív vagy ischaemiás colitis) kizárásában hasznos (8., 9. ábra).¹

Az elkülönítő diagnosztikában számos kórkép mérlegelése szükséges (2. táblázat).

A szövődmenymentes diverticulitis eseteiben a kórházi ellátás szükségességének megítélése alapvető; ilyen esetekben a beteg általános állapotát, az orális toleranciát, a társuló betegségeket, valamint a beteg együttműködését szükséges szem előtt tartani. A döntés meghozatalának feltételeit az 10. ábra szemlélteti.¹⁵

Az antibiotikumválasztásnál szem előtt tartandó, hogy az intraabdominális fertőzések 65–94%-ában az anaerob, ill. Gram-negatív flóra (legfőképpen *E. coli* és *Bacteroides* fajok) ellen megfelelően hatékony szerek ajánlhatók. Diverticulitis kezelésében alkalmazható antibiotikus terápiais lehetőségeket a 3. táblázat tartalmazza.

Az akut diverticulitises betegek többsége jól reagál a konzervatív kezelésre, a kórházi ellátást igénylő betegek 15–30%-ában azonban műtét válhat szükségessé.²

A konzervatív kezelésre gyógyuló betegek eseteiben fontos a panaszok visszatérésének kérdése és



8. ábra. Faecalith



9. ábra. Diverticulitis

2. táblázat. Diverticulitis elkülönítő diagnózisa

Akut appendicitis
Crohn-betegség
Colon-carcinoma
Ischaemiás colitis
Pseudomembránózus colitis
Szövődményes fekélybetegség
Ovário-ciszta, tályog, torzió
Ektópiás terhesség

gyanúja jobb alhasi fájdalom, a konzervatív terápia hatástalansága esetén merül fel
aphtosus fekélyek, perianális érintettség, krónikus hasmenés; dg.: kolonoszkópia, szövettan
testsúlycsökkenés, vérzés utalhat rá; dg.: kolonoszkópia
fokozott kockázatú beteg, véres hasmenés, dg.: flexibilis szigmoidoszkópia
antibiotikum használatával függ össze; dg.: székletoxin vagy flexibilis szigmoidoszkópia
jellegzetes kórelőzmény, NSAID-terápia, dyspepsia, peritonitis esetén merül fel a gyanúja
nőbeteg egyoldali hasi fájdalommal; dg.: kismedencei vagy transzvaginális UH
nemzöképes életkorú nőbeteg; dg.: terhességi teszt, UH

A diverticulitis kezelése

Járóbetegként

- súlyos tünetek hiánya
- orális folyadékfogyasztás lehetősége
- megfelelő járóbeteg-ellátás
- lényeges komorbiditás hiánya

- folyékony (salakanyagmentes) diéta
- széles spektrumú orális antibiotikus terápia
- gondos ellenőrzés

2–4 nap alatti javulás esetén a diéta fokozatosan kiegészíthető és az orális antibiotikumterápia 7–10 napig folytatható

Nem megfelelő klinikai javulás (2–4 nap alatt), vagy láz, hasi fájdalom jelentkezése, ill. az orális folyadékbevitel hiánya kórházi beutalást indokol

Fekvőbetegellátás

- súlyos tünetek
- orális tolerancia hiánya
- nem megfelelő járóbetegellátás
- lényeges társuló betegségek

- iv. folyadékpótlás
- antibiotikus terápia
- az elektrolitháztartás gondos ellenőrzése

Klinikai javulás 2–4 nap alatt: a diéta fokozatosan kiegészíthető és orális antibiotikumterápia javasolható 7–10 napig

Klinikai javulás hiánya 2–4 nap elteltével: sebészi konzilium, elkülönítő diagnosztika és a szövődmények kizárása

10. ábra. A diverticulitis kezelésének szempontjai

a profilaktikus sebészi beavatkozás szerepe. Akut diverticulitises epizódot követően az ismételt tünetek jelentkezésének a kockázata 7–45% (átlagosan a betegek egyharmadában számolhatunk ennek lehetőségével). A visszatérő epizódok kevésbé befolyásolhatók konzervatív kezeléssel, gyakrabban alakulnak ki szövődmények (58% vs. 23%) és ezek nagyobb mortalitással járhatnak. Ezért kétszeri akut diverticulitises epizódot követően elektív sebészi reszekció javasolt.²

A diverticulitis súlyosságának előrejelzői a férfi nem, az obesitas, az immunhiányos állapot és az idősebb életkor. A 40 évnél fiatalabb korosztály esetében a diverticulitis agresszívebb lehet mint időskorban: a szövődmények kialakulásának és visszatérésének jelentős kockázata miatt a betegek 66–88%-a sürgős sebészi beavatkozásra szorul az első epizód során.

3. táblázat. Antibiotikumkezelés lehetőségei diverticulitis eseteiben

Járóbeteg-ellátás	amoxicillin-klavulánsav trimetoprim-sulfamethoxazol és metronidazol fluorokinolon és metronidazol.
Fekvőbeteg-ellátás	metronidazol / clindamycin + aminoglikozid / tobramycin vagy monobaktám (aztreonam) vagy 3. generációs cefalosporin (ceftriaxon, ceftazidim, cefotaxim)
Alternatív választás	második generációs cefalosporin (cefotetan), béta-laktamáz-bénítő kombináció (ampicillin-szulbaktám, ticarcillin-klavulánsav)

Immunszupprimáltakban gyakoribb a szabad perforáció és egyéb szövődmények kialakulása (43% vs. 14%), ezért ilyen betegeknek már az első diverticulitises epizód után ajánlott az elektív műtét. A nyílt vagy laparoszkópos beavatkozás során a reszekció terjedelme azonos: a beteg bélszakaszt távolítják el. A reszekció disztális határa alapvető fontosságú a visszatérő diverticulitis megelőzésére: a visszatérés kockázata a colo-colicus anasztomózis eseteiben – a colorectalis anasztomózishoz viszonyítva – közel kétszeres. A proximális reszekció terjedelmére vonatkozóan kevésbé pontos kritériumok érvényesek.

Az akut tünetek lezajlását követően a diverticulitis prognózisa rendszerint jó. A betegek 30–40%-a tünetmentes marad, 30%-ban tünetek jelentkeznek (gyulladásra utaló klinikai jelek nélkül), 30%-ban visszatérő diverticulitis jellemző. A diverticulitis kapcsán műtetre szoruló betegek 15%-ában a maradék vastagbélben ismételten kialakul diverticulum, a betegek 2–11%-ában újabb sebészi beavatkozás válik szükségessé, míg a betegek akár 27%-ában a műtétet követően azonos lokalizációban ismételten jelentkezhet a hasi fájdalom.¹⁵

Irodalom

1. **Boulos PB:** Complicated diverticulosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; **16:** 649-662.
2. **Comparato G, Pilotto A, Franzé A, Franceschi M, Di Mario F:** Diverticular disease in the elderly. *Dig Dis Sci* 2007; **25:** 151-159.
3. **Di Mario F, Comparato G, Fanigliulo L, Aragona G, Cavallaro LG, Cavestro GM, Franze A:** Use of mesalazine in diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40(Suppl 3):** S155-S159.
4. **Di Mario F, Aragona G, Leandro G:** Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease. *Dig Dis Sci* 2005; **50:** 581-586.
5. **Fearnhead NS, Mortensen NJ:** Clinical features and differential diagnosis of diverticular disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; **16:** 577-593.
6. **Floch MH, Bina I:** The natural history of diverticulitis: fact and theory. *J Clin Gastroenterol* 2004; **38(Suppl. 1):** 2-7.
7. **Jun S, Stollman N:** Epidemiology of diverticular disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; **16:** 529-542.
8. **Lamps LW, Knapple WL:** Diverticular disease-associated segmental colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5:** 27-31.
9. **Latella G, Pimpo MT, Sotilli S, Zippi M, Viscido A, Chiamonte M, Frieri G:** Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis* 2003; **18:** 55-62.
10. **Mimura T, Emanuel A, Kamm MA:** Pathophysiology of diverticular disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; **16:** 563-576.
11. **Murray C, Emanuel AV:** Medical management of diverticular disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; **16:** 611-620.
12. **Place RJ, Simmang CL:** Diverticular disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; **16:** 135-148.
13. **Stollman N, Raskin JB:** Diverticular disease of the colon. *Lancet* 2004; **363:** 631-639.
14. **Stollman N, Raskin JB:** Diagnosis and management of diverticular disease of the colon. *Am J Gastroenterol* 1999; **94:** 3110-3121.
15. **Tursi A:** Acute diverticulitis of the colon – current medical therapeutic management. *Expert Opin Pharmacother* 2004; **5:** 55-59.
16. **Tursi A, Brandimarte G, Daffinà R:** Long term treatment with mesalazine and rifaximin vs. rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of colon. *Dig Liver Dis* 2002; **34:** 510-515.
17. **West B:** The pathology of diverticulosis: classical concepts and mucosal changes in diverticula. 2006; **40(Suppl 3):** S126-131.

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

CHOLESTASISSAL JÁRÓ MÁJBETEGSÉGEK KÓRISMÉJE ÉS KEZELÉSE

Dr. Werling Klára, Dr. Tulassay Zsolt

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

ÖSSZEFOGLALÁS: *Veleszületett és szerzett májbetegségek egyaránt okozhatnak cholestasist, amelynek lefolyása akut vagy krónikus egyaránt lehet. Sárgaság jelentkezése akut, illetve krónikus betegség talaján kialakult akut epeelfolyási zavarra utal. Az idiott cholestasis felnőtteknél gyakran tünetmentesen zajlik. Hasi ultrahangvizsgálattal az intra- és extrahepatikus epeúti betegségek jól elkülöníthetők. Az endoszkópos retrográd kolangiográfia (ERCP) a legjobb módszer az extrahepatikus epeutak morfológiájának megítélésére. A mágneses rezonancia kolangiográfia olyan extrahepatikus epeúti betegségek esetén alkalmazható, amelyekben előreláthatóan terápiás beavatkozásra nincs szükség. A kezelés célja a hidrofób epesavak és a csökkent epesavkiválasztás hatásainak az enyhítése. Az ursodeoxycholsav javítja a cholestasis okozta laboratóriumi eltéréseket és a szövettani képet, növeli a túlélési esélyt. Előrehaladott állapotú cholestaticus májbetegségek májátültetéssel gyógyíthatók.*

Kulcsszavak: *cholestasis, epesavak, intrahepatikus epeutak betegségei*

Werling K, Tulassay Zs: THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHOLESTATIC LIVER DISEASES

SUMMARY: *Both inherited and acquired liver diseases may cause cholestasis. The slowing of bile flow may be acute or chronic, Jaundice is confirmed predominantly to those with acute or acute-on-chronic cholestasis. In adults with chronic cholestatic liver disease most of whom are entirely asymptomatic. Ultrasonography could clearly distinguish intrahepatic and extrahepatic biliary tract disease. The gold standard for visualisation the extrahepatic biliary system is endoscopic retrograde cholangiopancreatography. In individuals in whom the need for a therapeutic maneuver is not anticipated, magnetic resonance cholangiopancreatography is safer option. Treatment both of the consequences of retention of hydrophobic bile acids within the liver and the effects of diminished quantities of bile acid reaching the bowel is necessary. Ursodeoxycholic acid leads to improved liver biochemistrics, liver histology and perhaps survival. Individuals given a liver transplantation for end-stage chronic liver disease have an excellent outcome.*

Key words: *cholestasis, bile acids, intrahepatic biliary tract diseases*

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 301–305.

A cholestasis görög szó, az epe elfolyásának akadályozottságát jelenti. A cholestasis gyakori klinikai tünete a sárgaság, de krónikus májbetegségeknél előfordul sárgaság nélkül is. Az epeelfolyás akadályára utal a bőrkítések nélkül fellépő viszketés. A sárgaság nélküli esetek egyéb okok miatt végzett laboratóriumi vizsgálatnál derülnek ki, növekedett alkalikus foszfatáz (AP) és gamma-glutamiltranszferáz (GGT)-aktivitás hívja fel rá a figyelmet. A felnőttekben előforduló leggyakoribb forma a primer biliáris cirrhosis (PBC). Antimitochondriális antitest (AMA)-pozitivitás miatt, normális májenzimértékek esetében végzett májbiopszia szövettani képen a cholestasis korai szakasza látható.¹⁶

Cholestasisra utaló jelek

Kórelőzmény

Cholestasis esetén a betegek kórelőzményében tisztázandó, hogy sárgaság korábban már jelentkezett-e.

Akut cholestasis talaján kialakult idiott esetekben gyakori tünet a bőr sárga elszíneződése, idiott májbetegségeknél ritkább. Fel kell derítenünk a családban előforduló epepangással járó májbetegséget is. *Jacquemin és mtsai* közölték egy progresszív familiáris intrahepatikus cholestasis 3-as típusában (PFIC-3) szenvedő gyermek esetét, akinek családjában több nőnek terhességi intrahepatikus cholestasisa (ITC) volt.¹² Genetikai vizsgálatokkal igazolták, hogy az MDR3 mutáció felelős a betegségekért. A PFIC-3 és az ITC mellett ez a genetikai eltérés okozza az intraduktális kolesterinköveket és az ösztrogén okozta cholestasist.¹³ Tájékozódunk kell a beteg által 6 héten belül szedett gyógyszerekről és gyógynövényekről, amelyekből akár egy adag is elindíthatja a betegséget. Fiatal nőknél a fogamzásgátló gyógyszerek szedésének felderítése segíthet a cholestasis okának tisztázásában. MDR3 mutáció esetén ösztrogéntartalmú gyógyszerek cholestasist okoznak,¹³ amelynél a klinikai kép az akut sárga-

sággal nem járó hepatitistól a súlyos sárgasággal, viszketéssel járó hepatitisig változhat. Férfiaknál az androgéntartalmú testépítőszerrel idéznek elő epepangást.⁸ Teljes parenterális táplálás (TPN) és szepszis is okozhat epeelfolyási zavart. Ilyen esetekkel leggyakrabban intenzív osztályokon, műtéten átesett betegeknek találkozunk. TPN és szepszis májbetegség kialakulását indíthatják el, ilyenkor a cholestasis ennek következtében fejlődik ki.⁵ A kórelőzményben szereplő műtétek felderítése hozzájárulhat az eredet tisztázásához, epeműtétek során megsérült epeutak epeelfolyási zavart okoznak.

Fizikális vizsgálat

Gyermekekben a cholestatis gyakran veleszületett és súlyos. Fizikális vizsgálatkor az olyan kifejezett eltérésekkel, mint a generalizált tuberosus xanthoma és zöld fogak ma már ritkán találkozunk. Májátültetéssel ezek az esetek időben gyógyíthatók.

A bőrön a viszketés nyomaként excoriatiók láthatók. Sárgaság jelentkezése akut, illetve akut talaján kialakult idült cholestasisra utal. Középkorú nőknél xanthelasmák, xanthomák keletkezése primer biliáris cirrhosisra hívhatják fel a figyelmet. Krónikus cholestasisban gyakran látjuk a melaninlerakódás miatti fokozott bőrpigmentációt.

Laboratóriumi adatok

A cholestasisra a AP- és a GGT-szint növekedése jellemző. Ezek az enzimek megtalálhatók a kis epeutak membránján és azok sérülésekor a vérbe kerülnek. Az AP enzim a májon kívül a csontban, vesében, belekben, tüdőben és a placentában is előfordul. E szervek betegségekor és terhességben növekedhet az enzim szintje. A GGT enzimet a májon kívül több szervben is kimutatták, vesében, hasnyálmirigyben, szívben, tüdőben, vékonybelekben, csontvelőben, thymusban,

lépben, agyban. Az enzimszint növekedése elsősorban májbetegségekre jellemző, amelynek két oka van, az epesavak által előidézett sejtmembrán-károsodás és fokozott szintézis a májban.¹¹ A GGT-szint alkohol és gyógyszer okozta növekedése enzimindukció és fokozott szintézis következménye. Az epesavak felszaporodása a vérben korai jele az epeelfolyási zavaroknak, ezek kimutatása azonban a gyakorlatban nem terjedt el. A cholestasis korai szakaszában az aszpartát-aminotranszferáz (ASAT) és az alanin-aminotranszferáz (ALAT) enzimek szintje növekszik, ami jól látható terhességi intrahepatikus cholestasisban. Konjugált hyperbilirubinaemia nem minden esetben fejlődik ki epeelfolyási zavarban. A cholestasishoz hasonló laboratóriumi eltéréseket okoznak az olyan májat érintő rendszerbetegségek, mint az amyloidosis és a lymphoma.

Képződiagnosztika

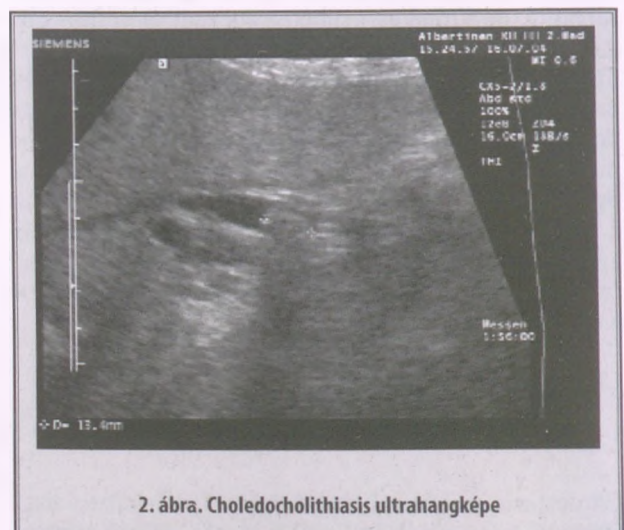
Hasi ultrahangvizsgálattal az intra- és extrahepatikus epeúti betegségek jól elkülöníthetők (1. ábra). Az eredményt a vizsgálatot végző orvos gyakorlata és az ultrahanggép technikai minősége befolyásolja (2. ábra). A komputertomográfia (CT) eredménye kevésbé függ a technikai feltételektől, ezért sokszor ezt a vizsgálatot végzik először.

Az endoszkópos retrográd kolangiográfia (ERCP) a leggyakrabban használt diagnosztikai vizsgálat epeúti betegségeknél (3. ábra). Előnye, hogy diagnosztika mellett terápiás beavatkozásra is lehetőség van. Hátránya, hogy a betegek 3–5%-ában eltérő súlyosságú pancreatitist fejlődik ki.

Mágneses rezonancia kolangiográfia alkalmazása az elmúlt években terjedt el hazánkban (3. ábra). A vizsgálat érzékenysége és specificitása alapján alkalmazható primer szklerotizáló cholangitis és kisebb epeutakat érintő betegségek gyanúja esetén.¹⁰ Gyakran alkalmazzuk a vizsgálatot az extrahepatikus



1. ábra. Intra- és extrahepatikus epeúti tágulat ultrahangképe



2. ábra. Choledocholithiasis ultrahangképe

epeutak megítélésére olyan esetekben, amelyekben előreláthatóan terápiás beavatkozás nem szükséges.

Az intrahepatikus cholestasis patológiája

Intrahepatikus cholestasis fejlődik ki az epesavak transzportjának károsodásakor a sejten belüli vagy a canalicularis membránál, az epeutak motilitási zavarában és a kis epeutak sérülésekor. Veleszületett és szerzett májbetegségek egyaránt okozhatnak intrahepatikus cholestasist.

A 90-es években sikerült az epesavak kiválasztásában szerepet játszó fehérjék génjeit azonosítani és a mutációjukat igazolni.²¹ Immunhisztokémiai módszerrel, antitestek segítségével lehet a májban kimutatni a kiválasztásban szerepet játszó molekulákat.

Az epesavak a májban képződnek koleszterinből. Az epesavakat a sejten belül hólyagocskák szállítják, majd kis csatornákon keresztül érik el az epecanaliculusok membránját. A májsejtek sérülésekor károsodik az epesavak sejten belüli szállítása, ezért alakul ki cholestasis. Ezt látjuk alkoholos májkárosodásban. Az epesavak a canaliculusok membránján kiválasztópumpa segítségével jutnak keresztül. A micélumokhoz nélkülözhetetlen foszfatidilkolin kiválasztásában az MDR3 transzporter játszik szerepet. A bilirubin és az organikus anionok az MRP2, a koleszterin egyéb transzporterek segítségével jut az epébe.

A kis epeutak falában levő aktin-miozin szálak összehúzódása biztosítja az epe elfolyását. Ezek sérülése esetén az epeutak kitágulnak és cholestasis jön létre. Ösztrogén hatására megváltozhat az epeutak membránjának lipidtartalma, ami a motilitás csökkenését és cholestasist okozhat.¹¹ Szomszédos májsejt epeúti membránjának szétválása esetén az epe visszafolyik a sinusoidokba. A sejtek összekötéséért felelős fehérje génmutációjánál írták le az eltérést.⁴

Cholestasis gyermekekben

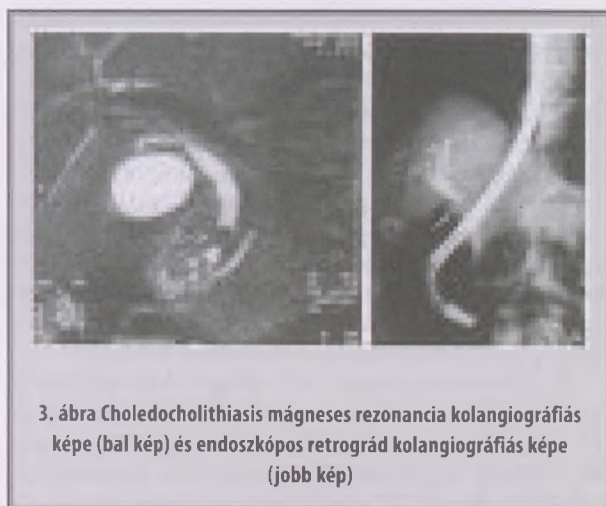
Észak-Amerikában élő indián gyermekekben súlyos sárgaságot, cholestasist, biliáris cirrhosist okoz a CIRRH1A gén mutációja. A gyermekek életét a májátültetés menti meg.⁶

A progresszív familiáris intrahepatikus cholestasis (PFIC) három hasonló szindrómát jelöl.

A PFIC 1-es típusáért az ATP8B1 transzporter gén mutációja a felelős. Enyhébb formája a benignus rekuráló intrahepatikus cholestasis, amely felnőttekben időszakosan fellépő epeangást okoz. Súlyosabb formája a Byler-betegség, amely gyermekekben fordul elő. Cholestasissal kezdődik, malnutritióval és növekedéssel visszamaradással jár, még gyermekkorban cirrhosishoz vezet.²

A PFIC 2-es típusát az epesókat kiválasztó proteint kódoló ABCD11 gén mutációja okozza.

A PFIC 3-as hátterében az ABCB4-MDR3 gén mutációja áll. Ennek a transzporternek a feladata a



foszfolipidek kiválasztása az epecanaliculusokon át az epébe. A foszfolipideknek fontos szerepük van a koleszterin és az epesavmicélumok képzésében. Foszfatidilkolin hiányában a hidrofób epesavak károsítják az epeutak membránját, majd kis koleszterinkövek képződnek a canaliculusokban, amelyek a májsejtek károsodását okozzák.

A PFIC 1-es, és 2-es esetében nem károsodik az epecanaliculusok membránja, így a betegségekben a GGT enzim szintje a normális tartományon belül van. PFIC 3-ban a GGT-szint jelentős növekedése jelzi az epecanaliculusok és az intrahepatikus epeutak sérülését.

Az Alagille-szindrómát a JAG1 gén mutációja okozza, amely számos szervet betegít meg. Az epeutakon kívül a szívet, az arcot, a vesét, a szemet és a csontokat is érinti.¹⁸

A tisztás fibrosisért a CFTR gén mutációja felelős. A gén terméke megtalálható minden epithelsejtben, így az epeutak epithelialis sejtjeiben is. Az epeutakat viszkózus anyag tömíti el, ami gyulladást és a kötőszövet átépülését indítja el.⁷

Cholestasis felnőttekben

Felnőttekben gyógyszerek és gyógynövény-készítmények okoznak leggyakrabban cholestasist, amely az epeutak károsodásához, pusztulásához vezethet.¹ A gyógyszerek a sejtek, a canaliculusok és a kis epeutak sérülése útján okoznak cholestasist.

A terhességi intrahepatikus cholestasis (ITC) kialakulását az ABCB4 (más néven MDR3), ABCB11 és az ATP8B1 gén mutációja okozza. A betegség a terhesség harmadik trimeszterében jelentkezik, pruritus, direkt hyperbilirubinaemia és transzamináznövekedés jellemzi. A GGT nem vagy csekély mértékben tér el a normális szinttől. Ursodeoxycholsav-kezelés kedvezően befolyásolja a bőrvizketést és a koraszülést, a halvaszülés arányát.¹⁴

Felnőttekben a krónikus intrahepatikus cholestasis leggyakoribb oka az epecsatornák károsodása, pusztulása.

tulása. A betegség diagnózisa a legalább 10 portális mezőt tartalmazó májbiopsziás minta segítségével állítható fel, amelyek felében hiányoznak az epeutak.¹⁷ Ilyen eltérések cytomegalovirus- és parazitafertőzésekben, daganatokban, gyógyszer okozta toxikus károsodásoknál, érbetegségeknél alakulhatnak ki. Az epeutak pusztulásával járó májkárosodás felnőtteknél leggyakrabban autoimmun májbetegségeknél figyelhető meg. Primer biliáris cirrhosis (PBC) és primer szklerotizáló cholangitis (PSC) mellett graft versus host betegségben és az allograft kilökődése esetén alakul ki intrahepatikus cholestasis (1. táblázat).

PBC esetén a betegek 95%-ában AMA-pozitivitás mutatható ki. Az AMA-negatív PBC-t autoimmun cholangitisnek nevezzük.¹⁵ AMA-negatív esetekben ERCP vagy MR-kolangiográfia segítségével kell kizárni az PSC lehetőségét, amelyre az epeutak gyöngyszerű szűkülete és tágulata jellemző. A nagy epeutakat érintetlenül hagyó, csak májbiopsziával igazolható epeúti fibrosist nevezzük kis epeúti PSC-nek. Autoimmun cholangitis és PSC overlap szind-

roma gyakoribb gyermekekben, mint felnőttekben. Prognózisa rosszabb, mint az autoimmun hepatitisé.⁹ A felnőttkori cholestasis kivizsgálási algoritmusát a 4. ábra mutatja be.

Kezelés

Tüneti kezelés

A bőrvizketés jelentősen rontja a betegek életminőségét, súlyos esetekben alvászavart okozhat és a beteg öngyilkossági kísérletet követhet el. A vizketés enyhítésében az első választandó szer a cholestyramin. Az ioncserélő gyanta 80%-ban hatékony, néha hasi puffadást okoz. A vizketés enyhítésére ajánlott a rifampin nevű antibiotikum, amely 50%-ban hatékony. Ajánlott napi adagja 2×150 mg. Mellékhatás ritkán alakul ki, néha haemolyticus anaemiát, hepatitiszt, veseműködési zavart okoz. Az opioid-antagonisták eredményesen enyhíthetik a vizketést. A kezelést kis dózissal kezdjük és az adag a tünetek enyhüléséig óvatosan emelhető. Tartós adása krónikus fájdalom szindróma kialakulásához vezethet. Az antidepresszáns hatású Sertralin javíthatja a bőrvizketést.³ UV-besugárzás az esetek egy részében átmenetileg hatásos lehet. Súlyos bőrvizketés a májátültetés javallatát erősíti.

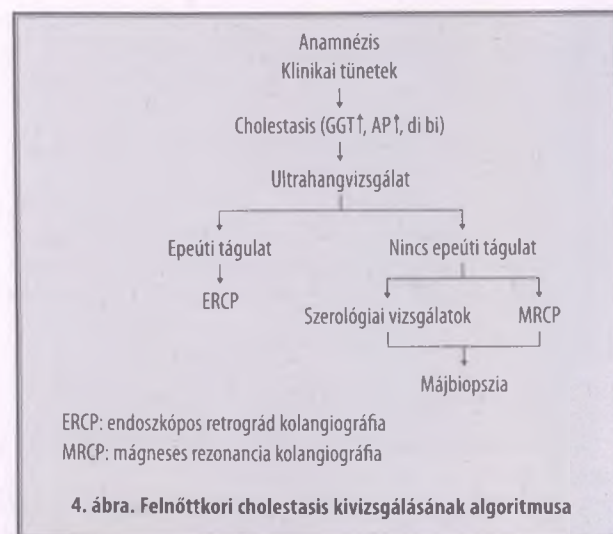
A tartós cholestasis miatt a zsírolékony vitaminok (A, D, E, K) adása korán, még a súlyos malabszorpció tünetek kialakulása előtt indokolt. D-vitaminnal az osteomalacia megelőzhető, az osteoporosis nem. Osteoporosis esetén kalcium adása kedvező hatású, súlyos esetekben biszfoszfonátok adására is szükség van. Idült cholestasis esetén 1-2 évente javasolt oszteodenzitometria végzése.

Oki kezelés

A veleszületett cholestasisok jelentős részében ismertek a betegséget okozó génmutációk.

1. táblázat. Intrahepatikus epeutak károsodásával járó betegségek¹¹

- Veleszületett betegségek
 - Alagille-szindróma
 - Cisztás fibrosis
 - Progresszív familiáris intrahepatikus cholestasis-3
 - Epeúti fejlődési zavarok
- Fertőzések
 - Cytomegalovirus-fertőzés
 - Epeutak szeptikus betegségei
 - Paraziták
- Idiopathiás
- Daganatok
 - Cholangiocarcinoma
 - Histiocytosis X
 - Lymphoma
 - Mastocytosis
- Érbetegségek
 - Arteria hepatica thrombosisa
 - Portális biliopathia
 - Vasculitisek
 - Schönlein–Henoch-betegség
- Toxikus tényezők
 - Gyógyszerek
 - Formaldehid
 - Floxuridin
- Immunológiai betegségek
 - Primer biliáris cirrhosis
 - Primer szklerotizáló cholangitis (PSC)
 - Sarcoidosis
 - Graft versus host betegség
 - Allograft kilökődése
 - Overlap PSC és autoimmun hepatitis



A génterápia alkalmazása a gyógyításban még nem terjedt el.

Az ursodeoxycholsav nem toxikus hidrofil epe-sav, amely javítja a cholestasis okozta laboratóriumi és szövettani eltéréseket, kedvezően befolyásolja az immunológiai folyamatokat, javítja a betegek életminőségét, növeli a túlélési esélyt, megnyújtja a transzplantációig rendelkezésre álló időt.^{19,20}

PSC-ben hatása kérdéses. Gyermekekben PFIC 3 fennállása esetén csökkenti az epeutak károsodásának mértékét. Terhességi intrahepatikus cholestasis-ban csökkenti az epe-savak mennyiségét és a bőrviszketést.¹⁴

Szteroidkezelés fokozza az osteoporosis kialakulásának kockázatát, ezért csak korai PBC-ben ajánlott. Előrehaladott állapotú cholestaticus májbetegségek májátültetéssel gyógyíthatók.

Irodalom

1. **Altraif I, Lilly L, Wanless IR, Heathcote EJ:** Cholestatic liver disease with ductopenia (vanishing bile duct syndrome) following clindamycin and trimethoprim-sulfamethoxazole administration. *Am J Gastroenterol* 1994; **89:** 1230-1234.
2. **Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, Shneider BL, Suchy FJ:** Intrahepatic cholestasis: summary of an American association for the study of liver diseases single topic conference. *Hepatology* 2005; **42:** 22-235.
3. **Browning J, Combes M, Mayo MJ:** Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; **98:** 2736-2741.
4. **Carlton VE, Harris BZ, Puffenberger EG, Batta AK, Knisely AS, Robinson DL, Strauss KA, Shneider BL, Lim WA, Salen G, Morton DH, Ball LN:** Complex inheritance of familial hypercholesterinaemia with associated mutations in TJP2 and BAAT. *Nat Genet* 2003; **34:** 91-96.
5. **Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B:** Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000; **132:** 525-532.
6. **Chagnon P, Michaud J, Mitchell G, Mercier J, Marion JF, Droim E, Rasquin-Weber A, Hudson TJ, Richter A:** A missense mutation (R565W) in cirhin (FLJ14728) in North American Indian childhood cirrhosis. *Am J Hum Genet* 2002; **71:** 1443-1449.
7. **Colombo C, Battezzati PM:** Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; **8:** 748-754.
8. **Evely RS, Triger DR, Milnes JP, Low-Beer TS, Williams R:** Severe cholestasis associated with stanozolol. *BMJ* 1987; **294:** 612-613.
9. **Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P:** Primary sclerosing cholangitis in children: a long term follow up study. *Hepatology* 2003; **38:** 210-217.
10. **Fulcher AS, Turner MA, Franklin KJ, Shiffman ML, Sterling RK, Lukatic VA, Sanyol AJ:** Primary sclerosing cholangitis: evaluation of MR cholangiography – a case-control study. *Radiology* 2002; **215:** 71-80.
11. **Heathcote EJ:** Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol and Hepatology* 2007; **5:** 776-782.
12. **Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M:** Heterozygous nonsense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; **353:** 210-211.
13. **Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, Scheffer GL, Paul M, Burdelski M, Bosma PI, Bornard O, Hadchouel M, Elferick RP:** The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001; **120:** 1448-1458.
14. **Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L:** Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; **129:** 894-901.
15. **Michieletti P, Wanless IR, Katz A, Scheuer PJ, Yeaman SJ, Bassendine MF, Palmer JM, Heathcote EJ:** Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 1994; **35:** 260-265.
16. **Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrick A, Bennett MK, Bird G, Watson AJ, James OF:** Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1986; **6:** 1279-1284.
17. **Nakanuma Y, Tsuneyama K, Harada K:** Pathology and pathogenesis of intrahepatic bile duct loss. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; **8:** 303-315.
18. **Oda T, Elkhouloun AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, Piccoli DA, Meltzer PS, Spinner NB, Collins FS, Chandrasekharappa SC:** Mutation in the human jagged 1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997; **16:** 235-242.
19. **Pares A, Caballeria L, Rodes J, Bruguera M, Rodrigo L, Garcia-Plaza A, Berenguer J, Rodriguez-Martinez D, Mercader J, Velicia R:** Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. *J Hepatol* 2000; **32:** 561-566.
20. **Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ:** Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; **113:** 884-890.
21. **Trauner M, Meier PJ, Boyer JL:** Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; **339:** 1217-1227.

Levelezési cím: Dr. Werling Klára
SE ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: werling@bel2.sote.hu



Már gyermekkorban
Crohn-betegségben is!

MEGVÁLTOZTATJA AZ ÉLETERET

Crohn-betegség

Gyermekkori Crohn-betegség

Colitis Ulcerosa

Rheumatoid Arthritis

Spondylitis Ankylopoetica

Arthritis Psoriatica

Psoriasis



Remicade (influximab) 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentratumhoz

Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis: A Remicade metotrexáttal kombinálva javallt olyan aktív rheumatoid arthritises betegek tünetének csak kintesére és a fizikális funkciók javítására:

- akik esetében a betegséget befolyásoló szerekkel (disease-modifying drugs) végzett kezelés, beleértve a metotrexáttal való kezelést is, nem volt eredményes
- akiknél a súlyos fokú, aktív és progresszív betegséget korábban nem kezelték metotrexáttal vagy más, rheumatoid betegséget befolyásoló szerekkel (DMARD)

Felnőttkorban Crohn-betegség:

A Remicade javallt:

- súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú kortikoszteroid és/vagy immunosuppresszív kezelésre, vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkal szemben.
- a fistulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú hagyományos kezelésre (beleértve az antibiotikum-terápiát, drenázt és immunosuppresszív terápiát).

Gyermekkori Crohn-betegség: A Remicade javallt: Súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknek, akik nem reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroid, az immunmoduláns és az elsődleges étrendi kezelést, illetve akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkal szemben. A Remicade-et csak hagyományos immunosuppresszív kezeléssel kombinálva vizsgálják

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

Spondylitis ankylopoetica: A Remicade javallt: spondylitis ankylopoetica kezelésére azoknak a betegeknek, akiknek súlyos axiális tünetek vannak, emelkedtek a szérum gyulladási markerek, és nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre.

Arthritis psoriatica: A Remicade javallt: aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőtteknek, amennyiben a korábbi rheumatoid betegséget befolyásoló szerekre adott reakció nem volt megfelelő.

A Remicade-et

- metotrexáttal kombinálva
- vagy azoknak a betegeknek, akik nem tolerálják a metotrexáttal, vagy akiknek a metotrexáttal ellenjavallt, önmagában kell adni.

Psoriasis: A Remicade javallt: közepesúlyos-súlyos plakk psoriasis kezelésére azoknak a betegeknek, akik nem reagáltak, vagy akiknél ellenjavallat, illetve intolerancia áll fenn más szisztémás kezelésekkal szemben, mint például ciklosporin, metotrexát vagy PUVA.

Adagolás és az alkalmazás módja

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

Felnőttek (>18 év)

Rheumatoid arthritis: Remicade-kezelésben korábban nem részesült betegek: 3 mg/ ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infundálási időtartamban, amit további 3 mg/ ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten. A készítményt metotrexáttal együtt kell adni.

Amennyiben egy beteg reakciója nem kielégítő, megfontolható a lépésenkénti, kb 1,5 mg/ ttkg-onkénti dózisével, maximum 7,5 mg/ ttkg-ig, 8 hetente. Alternatívaként megfontolható 3 mg/ ttkg alkalmazása akár 4 hetenkénti gyakorisággal.

Súlyos, aktív Crohn-betegség

5 mg/ ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infundálási időtartamban.

- Fenntartó kezelés: 5 mg/ ttkg további infúziók az első infúzió utáni 2. és 6. héten, majd ezt követő minden 8. héten, vagy
- Ismételt kezelés: 5 mg/ ttkg infúzió, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak.

Fistulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség

Kezelő adagként 5 mg/ ttkg-ot kell adni 2 órás infundálási időtartamban, amit további 5 mg/ ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten. Reagáló betegeknek a további folytatott kezelés lehetséges módjai:

- további 5 mg/ ttkg-os infúziók 8 hetente, vagy
- ismételt kezelés, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak, majd 5 mg/ ttkg-os infúziók 8 hetente

Colitis ulcerosa

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

Spondylitis ankylopoetica

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

Arthritis psoriatica

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

Psoriasis

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

Gyermekegyógyászati populáció

Crohn-betegség (6 és 17 éves kor közötti)

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

Ellenjavallatok

Tuberkulózisos vagy egyéb súlyos fertőzésben - mint például szepszis, tályog és opportunista fertőzés - szenvedő betegek.

Közepes vagy súlyos fokú szívelegtelenségben (NYHA III/IV osztály) szenvedő betegek

A Remicade-et tilos alkalmazni azokban a betegekben, akik infliximabbal vagy más, egérféltől származó fehérjével vagy a készítmény bármely segédanyagával szemben túlerzékenyek.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások

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

Infúziós reakciók: Klinikai vizsgálatokban az infliximabbal kezelt betegek körülbelül 20%-a tapasztalt infúzióval kapcsolatos eseményt, szemben a placebóval kezelt betegek 10%-ával. A forgalomba hozatal követően esetenként anaphylactoid reakciók, köztük laryngeal/apharyngealis oedema és súlyos bronchospasmus, továbbá görcsroham, kialakulása jelentkezett a Remicade alkalmazásakor.

Fertőzések: Remicade-del kezelt betegekben tuberkulózis, bakteriális fertőzés, a szepszist és a tudógyulladás is beleértve, invazív gombafertőzések és más opportunista fertőzések kialakulását észlelték. Klinikai vizsgálatokban az infliximabbal kezelt betegek 36%-át kezelték fertőzések miatt, a placebóval kezelt betegek 25%-ával szemben. A forgalomba hozatal követően spontán mellékhatás-bejelentésekben a fertőzések voltak a leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások.

Gyermekegyógyászati populáció

Gyermekegyógyászati Crohn-betegség:

A REACH-vizsgálatban a következő nemkívánatos eseményeket jelentettek gyakrabban gyermekegyógyászati Crohn-betegeknek, mint felnőttek Crohn-betegeknek: anaemia (10,7%), vér a székletben (9,7%), leukopenia (8,7%), lipilulus (8,7%), vírusfertőzés (7,8%), neutropenia (6,8%), csonttoros (6,8%), bakteriális fertőzés (5,8%), légúti allergiás reakció (5,8%). Infliximab kapszátan gyermekegyógyászati populációban előforduló, a forgalmazást követő, spontán, súlyos nemkívánatos események között szerepelt a hepatosplenikus T-sejtes lymphoma, az átmeneti májenzimtelméretek, a lupuszzerű tünetgyűtes és a pozitív autoantitestek.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/99/116/001

2007. május 30.

A készítmény rendelése előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást.



Schering-Plough Central East AG. Magyarországi Kereskedelmi Képviselet
1123 Budapest, Alkotás u. 53., tel.: 457-8500



REM0709/1

AZ INFLIXIMAB INDUKCIÓS TERÁPIA KÖZÉPTÁVÚ (EGYÉVES) HATÉKONYSÁGA CROHN-BETEGEKBEN

Dr. Molnár Tamás,⁽¹⁾ Dr. Farkas Klaudia,⁽¹⁾ Dr. Miheller Pál,⁽²⁾ Dr. Nyári Tibor,⁽³⁾ Dr. Szepes Zoltán,⁽¹⁾
Dr. Herszényi László,⁽²⁾ Dr. Múzes Györgyi,⁽²⁾ Dr. Nagy Ferenc,⁽¹⁾ Dr. Tulassay Zsolt,⁽²⁾ Dr. Wittmann Tibor⁽¹⁾

(1) Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika

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

(3) Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Informatikai Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: Magyarországon az infliximab- (Remicade, Schering Plough) kezelés költsége nem teszi lehetővé, hogy minden, az indukciós kezelésre reagáló Crohn-betegnél fenntartó kezelést alkalmazzunk. A tanulmány célja az volt, hogy a hagyományos kezelésre nem reagáló idült és/vagy fisztulázó Crohn-betegekben felmérje az infliximab indukciós kezelés középtávú hatékonyságát a fenntartó kezelés folytatása nélkül. A retrospektív tanulmányban a sikeres indukciós kezelést követő egy év adatait dolgozták fel a szerzők. Vizsgálatukba bevontak minden olyan Crohn-beteget, akik esetében a 3 infúzióból álló infliximab indukciós kezeléssel sikeres remissziót, illetve a fisztulák záródását érték el, és akik nem kaptak rendszeres fenntartó infliximab-kezelést. Az aktivitási tünetek megszűnése, a Crohn-betegség Aktivitási Indexének 150 pont alá csökkenése, illetve a fisztulák teljes záródása jelentette a klinikai remissziót. Az infliximabot 5 mg/kg dózisban 3 alkalommal, a 0., a 2. és a 6. héten kapták a betegek. Az utolsó infúziót követő 6. és 12. hónapban vizsgálták a klinikai állapotot, a Crohn-betegség Aktivitási Index, a váladékozó fisztulák számának, az alkalmazott szteroid- és immunszuppressziós kezelés dózisának változását, valamint ez időszak alatt a kórházi ellátás, illetve a sebészi beavatkozás szükségességét. Ötven beteg adatai (19 lúminális, 31 fisztulázó forma, átlagéletkor 29,3 év [13–59], lokalizáció szerint: 23 colon, 13 ileum, 13 ileocolon, 1 duodenum) voltak alkalmasak utólagos feldolgozásra. A 19 lúminális formában szenvedő beteg közül 11 (57,9%) maradt szteroidtól mentes teljes remisszióban, a 31 fisztulázó beteg közül szintén 11 betegben (35,5%) maradtak zárva a sipolyok ($p=0,014$). Az 50 Crohn-betegből 22 esetben (44%) értek el az infliximab indukciós kezelést követően legalább egy éven keresztül tartó terápiás hatást fenntartó kezelés nélkül, elsősorban a lúminális formákban. Az eredmények alapján feltételezhető, hogy a betegség fisztulázó formáiban a sikeres indukciót követően infliximab fenntartó kezelést szükséges alkalmazni, míg a lúminális esetekben az eseti (ún. on demand) kezelés is alkalmazható és költséghatékony lehet.

Kulcsszavak: Crohn-betegség, infliximab, indukciós terápia, on demand kezelés

Molnár T, Farkas K, Miheller P, Nyári T, Szepes Z, Herszényi L, Múzes Gy, Nagy F, Tulassay Zs, Wittmann T:
MEDIUM-TERM EFFICACY OF INFLIXIMAB INDUCTION THERAPY WITHOUT RETREATMENT IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE

SUMMARY: The high cost of infliximab inhibits the regular retreatment of all patients in Hungary with Crohn's disease (CD) after beneficial induction therapy. This study set out to evaluate the medium-term efficacy of induction therapy with infliximab without retreatment in CD patients with chronic activity and/or fistulae refractory to conventional therapy. A retrospective 1-year review was undertaken of all CD patients with successfully induced remission or fistula closure with 3 infusions of infliximab. Infliximab was administered in a dose of 5 mg/kg 3 times, in weeks 0, 2 and 6. Clinical remission was defined as symptom resolution and an estimated Crohn's disease activity index (CDAI) <150 and complete fistula closure. The authors evaluated the clinical response, the estimated CDAI, the number of draining fistulae, the dosages of steroid and immunosuppressive drugs at 6 and 12 months after the last infusion, and the needs for hospitalization and surgical intervention during this period. Breslow (Generalized Wilcoxon) test was used as statistical method. The data on the 50 patients (19 luminal, 31 fistulizing disease; average age 29,3 [13–59], disease localization: 23 colon, 13 ileum, 13 ileocolon, 1 duodenum) were suitable for analysis. Infliximab induction therapy without retreatment resulted in a beneficial effect lasting for at least 1 year in 22 of the 50 patients (44%). 11 of the 19 patients (57.9%) with luminal disease remained in steroid-free complete remission, while the fistulae persisted closed in only 11 of the 31 patients (35.5%) ($p<0.05$). Infliximab induction therapy alone may result sustained remission mainly in patients with luminal disease. These results suggest the need for regular retreatment with infliximab after successful therapy induction in patients with fistulae, while luminal CD patients could possibly participate in regular retreatment only if needed. If these data are confirmed, this modification of the therapeutic procedure could well increase the cost-effectiveness of infliximab.

Key words: Crohn's disease, infliximab induction therapy, on demand treatment

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 307–311.

Az ismeretlen eredetű gyulladós bélbetegségek (IBD, Crohn-betegség [CD], colitis ulcerosa [UC]) kezelése során gyakran találkozunk a hagyományos kezelés (aminoszalicilátok, kortikoszteroid, immunszuppresszív szerek) korlátaival, mikor ezekkel a gyógyszerekkel nem tudunk megfelelő életminőséget biztosítani betegeink számára kellően hosszú időre. Az elmúlt években hazánkban is egyre inkább előtérbe került a hagyományos kezelésre nem reagáló betegek biológiai szerrel történő gyógyítása. Biológiai kezeléssel azt értjük, hogy betegeinknek élő, gyengített vagy elölt mikroorganizmusokat, vérkészítményeket vagy rekombináns peptideket adunk, ellenanyag-, illetve nukleinsav-alapú kezelést, illetve sejt- és génterápiát alkalmazunk.^{1,11} Az IBD kezelésében leggyakrabban használt biológiai ágensek az immunrendszert szabályozó rekombináns fehérjék, a monoklonális antitestek (kiméra, humanizált vagy teljes egészében humán fehérjék), a fúziós proteinek és a nukleinsavak.

A nagyobb tapasztalattal rendelkező, több beteget kezelő centrumokban és országokban vita folyik arról, hogy a betegek hosszú távú panaszmentességét, megfelelő életminőségét a betegség elején vagy később, a szövödmények jelentkezésekor alkalmazott biológiai kezelés biztosítja-e jobban.³ A hazai gyakorlatban az alkalmazási előíratok a biológiai kezelés alkalmazását a lépcsőzetesen felépített (step-up) kezelés utolsó lépcsőfokaként teszik lehetővé.

A biológiai kezelés etalonja IBD-ben az infliximab (Remicade, Schering Plough), amelyet először rheumatoid arthritisben, majd CD-ben, később UC-ben és psoriasisban is törzskönyveztek. A hagyományos szteroid- és immunszuppresszív kezelésre nem reagáló súlyos, aktív UC-s, valamint luminális és fisztulázó

CD-s, illetve ezekre a kezelésekre túlérzékenységet mutató, vagy azt nem toleráló esetek képezik az infliximab-terápia fő indikációit IBD-ben. Hazánkban a sikeres indukciós fázist követően fenntartó kezelésben – elsősorban anyagi okok miatt – a betegek kisebb része részesül. (Vizsgálatunk helyszínein az elmúlt 5 évben a betegek 13%-a kapott tervezett fenntartó kezelést.)

Tanulmányunk célja az volt, hogy adatainkat utólag feldolgozva felmérjük, hogy a CD egyes alcsoportjaiban milyen az önálló indukciós kezelés hatékonysága, érdemes-e elkezdni az indukciós kezelést akkor is, ha tudjuk, hogy a sikeres terápia legalább egyéves folytatásának lehetősége korlátozott.

Betegek és módszerek

Ötven, a megfelelő kritériumok alapján⁶ legalább 24 hónapja diagnosztizált Crohn-beteg adatait dolgoztuk fel, akik az infliximab indukciós kezelést követően remisszióba kerültek (luminális csoport), vagy minden sipolyuk záródott (fisztulázó csoport). Az indukciós kezelés során minden beteg mindkét csoportban az alkalmazási előíratnak és a szakmai irányelveknek megfelelően 3 alkalommal, a 0., a 2. és a 6. héten 5 mg/kg dózisban kapta az infliximabot. Az indukciós kezelés, a betegek utánkötése és adataik feldolgozása két egyetemi centrumban történt.

A betegek adatait utólag értékeltük, terápiás döntéseinket az aktuális klinikai helyzet és az elérhető lehetőségek ismeretében hoztuk meg, a tanulmányt ezt nem befolyásolta. A vizsgálatban részt vevő betegek adatait az 1. táblázatban foglaljuk össze. A betegek átlagéletkora: 29,3 év (13–59 év között). Nemek szerinti megoszlásuk: 26 nő, 24 férfi. A CD lokalizációja a következő volt: 23 colon-, 13 ileum-, 13 ileocolon- és 1 duodenumérintettség. Az indukciós kezelés indikációja 19 esetben aktív luminális bélbetegség, 31 esetben pedig váladékozó sipoly volt. Hét beteg családtagjai között voltak IBD-ben szenvedők. A betegek közül tizenkilencen dohányoztak (38%). Szteroidkezelésben 18 (metil-prednizolon, átlagos dózis: 9 mg/nap; 4–32 mg/nap), immunszuppresszív terápiában 43 beteg (86%) részesült az indukció kezdetén, közülük 16 beteg kombinált szteroid- és immunszuppresszív kezelést kapott. 39 beteg azathioprint (átlagos dózis 125 mg/nap, 25–200 mg/nap), 3 beteg 6-merkaptopurint (átlagos dózis 75 mg/nap; 50–100 mg/nap), míg 1 beteg methotrexatot szedett (dózis 25 mg/hét orálisan). Valamennyi szteroidkezelésben részesülő beteg a luminális csoportba tartozott. Az immunszuppresszív kezelés kezdete és az infliximab indukciós kezelés között legalább egy év telt el valamennyi beteg esetében.

A sikeres indukciós kezelést követően a betegeket legkevesebb háromhavonta ellenőriztük. A gyógyszerek dózisát a mindenkori állapotnak megfelelően változtattuk. Statisztikai feldolgozás céljából a 6. és 12. havi vizitek adatait választottuk ki. A vizsgált változók közé a klinikai aktivitási tünetek, a Crohn-betegség Aktivitási Index (CDAI) értéke, a váladékozó fisztulák száma, az alkalmazott szteroid- és immunszuppressziós kezelés dózisának változása, az állapot rosszabbodása miatt szükséges (on demand) ismételt infliximab-infúzió tartozott. Figyelembe vettük az indukciós kezelést követő 12 hónap alatt előforduló fekvőbetegellátás-igényét, valamint a CD miatt végzett sebési beavatkozásokat. Tartós klinikai

1. táblázat: A betegek alapadatai az infliximab indukciós kezelés kezdetekor

	Betegszám (n=50)
Nem	
• Nő	26
• Férfi	24
Átlagos életkor a betegség kezdetekor	29,3 (13–59) év
A betegek jelenlegi átlagéletkora	38,7 (19–86) év
A betegség fennállásának átlagos időtartama (év)	9,4 (2–31) év
Lokalizáció	
• Colon	23
• Ileum	13
• Ileocolon	13
• Duodenum	1
Gyulladós folyamat jellege	
• Luminális	19
• Fisztulázó	31
Indukciót megelőző gyógyszeres kezelés	
• Kortikoszteroid-kezelés	18
• Immunszuppresszív kezelés	43

remisszióknak luminális betegségben a 6. és 12. havi kontrollok során egyaránt észlelt 150 pont alatti CDAI-t, illetve sipolyozó formában a fisztulák ismételt váladékozásának hiányát tekintettük, ha az immunszuppresszív kezelés dózisa változatlan maradt és a szteroid dózisa folyamatosan csökkenthető volt. Relapszus alatt azt értettük, ha a sikeres infliximab indukciós kezelést követő egy éven belül a betegség fellángolt (CDAI > 150), vagy a sipoly ismételt váladékozott, ha szükségessé vált a szteroid és/vagy immunszuppresszív szerek dózisének növelése, ha sipoly, perianális tályog vagy szűkület miatt sebészeti beavatkozásra került sor, illetve ismételt infliximab adására volt szükség.

Breslow (generalized Wilcoxon)-próbát használtunk statisztikai analízisként, a $p < 0,05$ értéket fogadtuk el szignifikánsnak.

Eredmények

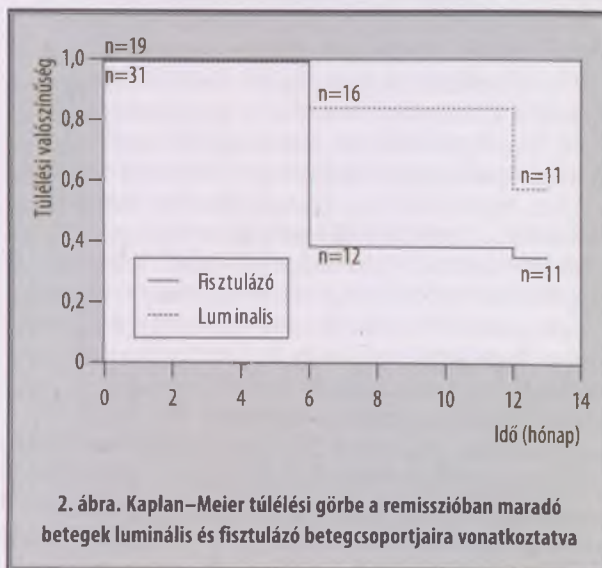
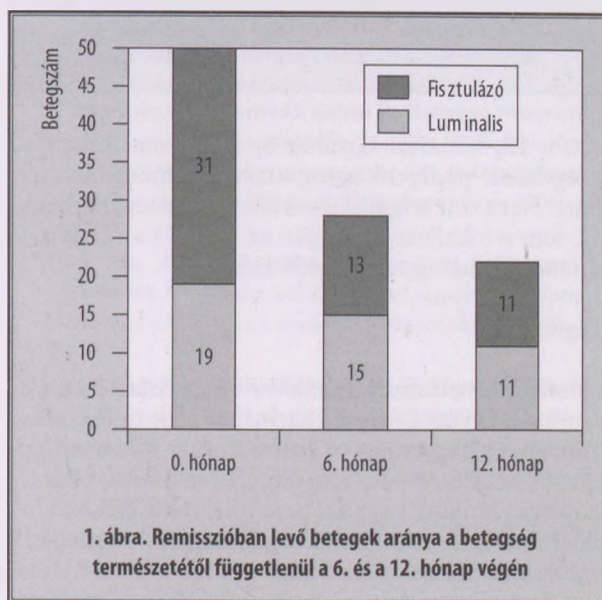
Hat hónappal az indukciós kezelést követően 50 betegből 28-ban (56%) maradt meg az indukciós kezelés által kiváltott kedvező hatás. A 19 luminális formában szenvedő beteg közül 15 esetben a kórkép nem vált aktívvá az indukciós kezelést követő első fél évben. Ebben a 15 esetben az immunszuppresszív gyógyszerek dózisa változatlan maradt, a szteroid 12 betegnél elhagyható volt, míg három beteg napi 4 mg metilprednizolont kapott. Négy betegben lángolt fel ismét a betegség, két esetben ismételt infliximab-kezelés, kettőben pedig a szteroid- és az immunszuppresszív kezelés dózisének emelése történt, valamennyi esetben intézeti észlelés során.

A 31 fisztulázó beteg közül 13 esetében nem váladékoztak a sipolyok az első hat hónapban változatlan dózissal és fajtájú immunszuppresszív kezelés mellett (1. ábra). Három betegben történt sebészeti beavatkozás szövödményes sipoly miatt, on demand infliximab-kezelés nyolc esetben, az immunszuppresszív szer dózisének emelése hét esetben történt.

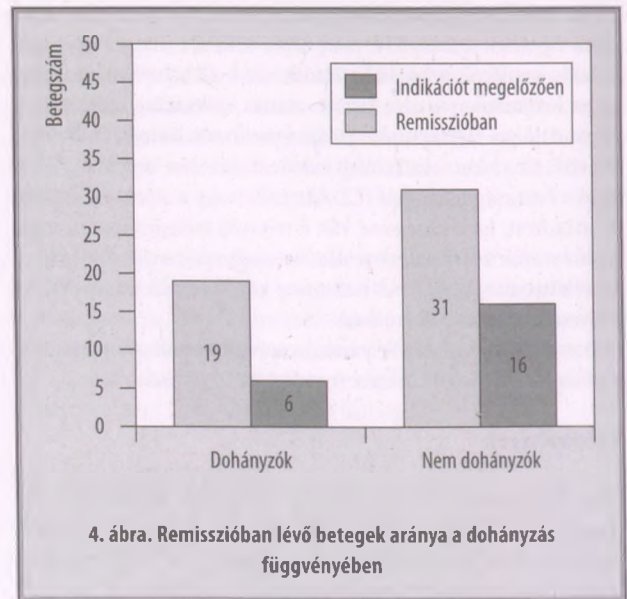
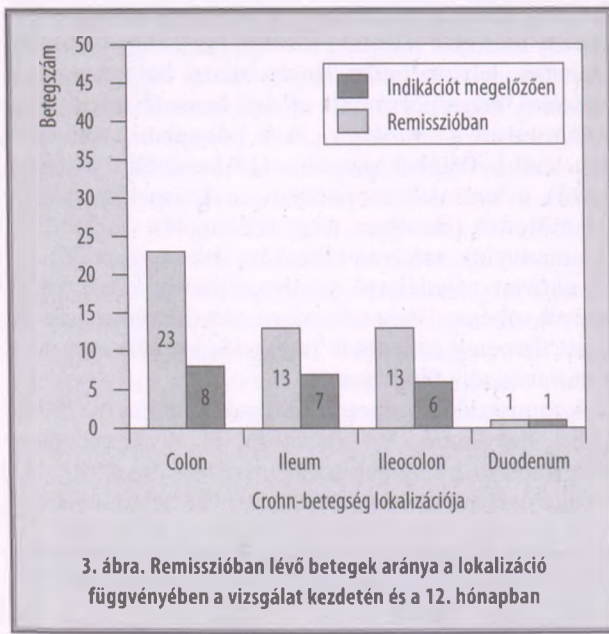
A sikeres indukciós kezelést követő 12. hónapra 22 beteg maradt tartós remisszióban. A 19 luminális formában szenvedő beteg közül 11, a 31 fisztulázó beteg közül szintén 11 nem mutatott klinikai aktivitást, illetve sipolyváladékozást az első év végére (a két csoport közötti különbség szignifikáns, $p = 0,014$) (2. ábra). A 11 remisszióban lévő luminális beteg esetében a szteroidkezelésre ekkorra már nem volt szükség. A meg-

figyelési idő végére az összes beteg közül kórházi ellátásra a második félévben további hét (négy luminális aktivitás, három pedig sipoly miatti belgyógyászati észlelés), míg sipoly miatt sebészi beavatkozásra négy beteg szorult (2. táblázat). A 6. hónapban remisszióban lévő betegeket vizsgálva (15 luminális, 13 sipolyozó), a luminális csoportban a retrospektív vizsgálattal második félévben négy fellángolást észleltünk, valamennyiük szteroid-lökéskezelésben részesült. A 13 aktívan váladékozó sipolyozó beteg közül kettő szorult sebészeti beavatkozásra szövödményes sipoly miatt. Ismételt infliximab indukciós kezelés nem történt a második fél évben.

A remisszióban maradó betegek közül nyolc beteg colon, hét ileum, hat ileocolon, és egy duodenum lokalizációjú betegcsoportba tartozott (3. ábra). Az indukciós kezelés megkezdésekor 19 beteg dohány-



Beavatkozás	Betegszám
• Crohn-betegség aktivitása miatt szükséges hospitalizáció	14
• Váladékozó fisztula sebészi ellátása	4
• Diagnosztikus tevékenység (kolonoszkópia, fisztulográfia, kapszulás endoszkópia), illetve egyéb betegségek (hypacusis, meningitis, cataracta, stoma-repozíció) miatti intézeti kezelés	9



zott, a 12. hónapra közülük 6, a 31 nem dohányzó beteg közül pedig 16 beteg maradt remisszióban (4. ábra). Nem volt szignifikáns különbség sem a dohányzás, sem a lokalizáció alapján az aktív és a remisszióban maradt betegcsoportok között.

Megbeszélés

Az infliximab elfogadott indukciós és fenntartó kezelési forma a Crohn-betegség aktív lumenális és fistulázó formáiban a hagyományos szteroid- vagy immunszuppressziós kezelésre nem reagáló, illetve ezekre túlérzékenységet mutató, vagy azt nem toleráló esetekben.⁷ A kiméra jellegű monoklonális IgG1 antitest semlegesíti a szolúbilis és a membránhoz kötött TNF- α -t, valamint komplementkötés, antitest-dependens citotoxicitás és a T-lymphocytá-apoptózis serkentése révén a TNF- α -t termelő sejtek líziséhez vezet. Az ajánlások szerint sikeres indukciós kezelést követően a betegeknek nyolchetente kellene újabb infúziókat kapniuk fenntartó kezelésként, azonban a gyakorlatban anyagi okok, vagy egyes betegek nem megfelelő kooperációja (kimaradó ambuláns vizitek) miatt előfordul a szükség szerinti, úgynevezett on demand kezelés. Ezekben az esetekben a tünetek fellángolásakor részeseül a beteg ismételt indukciós kezelésben az eltelt időtartamtól függetlenül. Az ACCENT I és II tanulmány – amelyek a legnagyobb, a Crohn-betegség kezelésének eredményeivel foglalkozó tanulmányok közé tartoznak – igazolták a fenntartó kezelés sikerét lumenális és fistulázó Crohn-betegségben egyaránt. Az ACCENT I tanulmányban részt vevő 573 lumenális CD-ben szenvedő beteg 58%-a reagált az indukciós kezelésre és a 8 hetenként 5, illetve 10 mg/kg dózisban alkalmazott fenntartó infliximab-kezelés mellett a betegek 28, illetve 38%-a maradt remisszióban az 54. hétre. A vizsgá-

lat kezdetekor a betegek 67%-a részesült kortikoszteroid-, 29%-a pedig immunszuppresszív kezelésben. A kezelés során a szteroid a betegek 25%-ában teljesen elhagyható volt, emellett szignifikánsan csökkent a kórházi ápolások és a sebészi beavatkozások száma is. Az eredmények azt mutatták, hogy a szabályos időközönként alkalmazott fenntartó kezelés mellett a betegek nagyobb hányada maradt remisszióban az epizodikus kezeléshez képest.⁴ Az ACCENT II tanulmányban a 306 fistulázó betegből 195 sikeres indukciós kezelésben átesett beteg 36%-ában értek el 54 héten át tartó teljes remissziót, ami a sipolyok váladékozásának megszűnését jelentette.¹²

Az on demand kezelési forma veszélye az anti-kiméra ellenanyagok megjelenése, és ezáltal az allergiás infúziós reakciók szaporodása, valamint a kedvező hatás időtartamának rövidülése vagy a teljes hatásvesztés.⁹ Tartós immunszuppresszió együttes alkalmazása ezeket a veszélyeket csökkentheti, mert gátolja az ellenanyagképződést.¹³

Irodalmi adatok szerint az infliximab-kezelés kimenetelét előnyösen befolyásolja a magas CRP-vel járó, biológiailag aktív gyulladás, a vastagbélre korlátozódó betegségforma, ha nincsen bélszűkület, ha a kezelést immunszuppresszív szerekkel együtt alkalmazzuk, valamint frissen diagnosztizált gyermekkori CD. Dohányzó betegekben gyakoribb a sikertelen kezelés.^{2,8}

Az infliximab-kezelés kontraindikációja tályog, aktív TBC, tünetképző emésztőrendszeri szűkület, sclerosis multiplex, opticus neuritis, III./IV. stádiumú szívelégtelenség, korábbi lymphoma, infliximab elleni antitest jelenlétének tulajdonítható, vagy IgE-mediált infúziós reakció.^{5,10}

Mivel lehetőségeink nem engedték meg minden sikeres indukciós beteg rendszeres fenntartó kezelését, retrospektív módon elemeztük, hogy ebben az alkal-

mazási formában milyen, a későbbi gyakorlat számára is hasznos következtetések vonhatók le, illetve, hogy az on demand kezelés melyik CD altípusban választható kezelési forma. Azon betegek adatait elemeztük utólag, akik a sikeres anti-TNF- α indukciós kezelést követően nem részesültek tervezett fenntartó infliximab-terápiában. Arra kerestünk választ, hogy melyik betegcsoportban érdemes az indukciós kezelést alkalmazni akkor is, ha fenntartó kezelésben a betegek valószínűleg nem részesülhetnek. A vizsgálat során az egyéves, „középtávú” hatékonyságot tanulmányoztuk.

Az 50 sikeres indukciós kezelésben átesett betegből 22-ben észleltünk legalább egy éven át tartó remissziót fenntartó biológiai kezelés nélkül. A tartós remissziót elérő betegek szignifikáns többsége a luminális csoportba tartozott: az év végére a luminális betegek 57,9%-a maradt továbbra is remisszióban, szemben a fisztulázó betegcsoportban észlelt 35,5%-os remissziós aránnyal ($p=0,014$). A 12. hónap végére remisszióban maradó betegeinknél az indukció kezdetekor alkalmazott kortikoszteroid-kezelés teljesen elhagyható volt. Vizsgálatunkban a korábbi adatokkal ellentétben a betegség lokalizációja nem befolyásolta a remisszió tartósságát, míg a dohányosok között az irodalmi adatokkal egyezően gyakoribb volt a sikertelen kezelés, noha a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. Eredményeink alátámasztják, hogy Crohn-betegség fisztulázó formáiban sikeres infliximab indukciós kezelést követően a fenntartó kezelés segíti a tartós terápiás hatás elérését. A luminális esetekben a csak a fellángolás esetén ismételten alkalmazott (on demand) kezelés is sikeres lehet – főként nem dohányzó betegekben. Ha adatainkat összevetjük az ACCENT I tanulmány eredményeivel, feltűnő, hogy kis esetszámú anyagunkban a luminális kórformába tartozó betegek között viszonylagosan magas az egyéves remissziós arány fenntartó biológiai kezelés nélkül. Ezt az általunk a betegek döntő többségében alkalmazott immunszuppressziós kezelés (betegeink 86%-a részesült ilyen kezelésben, míg az ACCENT tanulmányban 29%) magyarázhatja, valamint az, hogy vizsgálatunkba csak olyan betegek kerültek be, akik az indukciós kezelésre remisszióba kerültek, vagy minden sipolyuk záródott. Eredményeink az indukciós kezelés középtávú sikerét mutatják a luminális kórformában, nem dohányzó betegekben, a lokalizációtól függetlenül, folyamatos immunszuppresszív kezelés mellett. A fisztulázó betegcsoport eredményei viszont arra utalnak, hogy a fenntartó infliximab-kezelés lehetőségének hiányában megkérdőjelezhető az indukciós kezelés elkezdése.

Irodalom

1. **Ardizzone S, Porro GB:** Biologic therapy for Inflammatory Bowel Disease, *Drugs* 2005; **65:** 2253-2286.
2. **Chaudhary R, Ghosh S:** Prediction of response to infliximab in Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease* 2005; **37:** 559-563.
3. **Hanauer SB:** Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2003; **17:** 131-137.
4. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P:** ACCENT I Study Group: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *The Lancet* 2002; **359:** 1541-1549.
5. **Hommes DW, Oldenburg B, Van Bodegraven AA, Van Hogezaand R, De Jong DJ, Romberg-Camps MJL, Van der Woude J, Dijkstra G:** Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *T Neth J Med* 2006; **64:** 219-229.
6. **Lennard-Jones JL:** Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; **24(suppl):** 2-6.
7. **Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W:** American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2006; **130:** 940-987.
8. **Parsi MA, Achkar J, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski A:** Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; **123:** 707-713.
9. **Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB:** Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; **126:** 598-601.
10. **Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S:** Optimizing Anti-TNF Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2004; **126:** 1593-1610.
11. **Sandborn WJ, Targan SR:** Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; **122:** 1592-1608.
12. **Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ:** Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N E J M* 2004; **350(9):** 876-885.
13. **Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P:** Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2005; **56:** 1181-11834.

Levelezési cím: Dr. Molnár Tamás
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 8.
E-mail: mot@in1st.szote.u-szeged.hu



A hatásosság mércéje*

**GASTRO-ENTERO-PANCREATICUS (GEP)
neuroendocrin tumorok terápiájában**

- ✓ Vizelet 5-HIAA szintjének csökkentése
- ✓ Diarrhoea kontroll
- ✓ Flush gyakoriságának és intenzitásának kontrollja
- ✓ Megfelelő életminőséget biztosít

**Rövidített alkalmazási előírás:
Sandostatin LAR injekció**

Hatóanyag: injekciós üvegenként 10 mg, 20 mg illetve 30 mg oktreotidnak megfelelő oktreotid-acetát.

Javallatok:

Acromegalia

Olyan esetekben, amelyekben a beteg sc. Sandostatin-kezeléssel megfelelően egyensúlyban tartható. Azokban az esetekben, amelyekben a betegek nem megfelelően reagálnak a sebészi vagy radioterápiás kezelésre. Ha a beteg nem alkalmas, vagy nem járul hozzá a sebészi beavatkozáshoz.

Átmeneti kezelésként, amíg a radioterápiája hatása nem jelentkezik.

Gastro-entero-pancreaticus endokrin tumorok (GEP)

Gastro-entero-pancreaticus endokrin tumorok okozta tünetek enyhítésére azokban az esetekben, amelyekben a beteg sc. Sandostatin-kezeléssel megfelelően egyensúlyban tartható: Karcinoid tumorok karcinoid-szindróma tüneteivel, VIPomák, Glükagonomák, Gastrinoma/Zollinger-Ellison szindróma, insulinomák esetén a preoperatív hipoglykémia-kontroll elősegítésére és fenntartó kezelésre, GRFomák.

Adagolás: 10-30 mg 28 naponként. A Sandostatin LAR szuszpenziós injekció kizárólag mélyen, intraglutealisán adható. Az injekció beadásának helyét (jobb illetve baloldal) váltogatni kell.

Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni ismert túlérzékenység.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: Béta-blokkolók, kalciumcsatorna-gátlók, folyadék- és elektrolit-háztartás kontrolljára szolgáló gyógyszerek dózisának módosítása szükséges lehet. Terhesség és szoptatás időszaka, epekövesség, diabetes mellitus, insulinoma (glükóztolerancia monitorozás szükséges). A B12-vitamin szint rendszeres ellenőrzése javasolt azoknál a betegeknél, akik anamnézisében B12-vitaminhiány szerepel.

Interakciók: A ciklosporin felszívódását csökkenti, a cimetidinét pedig késlelteti, a bromokriptin biohasznosulását növeli. Óvatosság ajánlott a CYP3A4 enzim által metabolizált, alacsony terápiás indexű gyógyszerek (pl. kinidin, terfenadin) egyidejű alkalmazása esetén.

Mellékhatások: A leggyakrabban jelentett mellékhatások: hasmenés, görcsös hasi fájdalom, székrekedés, flatulencia, fájdalom vagy irritáció az injekció beadásának helyén. Nem gyakori: bradycardia, tachycardia cholecystitis, átmeneti hajhullás. Ritka: túlérzékenységi reakciók, bőrküetés, epekövesség, hányinger, hányás, haspuffadás, steatorrhoea. Átmeneti gastrointestinalis mellékhatások: léphetnek fel a betegek kb. 10%-ában, de ezek a kezelés folytatása során általában enyhülnek. Nagyon ritka: anafilaxia, akut pancreatitis, akut hepatitis cholestasis nélkül, májműködési zavar, hiperglikémia, hiperglikémia, anorexia,, nehézlégzés. A hosszan tartó Sandostatin-kezelés következtében kialakuló epekőbetegségek társulva szintén kialakulhatnak pancreatitis. Ritkán pajzsmirigy diszfunkciót ill. aritmia fellépését jelentették.

Csomagolás: 1 db port tartalmazó injekciós üveg + 1 db oldószerrel előretöltött fecskendő + 2 db 40 mm-es 19 G-s injekciós tű buborékfóliában, zárt tálcában és dobozban.

Relendhetőség: Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz).

A gyógyszer az Eü rendelet 8/c pontja alapján 100% támogatással rendelhető. A támogatásban vagy az árakban bekövetkező változások a www.oep.hu honlapon vagy az Egészségbiztosítási Közlönyben érhető el. Alkalmazás előtt kérjük minden esetben olvassa el a részletes (2007.05.07.) alkalmazási előírást.

Relendhetőség: 8/c rosszindulatú daganatos betegségben (BNO: C00-C97), az adott készítmény alkalmazási előírataiban szereplő indikáció igazolt fennállása esetén a klinikai onkológus vagy sugárterápiás, haematológus gasztroenterológus, endokrinológus szakorvos rendelheti 100% tb támogatással:

Törzskönyvi szám	Gyógyszernév	Kiszerezés	ATC-kód	Fogy. ár bruttó
OGYI-T-1723/01	Sandostatin 0,1 mg/ml injekció	5x1 ml	H01CB02	11 846
OGYI-T-1723/02	Sandostatin 0,2 mg/ml injekció	1x5 ml	H01CB02	20 928
OGYI-T-1723/03	Sandostatin LAR	10 mg injekció 1 porüveg + 1x oldószer fecskendőben+2 tű	H01CB02	263 740
OGYI-T-1723/04	Sandostatin LAR	20 mg injekció 1 porüveg + 1x oldószer fecskendőben + 2 tű	H01CB02	329 451
OGYI-T-1723/05	Sandostatin LAR	30 mg injekció 1 porüveg+ 1 oldószer fecskendőben + 2 tű	H01CB02	395 162

Kérjük az árat ellenőrizze a www.oep.hu weboldalon!



NOVARTIS
ONKOLÓGIA

1114 Budapest, Bartók B. út 43-47.
Tel.: 457-6500 • Fax: 457-6600

KRÓNIKUS HEPATITIS B ÉS C VÍRUS INFEKCIÓ GYAKORISÁGA GONDOZOTT HEMODIALIZÁLT VESEBETEGEINKBEN

Dr. Szalay Adrienn,⁽¹⁾ Dr. Kósa Dezider,^(1,2) Dr. Gelencsér Éva,⁽¹⁾ Dr. Ribiczey Pál,⁽³⁾ Dr. Gasztonyi Beáta⁽¹⁾

(1) Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg

(2) Gambro Dialízis Központ, Zalaegerszeg

(3) Zala Megyei Kórház, Infektológia, Zalaegerszeg

ÖSSZEFOGLALÁS: Friss becslések szerint a hemodialízisben részesülő betegek 10–30%-ában hepatitis C vírus (HCV), 1–20%-ában hepatitis B vírus (HBV) fertőzés igazolható, gyakorisága földrajzi régióként és művese-centrumként is jelentősen eltér. Míg egészséges populációban a HBV elleni vakcináció után 95%-ban alakul ki védettséget adó antitestválasz, addig hemodializáltakban ez az arány mindössze 50–60%. A szerzők az általuk gondozott hemodializált betegeket, ill. a dialízisközpont dolgozóit illetően vizsgálták a hepatitisfertőzések előfordulását, valamint a HBV elleni oltást követően kialakult ellenanyagválaszt. A Gambro Dialízis Központ Zalaegerszegi Állomásán 2002–2006 között 164 betegben történt HBsAg- és anti-HCV-meghatározás ELISA módszerrel. HBsAg- és anti-HCV-pozitivitás esetén a vírusfertőzés direkt kimutatása polimeráz láncreakcióval (PCR) történt. Valamennyi beteg esetén a transzaminázok, az egészségügyi személyzet esetén az anti-HBs-szint is meghatározásra került. A hemodializált betegekben a hepatitis B és C infekció előfordulása nem elhanyagolható. Ennek a betegpopulációnak a korai kezelésbe vonása különösen fontos, mert adekvát kezelés nélkül a HCV mediálta allograft-nephropathia, a de novo glomerulonephritis kialakulásának esélye nő, illetve az immunszuppresszió miatt a májbetegség gyors progressziója következik be. A szerzők közleményükben a diagnosztikus és terápiás nehézségekre kívánják felhívni a figyelmet ebben a betegpopulációban.

Kulcsszavak: hemodialízis, krónikus vírus hepatitis

Szalay A, Kósa D, Gelencsér É, Ribiczey P, Gasztonyi B: THE INCIDENCE OF HEPATITIS B AND C VIRUS INFECTION IN OUR HEMODIALYSIS PATIENTS

SUMMARY: According to new statistics, hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) can be detected approximately in 10–30% and in 1–20% of patients with end-stage renal disease. The incidence of HBV and HCV infection varies in a different regional dialysis centrums. While antibodies can be measured in 95% of the healthy population after HBV vaccination, in patients living with hemodialysis (HD) this number is only 50–60%. To assess the incidence of hepatitis B and C infection among patients and health workers of the Dialysis Centrum in Zalaegerszeg and also examine the immunological response developing after HBV vaccination. Between 2002–2006 in the Dialysis Centrum in Zalaegerszeg 164 patients were examined for HBsAg and anti-HCV by ELISA. The viruses were directly detected by polymerase chain reaction (PCR) in the anti-HCV and HBsAg positive patients. Transaminases were measured in all patients and anti-HBs level was also determined in health workers. The incidence of hepatitis C and B virus in hemodialysis patients is not negligible. The early treatment of these dialysis population is especially important. Without an adequate treatment may develop HCV mediated allograft nephropathy and de novo glomerulonephritis and because of immunosuppression appear rapid progression of liver disease. The authors call the attention to the diagnostic difficulties and therapeutic opportunities.

Key words: hemodialysis, chronic viral hepatitis

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 313–318.

Rövidítések

ALP: alkalikus foszfatáz; **Anti-HBs:** hepatitis B felszíni (surface) antigén; **Anti-HCV:** hepatitis C vírus elleni antitest; **CAPD:** peritoneális dialízis (continuous ambulatory peritoneal dialysis); **DM:** diabetes mellitus; **ELISA:** enzimhez kapcsolt immunsorbens vizsgálat (enzyme-linked immunosorbent assay); **EPO:** eritropoetin; **GOT/AST:** glutamát-oxálacetát transzamináz/aszpartát-aminotranszferáz; **GGT:** gamma-glutamát; **GPT/ALT:** glutamát-piruvát transzamináz/alanin-aminotranszferáz; **HBsAg:** hepatitis B vírus felszíni (surface) antigén; **HBV:** hepatitis B vírus; **HCV:** hepatitis C vírus; **HD:** hemodialízis; **INF:** interferon; **PCR:** polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction); **PEG:** poli(etilén)glikol; **RBV:** ribavirin; **TIN:** tubulointerstitialis nephritis; **WHO:** World Health Organization

A krónikus hepatitisvírus-fertőzés népegészségügyi probléma napjainkban is. A WHO világszervezet adatai alapján a világ lakosságának mindegy 3%-a, kb. 200–300 millió ember tekinthető hepatitis C vírus (HCV-) fertőzöttnek, az éves incidencia 1 millióra tehető. Ezzel szemben 400 millióra becsülik a hepatitis B hordozók számát. Csak az USA-ban közel 30 ezer az évi új esetek száma, mely a legújabb felmérések alapján kellő hatékonyságú intervenció nélkül az elkövetkező 10–20 évben megháromszorozódhat.²² Nem beszélve arról a tényről, hogy 20 év távlatában jelentősen megnő a májfibrosis, cirrhosis, ill. az ennek talaján kialakult hepatocelluláris carcinoma előfordulásának valószínűsége.¹⁴ 2006-os felmérés szerint világszerte mintegy 1340000 végstádiumú vesebeteg részesült hemodialízis (HD)-kezelésben, ennek éves növekedési üteme átlagban 6%-osnak tekinthető.²⁷ A hemodialízisben részesülő vesebetegek 10–30%-ában HCV-, 1–20%-ában hepatitis B vírus (HBV-) fertőzés igazolható. Ismerve a HD-kezeltek mortalitási, ill. morbiditási adatait, a hepatitisvírus-fertőzés további negatív prediktív faktornak tekinthető az életminőség és túlélés szempontjából.

Az 1990-es évektől bevezetett rutin szűrővizsgálattal, a dialízisközpontokban betartott óvintézkedésekkel, ill. a transzfúziós igény eritropoetin alkalmazásával összefüggő csökkenésével sikerült jelentősen mérsékelni a hepatitisfertőzés incidenciáját, azonban szemben a HBV-fertőzés egységes visszaszorításával, az anti-HCV-pozitivitás ma is széles határok között mozog, földrajzi régióként, ill. művesecentrumonként is jelentős eltérést mutatva.²³

Vizsgálataink során az általunk gondozott hemodializált betegekben, ill. a dialízisközpont dolgozóiban kívántuk felmérni a hepatitisfertőzések előfordulását, valamint a HBV elleni vakcináció után kialakult ellenanyagválaszt. Közleményünkben elsősorban a diagnosztikai nehézségekre, illetve a kezelési lehetőségekre irányítjuk a figyelmet ebben a betegcsoportban.

Betegek és módszerek

A Gambro Dialízis Központ Zalaegerszegi Állomásán 2002 és 2006 között nyilvántartásba vett hemodialízis-kezelésben részesü-

lő betegek hepatitisfertőzöttségére vonatkozó adatokat dolgoztuk fel (1. táblázat). A 164 HD-kezelt végstádiumú vesebetegben nefrológiai szakmai ajánlások alapján kezelés alatt észlelt, havonta kontrollált GPT-emelkedés esetén soron kívül, májfunkciós eltérések nélkül fél évente rutinszerűen történt anti-HCV-, ill. HBsAg-meghatározás. Anti-HCV-pozitivitás esetén HCV-RNS-, HBsAg-pozitivitás esetén HBeAg- és HBV-DNS-kimutatás történt.

A HBsAg- és anti-HCV-meghatározás enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálattal (4. generációs ELISA kit), pozitivitás esetén a vírusfertőzés direkt kimutatása polimeráz láncreakcióval (PCR – COBAS TaqMan) valósult meg. Valamennyi betegnél a tranzaminázokat, az egészségügyi személyzet esetén az anti-HBs-szintet is meghatároztuk. Betegcinknél egy esetben sem történt májbiopszia (sem HD-kezelés során, sem a távoli kör-előzményben).

Eredmények

Szűrővizsgálataink során 41/164 kezelésben részesülő végstádiumú vesebeteg esetén észleltünk HBsAg- és/vagy anti-HCV-pozitivitást.

A 41 beteg közül – 13 nő (átlagéletkor: $64,7 \pm 13,0$ év) és 28 férfi (átlag életkor: $62,4 \pm 12,7$ év) – 40 esetben talákoztunk anti-HCV-pozitivitással, melyből 32 beteg (32/40) HCV-PCR-pozitív is bizonyult. Négy betegben igazolódott HBsAg-pozitivitás, közülük 3-ban HBsAg- és egyidejű anti-HCV-pozitivitás is. Ezen három beteg közül mindössze egyben volt HCV-RNS-pozitivitás kimutatható.

A vírusfertőzésre vonatkozó rizikótényezőket tekintve valamennyi beteg kórelőzményében szerepelt műtét. Figyelembe vettük a Chimino-fisztula kialakítását célzó műtéteket is, tekintettel arra a tényre, hogy több esetben a műtétet követően detektáltuk a pozitív vírusserológiai eredményeket. Transzfúzióban az anti-HCV-pozitív betegek 80%-a (32/40), ill. valamennyi HBV-fertőzött részesült. HCV-infekció vese-transzplantációt követően 3 egyénnél igazolódott (3/40).

2003-ban mind a 19 HCV-RNS PCR pozitív dializált betegünk esetében történt vírusgenom-meghatározás, valamennyi az 1b genotípusba tartozott, ami konkor-

1. táblázat. A zalaegerszegi Gambro Dialízis Központban 2002–2006 között krónikus HD-kezelt 164 végstádiumú vesebetegek hepatitis C vírus fertőzöttsége

	Krónikus HD-kezeltek/év	Anti-HCV		Anti-HCV-poz. PCR	
		negatív	pozitív	pozitív	negatív
2002	75	53	22	17	5
2003	79	57	22	19	3
2004	83	60	23	19	4
2005	90	70	20	16	4
2006	94	73	21	15	6

dál azzal az adattal, mely szerint Magyarországon ez a genotípus a domináns.

A feldolgozott betegcsoportunkban krónikus HCV-fertőzés indukálta extrahepatikus tünetekkel, úgy mint a leggyakrabban előforduló esszenciális kevert cryoglobulinaemiával, glomerulonephritisszel egy esetben sem találtunk. 34 betegnél (34/40) a HCV-fertőzés nozokomiális jellegét mutatott. A fennmaradó 6 beteg (6/40) diagnosztikánk alapján már az első dialízis előtt fertőződött hepatitis C vírussal. Valamennyi hepatitis B vírusfertőzött betegnél a HBsAg-pozitivitás krónikus HD-kezelés alatt igazolódott.

Nyomon követtük a biokémiai markerek (GOT, GPT, ALP, GGT) értékének változását. HCV-PCR-pozitív HD-kezelt betegek esetében 28/40 esetben (68%) észleltünk GOT-, ill. 31/40 esetben (75%) GPT-emelkedést. 24/40 esetben találtunk ALP-, 34/40 esetben GGT-eltéréssel. A HCV-RNS-pozitivitás igazolódása idején 51%-ban észleltünk több mint 3-szoros GPT-emelkedést, melynek mértéke egyértelműen korrelált a vírusszám nagyságával. Friss HCV-fertőzés után kb. 2–3 hónapig 14/40 (34%) esetben emelkedett GPT-, 18/40 (44%) esetben magas GGT-érték egyértelműen megfigyelhető volt. PCR-pozitivitás után 12/40 (29%) esetben észleltünk tartósan fennálló GGT-emelkedettséget. Öt betegnél (12,2%) előzte meg kb. 2–3 hónappal a GPT-emelkedés a kimutatható HCV-fertőzést. Hat esetben nem találtunk májfunkciós eltérést.

2006-ban történt vizsgálat alapján a teljes, emelt dózisú védőoltásban részesült, dializált betegek 88%-ában nem lehetett megfelelő ellenanyagválaszt (anti-HBs < 10 U/l) kimutatni.

Az egészségügyi dolgozók 54%-ában nem találtunk megfelelő ellenanyagtermelést Engerix B 20 µg vagy HBVAXPRO 10 µg teljes oltási sorozat megadását követően. A védettséggel nem rendelkező dolgozók újraoltásban részesültek.

Az oltási fegyelem betartása mellett felmerül az oltóanyag nem megfelelő effektivitása. A dolgozók körében sem hepatitis C, sem hepatitis B pozitivitás nem fordult elő.

Megbeszélés

A hemodializált vesebetegek populációjában nagyobb gyakorisággal fordul elő a HBV-, HCV-fertőzés, szemben a vesebetegség szempontjából eltérést nem mutató betegekkel. A vírusinfekciók gyakorisága földrajzi régióként és művesecentrumként is jelentősen eltérhet.

Tornai és mtsai adatai szerint²⁶ Magyarországon 2005-ben a hemodializált vesebetegek körében 3,7%-os volt a PCR-rel igazolt HCV-fertőzés prevalenciája, mely a nemzetközi adatokhoz viszonyítva kedvezőnek tekinthető. Saját beteganyagunkban azonban ennél magasabb előfordulást észleltünk (32/164=19,5%).

A HD-kezelt betegek körében 1993 előtt a legfontosabb rizikófaktornak a vér, ill. vérkészítmények adásának nagyobb gyakoriságát tekintették. Azonban a vérkészítmények szűrésének bevezetésével, valamint az eritropoetin elérhetővé válásával lényegesen csökkent a transzfúziók száma, ezzel a hepatitis átvihetőségének rizikója.²¹

Jelenleg a nozokomiális fertőződés tekinthető elsődlegesnek a rizikótényezők közül, melynek mechanizmusára több magyarázat létezik: hepatitis vírussal kontaminálódott orvosi felszereléssel történő érintkezés pl. műtétek vagy vizsgálatok során, a betegek közvetlen kontaminációja szűrőcsatornából történő utóvérzés, ill. sérülés esetén, a kezelőszemélyzet kezének kontaminációja által HD-kezelés alatt; művesekészülék belső kontaminációja, ill. a dializátor ismételt használata; a fertőződött betegek nem megfelelő izolálása.²⁴

További kockázati tényezőnek tekinthető a művesekezelésben eltöltött idő, valamint a dialíziskezelés módja.⁶ Több vizsgálat is alátámasztotta, hogy peritoneális dialíziskezelésben részesülők esetében kisebb a HCV-infekció prevalenciája, szemben a HD-kezelt betegcsoporttal.^{2,7} A magyarázat nagyrészt spekulatív: a CAPD-kezelt beteg kisebb transzfúziós igénye, valamint a nozokomiális jelleg hiánya valószínűsíthető. CAPD esetében nem beszélhetünk extrakorporális vérkeringésről, valamint a kezelés a többi betegtől izoláltan, otthoni körülmények között történik.²⁸ A kockázati tényezők mellé sorolandó továbbá az anamnézisben szereplő vesetranszplantáció, és a fiatalok között egyre inkább terjedő intravénás droghasználat is.^{7,8,28}

A nozokomiális jellegű kiküszöbölendő bevezetett infekciókontroll ellenére a műveseállomásokon továbbra is a vártnál lényegesen magasabb a hepatitisvírus-fertőzés prevalenciája, aminek tényleges mékintje máig találgatásokra ad okot.¹⁶

A hepatitisvírus-fertőzésnek mind a diagnosztikája, mind a természetes kórlefolyásának utánkövetése problematikus ebben a betegcsoportban, aminek oka a HD-kezelt vesebetegek deprimált immunitásában keresendő. Feltételezhető az uraemia, az inadekvát HD, a bioinkompatibilis dializátor, szekunder hyperparathyreosis, anaemia, transzfúziókat követő vastúlterhelés, malnutrició együttes szerepe. Károsodott a virális ágensekkel szembeni sejtmediált immunitás, a T-sejt-aktiváció, következményesen csökkent a virális clearance. Károsodott a vakcinára adott antitestválasz, így míg egészséges populációban a HBV elleni vakcináció után 95%-ban alakul ki védettséget adó antitestválasz, addig a dializáltaknál csak 50–60%-ban.²³ A csökkent válasz-készséget saját beteganyagunkban kapott eredményeink is alátámasztották.

Fontos diagnosztikai problémát takar a biokémiai markerek aspecifikus változása, fertőzés alatti fluktuálása. Újabb és újabb közlemények foglaloznak a

biokémiai markerek, elsősorban a májkárosodás legérzékenyebb indikátorának tartott GPT felső határértékének fenntartással történő kezelésével. Igaz ez az átlagpopulációra, s még inkább érvényes a hemodializált vesebetegekre, mivel e populációban sem az akut hepatitis, sem a krónikus vírushordozás ideje alatt nem mutatható ki szignifikáns GPT-emelkedés az esetek jelentős részében.^{11,19,21,24,28} Azonban a GPT értékének akár normál range-ben történő változásának követése is értékes információt szolgáltat, elsősorban hemodializált betegekre jellemző tünetszegény lefolyású vírushepatitis esetén. A *Zumrutdal és munkatársai* által összehasonlított anti-HCV-pozitív, ill. anti-HCV-negatív betegcsoportokban minden esetben a normáltartományba tartozó GPT-t észlelték, azzal a különbséggel, hogy az anti-HCV-pozitív csoportban magasabbak voltak az értékek az anti-HCV-negatív csoporttal szemben.²⁹

Elmondhatjuk, hogy sem a tünetszegény klinikum, sem a szupprimált biokémiai markerek értékének változásából nem vonhatunk le érdemi következtetést a májkárosodás, fibrosis mértékének megítélésére. Ez utóbbi megállapítására szolgáló arany standard vizsgálmódszer továbbra is a májbiopszia, mely azonban hemodializált betegpopulációban – tekintettel a véralvadási zavarra – rutinszerűen nem terjedt el.

A jelenleg érvényes szakmai iránymutatók szerint a hemodializált betegek körében félévente anti-HCV-, HBsAg- (szükség esetén további kiegészítő vizsgálatként HBeAg, HBV-DNS) meghatározás, évente a HCV-RNS vizsgálata, valamint havonta GOT-, GPT-, ALP-, GGT-kontroll javasolt.⁴ Sajnos jelenleg a PCR-vizsgálatok korlátozott elérhetősége gátat szab a korrekt és gyors diagnosztikának.¹⁰

A jelen közleményben saját HD-kezelt betegeinkben kívántuk felvázolni a hepatitis C, ill. B fertőzés etiológiáját, a rizikótényezők megoszlását, valamint hangsúlyt kívántunk fektetni a biokémiai markerek fertőzöttséggel összefüggő értékváltozásának dinamikájára.

A hepatitis B és C infekció előfordulása HD-kezelt vesebetegekben tehát nem elhanyagolható, törekedni kell, mint komorbiditási faktor, kiküszöbölésére. Hangsúlyozottan érvényes ez a megállapítás vesetranszplantációt követően. A válasz a transzplantáció adjuváns terápiájában, ill. az antivirális szerek mellékhatás-profiljában keresendő. Az immunszuppresszív terápia ugyanis fokozza a HCV-vírus replikációját, ezzel egyben a májkárosodás progresszióját is elősegíti. A poszttranszplantációs interferonterápia pedig jelentősen megnöveli az akut rejeckió, ill. graftdiszfunkció kockázatát. Éppen ezért kiemelt jelentőségű a transzplantációt megelőző víruselimináció.³

A HCV-infekció standard terápiájának ma a pegilált interferon és ribavirin kombinált terápia tekinthető.¹⁵ Végstádiumú vesebetegek esetében azonban a kezelésre vonatkozó ajánlás ettől eltér. A hepatiscentrumok vezetői és a terápiás bizottság tagjai

részvételével tartott kerekasztal-megbeszélés alapján megalkotott 2008-as krónikus vírushepatitisek antivirális kezelésének protokollja szerint „a vesebetegek kezelési módjának megválasztása a szérumkreatinin-szinttől és/vagy a kreatinin clearance-től függ. Ribavirin 200 $\mu\text{mol/l}$ feletti kreatinin és/vagy 50 ml/perc alatti kreatinin clearance esetén ellenjavallt. Ezekben az esetekben peginterferon-mono-terápia javasolt, az alkalmazási előiratban rögzített dóziscsökkenéssel. Hemodializált betegek esetén peginterferon alfa-2a javasolt, 135 $\mu\text{g/hét}$ dózisban. A kezelési időtartamot a nem vesebetegekre vonatkozó szabályok határozzák meg”.

A krónikus HCV-fertőzésben szenvedő HD-kezelt betegek számára tehát az engedélyezett pegilált interferon alfa-2a kezelés elérhetőségével nyíltak meg iga-zán új távlatok a vírusmentesítésre.

A PEG-INF két formája közül – tekintettel arra, hogy a pegilált interferon alfa-2b nagyrészt renális úton választódik ki – vesebetegek esetében az ajánlásnak megfelelően az elsősorban hepaticus úton metabolizálódó pegilált interferon alfa-2a terápiát alkalmazzuk. Számos vizsgálat foglalkozott ezen vegyület tolerálhatóságával, hatásosságával, mellékhatás-profiljával.^{1,5,12,18,20,22,25} *Bruchfeld* a két pegilált interferon eltérő farmakokinetikai tulajdonsága ellenére – természetesen megfelelő dózistitrálás mellett – nem talált érdemi különbséget a mellékhatás, illetve az effektivitás tekintetében.⁵ A fő problémát a HD-kezelt betegekben a ribavirin alkalmazhatósága adja.

Míg normális vesefunkció mellett a ribavirin növeli a pegilált interferon kezelésre adott válasz rátáját, addig beszűkült vesefunkció mellett – tekintettel nagyrészt a vesén át történő kiválasztásra – akkumulálódik, nem dializálható és dóziszfüggő haemolysis okoz.¹³ A ribavirin egy aktív sejtfelszíni transzporter segítségével kerül a vörösvértestekbe, ahol a citoplazmában foszforilálódik ribavirin-trifoszfáttá. A vörösvértest azonban nem képes ezt defoszforilálni, ill. szekretálni, így akkumulálódik a sejtben, s végül az adenozin-trifoszfát hiányához, következményes membránkárosodáshoz, destrukcióhoz vezet.¹⁴

A renális clearance, valamint a potenciális toxicitás ellenére néhány pilot vizsgálat született a PEG-INF-ribavirin kombinált terápia hatásosságának, mellékhatás-profiljának értékelésére, új, sikeres terápiás standard felállítására előrehaladott vesebetegek körében. *Bruchfeld és mtsai* 6 dializált beteget kezeltek PEG-INF alfa-2a (135 $\mu\text{g/hét}$, n=2) vagy PEG-INF alfa-2b (50 $\mu\text{g/hét}$, n=4), ill. ribavirin kombinációval.⁵ A ribavirin dózisát a plazmakoncentráció függvényében módosították. Tartós virológiai válasz három betegben volt elérhető. Mindkét csoportban vas-, ill. eritropoetinterápiát alkalmaztak a gyakori anémizálódás miatt.^{5,14,26} Mások 25 HD-kezelt beteget kezeltek PEG-INF alfa-2a (135 $\mu\text{g/hét}$) plusz ribavirin (200 mg/nap) terápiával.¹⁷ A betegek 80%-a fejezte be a kezelést. A PEG-INF dózisát nem kellett csökkentene-

ni, neutropeniát, thrombocytopeniát nem észleltek. A ribavirin dózisának csökkentésére 6/25 betegnél kényszerültek, 18/25 alkalmaztak eritropoetint is.¹⁷

Összegezve a vizsgálatokat elmondható, hogy megfelelő körülményekkel – a plazmaszint állandó monitorizálásával, individuálisan titrált dozírozással, az anaemia korrigálásával – ribavirin a kombinált terápiába bevonható, eredményesen alkalmazható lehet.

A mellékhatás-profil, ill. a szükséges multicentrikus, hosszú követési idejű vizsgálatok hiánya azonban a ribavirin alkalmazását továbbra is vitatottá teszi, s ebben a betegcsoportban csupán a klinikai kutatásokra korlátozza.^{5,16} Magunknak is több HD-kezelt beteg sikeres kezeléséről van tapasztalatunk.

Végső konklúzióként hangsúlyozzuk a hemodializált betegek hepatitiszűrésének fontosságát, a tünetszegény klinikum szem előtt tartását! Ezen betegpopuláció korai kezelésbe vonása a fentiek tükrében különösen fontos, elsősorban a vesetranszplantációra váróknál, hiszen adekvát kezelés nélkül a HCV mediálta allograft-nephropathia, a de novo glomerulonephritis kialakulásának esélye nő, az immunszuppresszió miatt pedig a májbetegség gyors progressziója következhet be.

Irodalom

1. **Amarapurkar DN, Patel ND, Kirpalani AL:** Monotherapy with peginterferon alpha-2b (12kDa) for hepatitis C infection in patients undergoing haemodialysis. *Tropical gastroenterology: official journal of the Digestive Diseases Foundation* 2007; **28:** 16-18.
2. **Ayman K:** Hepatitis C in dialysis units: The Saudi experience. *Hemodialysis International* 2007; **11:** 354-367.
3. **Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D, Frei U, Tolkoff RN:** Hepatitis C virus infection in haemodialysis and kidney transplant patients. Review in *Medical Virology* 2007; 18064722 (abstract).
4. **Böröcz K:** Epinfo: Módszertani Levél, Infekciókontroll a művese állomásokon 2001.
5. **Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R:** Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepatitis* 2006; **13:** 316-321.
6. **Carneiro MAS, Teles A, Lampe E, Espirito-Santo MP, Gouveia-Oliveira R, Reis NRS, Yoshida CFT, Martins RMB:** Molecular and Epidemiological Study on Nosocomial Transmission of HCV in Hemodialysis Patients in Brazil. *J Medical Virology* 2007; **79:** 1325-1333.
7. **Fabrizi F, Lunghi G, Ganeshan SV, Martin P, Messa P:** Hepatitis C Virus Infection and the Dialysis Patient. *Seminars in Dialysis* 2007; **5:** 416-422.
8. **Fabrizio F, Martin P, Bunnapradist S:** Treatment of chronic viral hepatitis in patient with renal disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; **33:** 655-670.
9. **Fehr T, Riehle HM., Nigg L, Grüter E, Ammann P, Renner EL, Ambühl PM:** Evaluation of Hepatitis B and Hepatitis C Virus-Infected Renal Allograft Recipients With Liver Biopsy and Noninvasive Parameters. *Am J Kidney Dis* 2003; **1:** 193-201.
10. **Fodor B, Ladányi E:** Chronic hepatitis B és hepatitis C vírus infectio diagnosztikai problémái nagy létszámú hemodializált populációban. *Hypertonia és Nephrologia* 2000; **4:** 258-261.
11. **Hunyady B:** A szérum alanin-aminotranszferáz-értéke krónikus C-vírus hepatitisben. Mennyi a „normális”, és kit kezeljük? *LAM* 2007; **17:** 283-287.
12. **Kokoglu OF, Ucmak H, Hosoglu S:** Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; **21:** 575-580.
13. **Li Vecchi M, La Spada E, LiVecchi V, Montalto G:** Hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Int J Artif Organs* 2007; **30:** 100-107.
14. **Meyers CM, Leonard LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH:** Hepatitis C and Renal Disease. *Am J Kidney Dis An Update* 2003; **42:** 631-657.
15. **Pár A, Tornai I, Szalay F és a vírushepatitis-centrumok munkacsoportjai:** A krónikus B- és C-vírushepatitis antivirális kezelésének hazai tapasztalatai (1998–2004). *Orvosi Hetilap* 2007; **148:** 819-826.
16. **Petar K, Nikolina B:** Hepatitis C in Dialysed Patients. What is the current optimal treatment? *Kidney Blood Press Red* 2007; **30:** 156-161.
17. **Rendina M, Schena A, Castellana NM, Losito F, Amoruso AC, Stallone G, Schena FP, Leo AD, Francavilla A:** High sustained virological response rates with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in haemodialysed chronic hepatitis C patient awaiting renal transplant. The 12th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease 2006 (poster).
18. **Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS:** Interferon Monotherapy for Dialysis Patients With Chronic Hepatitis C: An Analysis of the Literature on Efficacy and Safety. *Amer J Gastroenterol* 2003; **7:** 1610-1615.
19. **Salama G, Rostaing L, Sandres K, Izopet J:** Hepatitis C Virus Infection in French Hemodialysis. *J Med Virol* 2000; **61:** 44-51.
20. **Sikole A, Dzekova P, Selja N, Gaseva M, Nikolov IG, Zabzun M, Muharemi S, Asani A, Amitov V, Mena S, Grunevska V, Ivanovski L, Polenakovic M:** Treatment of Hepatitis C in Hemodialysis Patients with Pegylated Interferon alfa-2a as Monotherapy. *Renal Failure* 2007; **29:** 961-966.
21. **Sulowicz W, Radziszewski A, Chowaniecz E:** Hepatitis C virus infection in dialysis patients. *Hemodialysis International* 2007; **11:** 286-295.
22. **Tak MC, Stephen KNH, Colin SOT, Kai CT, Man FL, Kar NL, Susan Y:** Pilot study of pegylated interferon-alfa 2a in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Nephrology* 2007; **12:** 11-17.
23. **Tang S, Lai KN:** Chronic viral hepatitis in hemodialysis patients. *Hemodialysis International* 2005; **9:** 169-179.
24. **Terrault NA, Adey DB:** The Kidney Transplant Recipients with Hepatitis C Infection: Pre- and Posttransplantation Treatment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2007; **2:** 563-575.
25. **Teta D, Lüscher BL, Gonvers JJ, Francioli P, Phan O, Burnier M:** Pegylated interferon for the treatment of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20:** 991-993.

26. **Tornai I, Mátyus J:** A hepatitis C-vírusfertőzés terápiája vesepótló kezelésben részesülő betegekben. Orvosi Hetilap 2007; **148:** 489-494.
27. **Túri S:** Vesebetegek kezelése, ellátása- bevezető. Orvostovábbképző Szemle 2007; **14:** 16-19.
28. **Zacks SL, Fried MW:** Hepatitis B and C renal failure. Infect Dis Clin North Am 2001; **15:** 877-899.
29. **Zumrutdal A, Ozer B, Singar M, Micozkadioglu H, Sezer S, Ozdemir FN:** Effect of Anti-HCV Positivity on Markers of Malnutrition and Inflammation in Hemodialysis Patient. Ren Fail 2007; **29:** 85-90.

Levelezési cím: Dr. Gasztonyi Beáta
Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály
8900 Zalaegerszeg, Zrínyi Miklós utca 1.
E-mail: gasztonyib@vipmail.hu

SZÖVETI TRANSZGLUTAMINÁZ-ELLENES AUTOANTITESTEN ALAPULÓ SZŰRŐVIZSGÁLATOK COELIAKIÁS BETEGEK ELSŐFOKÚ, FELNŐTTKORÚ ROKONAI KÖZÖTT A ZALA MEGYEI KÓRHÁZBAN – KEZDETI LÉPÉSEK

Dr. Szenes Mária,⁽¹⁾ Dr. Bali Ottilia,⁽²⁾ Dr. Fischer Tünde,⁽¹⁾ Dr. Gárdos László,⁽³⁾ Dr. Nagy Tatyána,⁽⁴⁾
Dr. Völgyi Zoltán,⁽¹⁾ Dr. Gasztonyi Beáta⁽¹⁾

Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg

(1) Belgyógyászat,

(2) Patológiai Osztály,

(3) Gyermekgyógyászat,

(4) Laboratórium

ÖSSZEFOGLALÁS: A Zala Megyei Kórház központi laboratóriumában, napi rutinban szöveti transzglutamináz-ellenes antitest kimutatására alkalmas Liaison tTG IgA kemilumineszcens immunvizsgálat áll a klinikusok rendelkezésére, mely a patológiai diagnosztikával közösen teremti meg a coeliakia igazolásának lehetőségét. A közlemény a Zala Megyei Kórház felnőtt- és gyermekgasztroenterológiai szakrendelésén gondozott coeliakiások 18 év feletti, egyenes ági hozzátartozóinak (24 fő) adatait dolgozza fel, akiknél 2007 novemberében immunglobulin A és ennek normális szintjéhez kötött szöveti transzglutamináz-ellenes antitest vizsgálatokra került sor a fenti laboratóriumi eljárással. A 15 nő (20–58 év, átlagéletkor 40,8 év) és 9 férfi (19–66 év, átlagéletkor 40,0 év) a betegségben érintett felnőtt családtagokhoz juttatott levél, valamint a Zalaegerszegi Lisztérzékenyek Klubjában átadott szórólap útján értesült a szűrés lehetőségéről. Két esetben észleltek emelkedett szöveti transzglutamináz-ellenes antitest szintet, amit követően felső panendoszkópiát végezve totális boholyatrófiát igazoltak. A szerzők az irodalmi, valamint saját szerény esetszámot feldolgozó adataik tükrében coeliakiás betegek panaszmentes elsőfokú családtagjai körében a szűrés fontosságára kívánják a figyelmet felhívni.

Kulcsszavak: coeliakia, szöveti transzglutamináz-ellenes antitest, szűrővizsgálat

Szenes M, Bali O, Fischer T, Gárdos L, Nagy T, Völgyi Z, Gasztonyi B: SCREENING OF CLOSE ADULT RELATIVES OF COELIAC PATIENTS BASED ON DETERMINATION OF TISSUE ANTITRANSGLUTAMINASE ANTIBODY IN ZALA COUNTY HOSPITAL – INITIAL STEPS

SUMMARY: Liaison tTG IgA chemiluminescent immune examination for the detection of anti tissue-transglutaminase antibody is being used for the daily routine at the Central Lab of the Zala County Hospital. Combined with the histological diagnostics this method is an important step forward in the diagnostics of gluten sensitive enteropathy. The availability of this examination in the daily routine gave advantages and possibilities in the family screening. The authors report the results of the examination of the serum level of immunglobuline A and the anti tissue-transglutaminase antibody in 24 relatives of patients treated with coeliakia at the Zala County Hospital in November 2007. The 15 women (20–58 years, mean age: 40,8 years) and 9 men (19–66 years, mean age: 40,0 years) were informed about the possibility of screening via a letter and/or a flyers distributed at the Celiakia Club Zalaegerszeg. Elevated anti tissue-transglutaminase antibody levels were proved in 2 cases. Upper panendoscopy was performed in 2 patients proving total atrophy of duodenum. The authors plan to continue the sporadic and organised screenings in relatives of patients with celiakia upon the data from their small measuring and the data from literature in.

Key words: coeliakia, anti tissue-transglutaminase antibody, screening

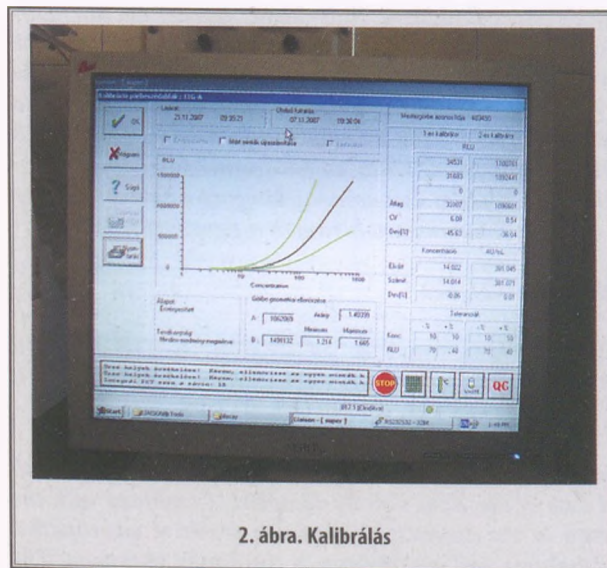
Magy Belorv Arch. 2008; 61. 319–322.

Rövidítések

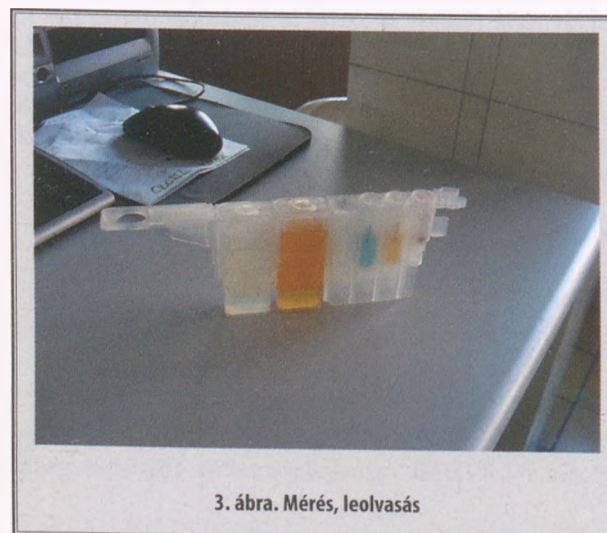
anti-tTG: szöveti transzglutamináz-ellenes antitest; **ESPGAN:** European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition; **GMD:** gluténmentes diéta; **IgA:** immunglobulin A; **T1DM:** inzulindependens cukorbetegség; **tTG:** szöveti transzglutamináz; **ZMK:** Zala Megyei Kórház



1. ábra. Liaison tTG IgA kemilumineszcens immunvizsgálat, előkészítés a vizsgálatra



2. ábra. Kalibrálás



3. ábra. Mérés, leolvasás

A coeliakia genetikailag fogékony egyénben (HLA DQ2 90–95%-ban, HLA DQ8 5%-ban van jelen) provokációra (búza, rozs, árpa, lehetségesen a zab), egy második károsító hatást követően kialakuló, idült megbetegedés. Károsító hatásként növekedett gliadin- (a gluténfrakció alkohololdékony komponense) terhelés és/vagy leggyakrabban virális eredetű fertőzés szerepelhet. A genetikailag pozitív egyének döntő többségénél azonban nem alakul ki coeliakia folyamatos gluténterhelésre sem, ennek oka ismeretlen.^{1,2,22,27} A definitív diagnózis az 1990-ben módosított ESPGAN (European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition) kritériumokon alapul. Jellegzetes a szövettani lelet, a súlyos boholyatrófia, az intraepithelialis lymphocyták számának növekedése, a pozitív szerológia (tTG-ellenes antitest), valamint gluténmentes diétára (GMD-ra) bekövetkező javulás.^{13,19,24,28,29} A változatos megjelenésű megbetegedés felismerése hosszú időt vehet igénybe, hatékonyságát növelik a bizonyítottan, valamint a valószínűleg társuló megbetegedésekben^{3-5,7,9,10,14,20,25,28} végzett, diagnosztikus algoritmusba beépített anti-tTG szűrővizsgálatok, valamint a betegek elsőfokú rokonai közötti családszűrések. A coeliakiás betegek elsőfokú családtagjaiban végzett szűrővizsgálatainkat hazai és nemzetközi irodalmi adatok ösztönözték.^{6,11,12,15,17,23} Megvalósítását a rendelkezésre álló anti-tTG szerológia betegségorientált diagnosztikában elért jó eredményei tették lehetővé.^{8,16,18,26}

Betegek és módszerek

Betegek

A Zala Megyei Kórház (ZMK) felnőtt- és gyermekgasztroenterológiai szakrendelésén gondozott coeliakiások 18 év feletti, egyenes ági hozzátartozóiban 2007 novemberében IgA és anti-tTG IgA vizsgálatokat végeztünk. A szervezett szűrésen 15 nő (20–58 év, átlagéletkor 40, 8 év) és 9 férfi (19–66 év, átlagéletkor 40,0 év) vett részt.

Módszer

A szervezett szűrés lehetőségéről a betegségben érintett felnőtt családtagokhoz juttatott levél, valamint a Zalaegerszegi Lisztérzékenyek Klubjában átadott szórólap útján értesülhettek a résztvevők. A megkeresés a szülők, felnőttkorú testvérek és gyermekek felé irányult, betegenként legalább két személy került így megszólításra. A szűrésre jelentkező, bejegyző nyilatkozatot aláíró 18 év feletti személynél vénás vérből történt a tTG-ellenes antitest meghatározása Liaison tTG IgA kemilumineszcens immunvizsgálattal (1. ábra). A szérumokat napi kalibrációval (2. ábra), normál és patológiás kontrollal összevetve dolgoztuk fel (3. ábra). A szakasszisztens által meghatározott anti-tTG antitest érték orvosi validálást követően került kiadásra, a normál referenciaértékek jelzése mellett. A szűrés költsége 1315 pontérték volt. A szűrés követően néhány nappal a résztvevők írásban kapták meg leletüket, annak értékelését, a további teendőkre való javaslatlal együtt.

Eredmények

A ZMK felnőtt gasztroenterológiai szakrendelésén coeliakia miatt 14 férfi (18–72 év, átlagéletkor: 40,3 év), 48 nő (18–75 év, átlagéletkor: 39,2 év) áll gondozás alatt. Az elmúlt évben egy frissen felfedezett coeliakiás fiatal férfi beteg hunyt el enteropathia-asszociált vékonybél-lymphomában. Egy középkorú, több mint öt éve korrekt diétát tartó nőt beteget veszítettünk el metasztatizáló pancreas-carcinomában, ami két egymást követő, éves gondozási vizsgálat között derült ki. A 62 beteg közül két nőt beteg került felfedezésre sporadikus családszűrőssel, egyiküknek gyermeke, a másiknak édesapja „lisztérzékeny”. Tizenkét személy már gyermekkorban diagnosztizált betegsége miatt áll jelenleg is gondozás alatt. Kilenc fő megbetegedése anaemia miatti kivizsgálás során, 3 dermatitis herpetiformis tüneteivel került felfedezésre. T1DM és autoimmun betegségben szenvedők rutinszerű szűrésével négy gondozottunk lisztérzékenysége derült ki. Három megbetegedésre posztpartum állapotban került sor. Huszonkilenc személynél gasztrointesztinális tünetek voltak jelen. Közülük két személy nehezen kezelhető depresszióban szenvedett.

A 2007 novemberében végzett szervezett családszűrésen 24 személy vett részt. A vizsgált coeliakiás gyermekek szüleinél (10/24) és a felnőtt coeliakiások testvéreinél (7/24) kóros laboratóriumi eltérést kimutatni nem tudtunk. Gondozott betegeink felnőtt gyermekei (7/24) közül két főnél igazolódott a normális érték felső határát több mint tízszeresen meghaladó anti-tTG-szint. A 19 és 26 éves fiatalembereknél a mély duodenumbiopszia totális boholyatrófiát mutatott. Gluténmentes diéta kezdődött, ellenőrzésre jelentkeztek. Közülük egyiknél a szülő mellett a nagyszülő is „lisztérzékeny”, aki gondozott betegünk, enterális tünetekkel került diagnózisra. Unokája tünetmentes édesanyjánál sporadikus szűréssel ismertük fel a megbetegedést.

Két főnél csökkent IgA-szint mellett a Heim Pál Kórház Coeliakia Centrumában végeztek immunoglobulin G metodikához kötött kivizsgálást, negatív eredménnyel.

Megbeszélés

A „lisztérzékenység” bármely életkorban jelentkezhet, gluténmentes diétával gyógyítható. *Korponay-Szabó Ilma és munkatársai* populációszűrésen alapuló adatai szerint a hazai prevalencia 1:85. A betegek elsőfokú rokonainál 8,5%-os az előfordulás, szignifikánsan gyakoribb testvérek és utódok körében, mint a szülőknél.¹⁵ A kiterjesztett szűrővizsgálatok célja a tünetes, a silent (szubklinikus forma, esetleg minimális tünetekkel, pozitív szövettani lelettel), a látens (pozitív családi anamnézis és szerológia, negatív szövettan) kiemelése, gondozásba vétele, a gluténmentes diéta bevezetése. A szűrővizsgálatokkal a meg-

előzhető szövödmények kivédhetők. Coeliakiában az átlagnépességhez képest a mortalitás kétszeres, a diagnózis utáni első évben jellemző, főként malignomákkal, dominálónan vékonybél-lymphomákkal magyarázható. Az „enteropathy associated T-cell lymphoma” silent, látens típusba tartozóknál rövid anamnézissel jelenik meg. A GMD-t legalább 5 évig betartó betegeknél a malignus tumorok kialakulásának kockázata (kivéve az adenocarcinomát) nem nagyobb, mint az átlagnépességben.^{2,21,30} Mindezek az elsőfokú rokonok körében és a társbetegségekben a szűrések és a gondozás jelentőségét támasztják alá. A szűrővizsgálatok kivitelezéséhez széles körben állnak rendelkezésre társadalombiztosítás által finanszírozott laboratóriumi lehetőségek, valamint közforgalomban is beszerezhető gyorsteszték. A laboratóriumi vizsgálaton, tTG-szűrése során kiemelték további gasztroenterológiai vizsgálata szükséges a korrekt diagnózishoz, melynek része a mély duodenumbiopszia, centrumokban az IgA-hiányos betegnél IgG-alapú EMA, szükség esetén genetikai vizsgálatok szervezése, a leletek értékelése. A diagnosztika, a szövödmények, társbetegségek felismerése, ellátása mellett a diéta betartását dietetikusként kell segítenie. A jól edukált betegek családtagjainak, valamint a társbetegségekben szenvedők algoritmus szerinti szűrése jól szervezett, gasztroenterológus által irányított munkát követel. A szűrővizsgálatokban részt vevők száma az esetenként felajánlott szűrések mellett – a népegészségügyi szűrésekhez hasonlóan – szervezett módon növelhető. A szervezésben a helyi lisztérzékeny-klub szerepe meghatározó. A Zala Megyei Kórházban a laboratóriumi diagnosztikák, a gasztroenterológiai szakambulancia, képzett dietetikus elérhetősége, a társzakták jó együttműködése, a lisztérzékeny-klubbal való jó kapcsolat lehetőséget ad a továbbiakban is mind több coeliakiás beteg felismerésére. Adataink bár szerény esetszámot ölelnek fel, a megkezdett szakmai tevékenységünk (családszűrés szervezett formában) további folytatására ösztönöznek.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton mondanak köszönetet a Budapesti Heim Pál Coeliakia Centrumának és vezetőjének, dr. Korponay-Szabó Ilmának az elvégzett speciális szerológiai vizsgálatokért, a betegek ellátásában való konzultatív segítségért, valamint a ZMK Belgyógyászati Osztály dietetikusának, laboratóriumi asszisztenseinek, nővéreinek, a támogató NUTRICIA cégnek a vizsgálat kivitelezésében nyújtott munkáért.

Irodalom

1. Arató A: A coeliakia genetikája és patogenezise: a kórkép, mint az autoimmun betegségek modellje. *Allerg és Klin Immunol* 2003; 1: 1-6.

2. Bardella MT, Elli L, Velio P, Fredella C, Prampolini L, Cesana B: Silent celiac disease is frequent in the siblings of newly diagnosed celiac patients. *Digestion* 2007; **75**: 182-187.
3. Bajor J, Lomb Z, Anga B, Beró T: Szülést követően manifesztálódó coeliakia. *Orv Hetil* 2003; **52**: 2565-2569.
4. Barker JM: Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 1210-1217.
5. Barta L, Kósnai I, Molnár M, Körner A, Gyódi É: Diabetes mellitus és coeliakia együttes előfordulása. *Orv Hetil* 1985; **126**: 1411-1413.
6. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, Picarelli A, Magliocca FM, Mora B, Bardella MT, Verrienti A, Fiore B, Uccini S, Megiorni F, Mazzilli MC, Tiberti C: Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; **42**: 150-154.
7. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A: Coeliac disease associated disorders and survival. *Gut* 1994; **353**: 1215-1218.
8. Colin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabó I, Sommer R, Schreier E, Volta U, Granito A, Veronesi L, Mascart F, Ocmant A, Ivarsson A, Lagerqvist C, Bürgin-Wolff A, Hadziselimovic F, Furlano RI, Sidler MA, Mulder CJ, Goerres MS, Mearin ML, Ninaber MK, Gudmand-Hoyer E, Fabiani E, Carassi C, Tiblund h, Alaintalo I, Mäki M: Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicenter study. *Eu J Gastroenterol Hepatology* 2005; **17**: 85-91.
9. Corvaglia L, Catamo R, Pepe G, Lazzari R, Corvaglia E: Depression in adult untreated coeliac subjects: diagnosis by the pediatrician. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 839-843.
10. Csaplár M, Juhász M, Müzes Gy, Jakab Cs, Arányi Zs, Rózsa Cs, Molnár B, Komoly S, Pápay J, Zágini T, Herszényi L, Tulassay Zs: Coeliakia és myasthenia gravis együttes előfordulása. *Orv Hetil* 2006; **18**: 841-844.
11. Dolinsek J, Urlep D, Karell K, Partanen J, Micetic-Turk D: The prevalence of celiac disease among family members of celiac disease patients. *Wien Klin Wochenschr* 2004; **116**: 8-12.
12. Grover R, Puri AS, Aggarwal N, Sakhuja P: Familial prevalence among first-degree relatives of celiac disease in North India. *Dig Liver Dis* 2007; **39**: 903-907.
13. Juhász M, Zágoni T, Tóth M, Tulassay Zs: A coeliakia napjainkban: a bővülő ismeretek áttekintése. *Orv Hetil* 2000; **48**: 2583-2593.
14. Kárpáti S: Bullosus dermatózisok. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 1996; **1**: 384-386.
15. Korponay-Szabó I, Czinner A, Gorács Gy, Kovács J, B, Szabó T, Vámos A: Milyen gyakori a coeliakia előfordulása a magyar népességben? *Gyermekgyógy* 1997; **3**: 236-241.
16. Korponay-Szabó I, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Wooley N, Partenan J, Kovács JB, Maki M, Hansson T: Új lehetőség a szelektív IgA-hiányos coeliakiások betegségének kiderítésében. *Leg Art Medic* 2004; **6**: 413.
17. Korponay-Szabó I, Kovács JB, Czinner A, Gorács Gy, Vámos A, Szabó T: High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; **28**: 26-30.
18. Korponay-Szabó I, Markku M: A coeliakia-kutatás új iránya: a szöveti transzglutamináz. *Gyermekgyógy* 1999; **50**: 183-189.
19. Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS: Review article; management of patients with non-responsive coeliac disease. *Aliment Pharm Ther* 1996; **10**: 671-680.
20. Mora S, Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Weber G, Bianchi C, Chiumello G: Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 398-403
21. Murray A, Cuevas DC, Jones DB, Wright DH: Study of the immunochimistry and T- cell clonality of enteropathy associated T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 1995; **146**: 9-14.
22. Pár A: Immunológia a gasztroenterológiában : gastrointestinalis immunológia. *Orv Hetil* 2001; **43**: 2357-2367.
23. Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damião AO, Alencar ML, Abrantes-Lemos CP, Caçado EL, de Brito T, Ioshii SO, Valarini SB, Sipahi AM: Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 6546-6550.
24. Polgár M, Kiss M, Tamás K, Rajczy K, Gyóri J: Új kérdések a coeliakia korai felismerése kapcsán. *Gyermekgyógy* 2005; **3**: 308-312.
25. Szathmári M, Tulassay T, Arató A, Bodánszky H, Szabó A, Tulassay Zs: Bone mineral content and density in asymptomatic children with coeliac disease on a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatology* 2001; **13**: 419- 424.
26. Tumpek J, Korponay-Szabó I, Király R, Csípő I, Fésüs L, Sipka S: A coeliakiás ellenanyagok epitópspecifitásának jelentősége a transzglutamináz autoantitestek diagnosztikus kimutatásában. *Gyermekgyógy* 2004; **4**: 453-459.
27. Várkonyi Á, Endreffy E, Raskó I: Coeliakia és a molekuláris genetikai vizsgálatok diagnosztikai jelentősége. *Gyermekgyógy* 1999; **3**: 192-196.
28. Veres G: A cöliakia és felnőttkori vonatkozásai. *Foc Medic* 2007; **2**: 31-35.
29. Rakesh C, Subrata G: Refracter coeliakia infliximab-kezelése. *EJ of GE Magyar Kiadás* 2005; **6**: 233.
30. Swinson CM, Slavin G, Coles EC, Georgi S, Booth C: Coeliac disease and malignancy. *Lancet* 1983; **I**: 111-115.

Levelezési cím: Dr. Gasztonyi Beáta
 Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály
 8901 Zalaegerszeg, Zrínyi u. 1.
 E-mail: gasztonyib@vipmail.hu

FALK SZIMPÓZIUM BUDAPESTEN

A 164. „Intestinal Disorders” című Falk Szimpóziумot 2008. május 2–3. között Budapesten rendezték meg nagy sikerrel.

A tudományos szervezőbizottság hazai vezetője prof. dr. Tulassay Zsolt (Budapest) volt, és tagjai Petr Ditě (Brno, Cseh Köztársaság), Guenter J. Krejs (Graz, Ausztria), Jürgen Schölmerich (Regensburg, Németország) és Hans Joachim Schultz (Berlin, Németország) professzorok.

A kétnapos eseményre számos neves külföldi és hazai előadót hívtak meg. A regisztrált résztvevők száma megközelítette az 1200 főt.

Az első napon négy szekcióban 18 előadás hangzott el a zsúfolásig megtelt Budapesti Kongresszusi Központ nagytermében. A szekciók témái a következők voltak: „Diseases of the rectum and the perianal region” – „Diverticular disease and irritable bowel syndrome” – „Novel concepts in IBD” – Cases and controversies”

A második nap délelőtt remekül szervezett élő bemutatásokat láthattak az érdeklődők. Az igazi „show-műsort” a hallgatóság nagy érdeklődéssel és hozzászólásokkal követte. A program része volt az epeköeltávolítás, beszorult kapszula eltávolítása, anastomosis melletti polip levétele, sztent eltávolítása, sztent felhelyezése. Nagy sikere volt a redoxi festékkel történő vizualizálási technika alkalmazásának is a kezdeti tumoros folyamatok felismerésében. Az endoszkópos technikákat hazai és külföldi szakemberek mutatták be. A szervezésben és lebonyolításban a Semmelweis Egyetem munkatársai vettek részt.

Az ebédszünet után két témakörben folytatódta az előadások: „Tumors of the small and large bowel” és „Colorectal carcinoma”. A tudományos programot „State of the art lecture” zárta.

A plenáris előadásokon az intesztinális betegségek diagnosztikájának felállítására, illetve kezelésére vonatkozó algoritmusokat mutattak be.

A székrekedés okának megállapítására gyakran speciális diagnosztikus módszerek igénybevételére is szükség lehet. A súlyos és fájdalmas székrekedéssel kapcsolatban nagyon fontos az ileus felismerése, amely azonnali sebészeti ellátást igényel. A szűkületekkel kapcsolatban szükséges kezelések a szindróma okának tisztázásától függenek. Az anismus, Hirschprung-betegség, hereditár internális sphincter-myopathia, központi idegrendszeri léziók, Parkinson-betegség esetében a konzervatív kezelés a *Clostridium botulinum* toxint tartalmazó injekció alkalmazása a puborektális izomban és a standard laxatív kezelés (rostok, felületaktív ágensek, ozmotikus ágensek) lehetnek. Az étkezési rostok bevétele körültekintő vizsgálatok után ajánlható. A multimodális terápiához pl. a poli-

(etilén-glikol), a kolhicinek és a mizoprosztin tartozik.

Ha a beteg nem reagál a konzervatív kezelésre, műtéti beavatkozások széles skálája áll rendelkezésre. A sebészi megoldásra elsősorban az anatómiai rendellenességgel járó székrekedésekben, mint pl. az obstrukció vagy nagy rektokele esetében van szükség. A sebész szubtotális colectomiát végezhet ileo-rectostomiával. Ajánlható vaginális vagy perineális levatorplastika, nyitott vagy laparoszkópos retroplexiák.

Az anális fisztula és fisszura vizsgálatára vonatkozóan szükségesek a képalkotó vizsgálatok. Fisztula esetében a rektális digitális vizsgálatot anális UH- vagy MRI-vizsgálatokkal kell kiegészíteni, hogy a sipolyok pontos helyét és a beavatkozás szükségességét meg lehessen határozni. Fisszura gyanúja esetében klinikai és endoszkópos vizsgálatokra van szükség.

A fisztula kezelése sebészi beavatkozásokat igényel. A műtét során törekedni kell az inkontinencia elkerülésére. Fisszura esetében a táplálkozási faktorok megváltoztatásával, ülőfürdővel és nitroglicerines krémek használatával érhető el eredmény. A záróizom elernyedése érdekében hatásos lehet a botulinum-toxin injekció alkalmazása. A sebészi beavatkozásra az esetek kevesebb mint 10%-ban van szükség.

A visszatérő diverticulosisok kezelésében jól alkalmazható a diéta megszorítása, a folyékony táplálék fogyasztása, a közepes és súlyos esetekben a fájdalomcsillapítók és antibiotikumok kombinált alkalmazása, amíg az egyszerűbb esetekben elegendő az 5-ASA-kezelés is. A diagnózis felállításához CT- és UH-vizsgálatokra van szükség, mert a diagnózis a tünetek alapján nem állapítható meg. Számos, a vastagbél és más hasi szerveket, ill. a medencét érintő kórképek is hasonló tüneteket okoznak, mint pl. az appendicitis, a vastagbél- vagy a petefészekrák, a fertőzéses eredetű gennyel teli tályog és a méhfibroma.

A diverticulosisban szenvedő betegek 25–40%-ában a rektális vérzés a diverticulumból ered. A terápiás angiográfia vazoaktív ágensek alkalmazásával lehetőséget teremt a vérzés kontrollálásához. A terápiás kolonoszkópia segítségével diatermia, klipsz, vagy egyéb fizikai beavatkozás is elvégezhető. A vérző divertikulumoknál a megoldás a szegmentális colectomia primer anasztomózással.

Az irritábilis bél szindróma (IBS) prevalenciája a fejlett országokban kb. 10%-ra tehető. Az IBS multifaktoriális betegség, melyben pszichoszociális tényezők, a károsodott motilitás és a túlműködő sensorium szerepe igazolható. A betegség 25%-ban hasmenéssel, 25%-ban székrekedéssel és 50%-ban kevert formában fordul elő.

Székrekedésben ajánlott a napi kb. 30 grammos rostbevitel. Hasmenéses tünetek enyhítésére az opioidszármazékok adhatók. Segíthet antidepresszáns kezelés, esetenként a pszichoterápia vagy a hipnózis is. A tünetek csökkentésében, a fájdalom, székrekedés, puffadás ellen alkalmazott gyógyszerek az 5HT₃-antagonista alosetron, a részlegesen 5HT₄-agonista tegaserod.

Az ép intesztinális mukóza sejtes és nem sejtes komponensei komplex immunológiai védelmet biztosítanak a bélterületen található baktériumokkal, vírusokkal és táplálkozási faktorokkal szemben. E komplex funkció több helyen sérülhet, pl. a szabályozó mechanizmusban, ill. a hálózat egyes elemeinek defektusa miatt. A gyulladáshoz vezető folyamatok megszakítását célozzák meg, hatnak a receptordiszfunkciókra, illetve megváltoztatják az enterális mikroflórát.

Molekuláris biológiai kutatásokkal újabban az intesztinális mukóza barrierfunkcióját tanulmányozzák. A károsodott barrierfunkció lokális mukózahiányt eredményez. A baktériumok azonnali felismerése és lízise az autofagoszómákban kritikus lehet. A bakteriális infekciókkal szembeni veleszületett immunválasz fontos elemei a toll-like receptorok és a hozzájuk kapcsolódó intracelluláris NOD/CARD rendszer.

A NOD2 fehérje a bakteriális fal muramil dipeptid (MDP) komponensének intracelluláris szenzora, és az MDP-kötődésén keresztül aktiválja a NF- κ B-t. Crohn-betegségben és colitis ulcerosában a NOD2 variáns jelenlétében a defenzinek (endogén antibiotikumok) mérsékelt expressziója figyelhető meg.

Más genetikai eltérések is megfigyelhetők e két betegségben, amelyek befolyásolják a barrier funkcióját, ilyenek azok, amelyek az autofagoszómális rendszer működéséhez kapcsolódnak. A gyors védelmi reakciók indukciójában lévő defektusok tartják fenn a krónikus gyulladáshoz vezető folyamatokat.

Az utóbbi időben a figyelem egyre fokozódik a probiotikumok jótékony hatásának megismerésére. A probiotikum-terápia jelentős szerepet játszik a mukozális barrier épségének fenntartásában. A lipidek közül a foszfátidilkolin hozzájárulhat a mukóza réteg barrierfunkciójának javításával a probiotikumok kedvező terápiás hatásához. A növekedési faktorok a tumor indukciójának rizikója nélkül segítik az intakt epiteliális felszín képződését. A kezelések azonban szükségszerűen eltérnek a bélbetegségek altípusainak függvényében.

A farmakogenetika célja, hogy a készítmények a specifikus genetikai eltérést korrigálják, ezért azoknak megbízhatóknak és biztonságosaknak kell lenni.

A tiopurin toxikus hematológiai hatásával a tiopurin-S-metiltransferáz (TPMT) gén polimorfizmusa hozható kapcsolatba. A kaukázusi és afrikai populációban megközelítően 90%-ban fordul elő a két vad-

típusú allél, ami nagy enzimaktivitást eredményez. A 10% heterozigóta és 0,3% homozigóta esetekben az enzimaktivitás kicsi a vörösvértestekben, Ez az oka a tiopurin toxicitásának. Ezért az IBD-betegek előzetes kivizsgálása szükséges.

A széles szubsztrátspecifitású efflux-transzporter P-glikoprotein-170 a humán drog-rezisztencia MDR1 (ABCB1) gén végterméke. A P-glikoprotein-170 expressziója több szövetségben is kimutatható. Korábban több polimorfizmust is igazoltak. Az MDR1 SNP-k C34ST és G2677T kapcsolatban vannak a P-glikoprotein-170 fehérje expressziójával és aktivitásával, így a kortikoszteroidra nem reagáló IBD-vel is.

Az infliximab esetében is végeznek farmakogenetikai kutatásokat, mert hatástalansága részben kapcsolatba hozható apoptózist kiváltó gének funkciójának (reverse signaling) módosításával mind a korai, mind a kései reakciókban.

Az esetismertetések és azok megvitatása sok értékes és hasznos információval szolgált. Crohn-betegségben gyakori a striktúra, ami sebészi beavatkozást igényel újabb anasztomózisokkal és ez gyakran „rövid bél” szindrómához vezet. Ezekben az esetekben bonyolulttá válhat a gyógyszeres kezelés. Egy több éve Crohn-betegségben szenvedő 45 éves nőbeteg esetében azonban egy 9 hetes konzervatív terápiát követően javulást tapasztaltak a nagy dózisú kortikoszteroid- és empirikus antibiotikum-kezeléssel, folyadék- és elektrolitpótlással, amit képalkotó vizsgálatokkal is igazoltak.

Egy 30 éves nőbeteg véres hasmenés és hasi fájdalom miatt jelentkezett kivizsgálásra. A kolonoszkópiás vizsgálat és a biopszia alapján refrakter proctosigmoiditist állapítottak meg. A betegség aktivitása a per os 5-ASA-kezelésre mérséklődött. Háromnegyed év múlva mérsékelt relapszus jelentkezett. A gyógyszerelést helyi 5-ASA és orális prednizolon-kezeléssel módosították. A kezelés ellenére is megmaradt a súlyos relapszus. Ekkor intravénás kortikoszteroid adása történt. Ettől a székelési frekvencia és a vérzés gyakorisága radikálisan csökkent. A továbbiakban a kezelés orális kortikoszteroidra és azatioprinre módosult, mire a székelési gyakoriság közel normalizálódott. A terápia hatására másfél évre az első találkozástól súlyos anaemia és leukopenia alakult ki. Az imurán adását leállították. Ekkor viszont két hónapra rá, ismét súlyos visszaesés következett napi 10–14 véres hasmenéssel. Az intravénás kortikoszteroid visszaállítása szükségessé vált. Három hónappal később a kolonoszkópia a lép melletti flexuránál kiterjedt gyulladáshoz vezetett. Infliximab-kezelés mellett felvetődött a sebészi beavatkozás lehetősége is. A műtétet a beteg elutasította. A kezelés helyi 5-ASA-kiegészítéssel módosult a következő hetekben. Közben a beteg teherbe esett, így az infliximab-kezelést megvonták. A várandósság alatt viszonylag békések voltak a tünetek. A szülés után a

betegség újra fellángolt. Ismét felvetődött a műtéti megoldás.

A második vonalbeli kezelés ciklosporinnal és infliximabbal vagy takrolimusszal gyakran eredményes, de a harmadik vonalbeli kezelés már speciális centrumokban történhet.

Tíz évvel ezelőtt diagnosztizáltak egy 19 éves Crohn-beteget, akinél jobb oldali hemicolecctomiát és részleges hólyagreszekciót végeztek abdominális abszcesszus és entero-vezikulális fisztula miatt. Három évvel később gasztrointesztinális panaszok, émelygés intermittáló hányás jelentkezett. Ekkor az endoszkópos és szövettani vizsgálatok duodenális CD-t igazoltak. Annak ellenére, hogy a beteg folyamatos immun-suppresszív terápiában részesült, duodenumszűkület alakult ki, ami miatt többszöri ballonos tágítást végeztek. Mivel helyzete nem javult, egy retrokolikus-poszterior-gasztro-entero anasztomózt hajtottak végre. A műtétet követő harmadik hónapban újabb szűkület alakult ki az infliximab-kezelés ellenére. Újabb műtét vált szükségessé. A harmadik műtétet is tágítások követték 2003 és 2005 között. 2005-ben szubkután fisztula alakult ki a sebhelyek mentén. A szükséges műtéti megoldásokat követően azonban 2006-ban akut cholecystitis miatt ismét műtetre került sor. A cholecystectomiát követően fisztulák jelentek meg. Mindezek után parciális gastrectomiát és komplett fistulotomiát végeztek. A beteg a radikális beavatkozást követően remisszióban van és 15 kg-ot hízott.

Endoszkópos gyógyszeres kezelésre van szükség azoknál a Crohn-betegeknél, akiknél duodenális szűkületet igazoltak. A gyógyításnak ezt a módját a műtét és a rövid bél szindróma kialakulásának elkerülése végett alkalmazzák. A TTS (through the scope) technikával felhelyezett ballon átmérője általában 18 mm. A tágításra leginkább az 50 mm-nél rövidebb hosszúságú sztentek alkalmasak. Ha a szűkületnél súlyos gyulladás tapasztalható, akkor megelőzően lokális gyógyszeres kezelésre van szükség. A legalkalmasabb az infliximab és az adalimumab. A kezelés eredményét 8–10 hét után szükségszerűen műszereken ellenőrizni kell. Ha úgy látszik, hogy a biológiai vagy immun-suppresszív (tiopurin vagy metotrexát) kezelés eredményes, akkor a tágítással együtt alkalmazható ez a megoldás. Az előadásban elhangzott, hogy 112 esetben a 39-dik hónapig követve a betegeket, 70%-ban sikeres volt a tágítási beavatkozás. 50%-uknál egy tágítás is elegendő volt. 2%-ban lépett fel komplikáció az endoszkóp használata során. A halálozás és a tágítási technika alkalmazása között nem találtak összefüggést.

Crohn-betegségben sokszor csak a radikális reszekció jöhet számításba. A sebészi bypass hosszú távú megoldást jelenthet. Ekkor a leggyakoribb problémát a baktériumok túlszaporodása okozza a műtött szakaszon. Gyakran alakul ki rák ezen a területen. Rizikót jelent az oxalátvesekő-képződés és sérül az enterohepatikus epecirkuláció is.

A vékony- és a vastagbél tumoraival három előadás foglalkozott. A első a lymphomák osztályozásával, a diagnózis felállításával és a terápiával. A WHO osztályozása szerint a primer tápcsatorna-lymphomák túlnyomó többségében B-sejtes lymphomák. Ezek közé tartoznak a MALT-lymphomák, melyek például gyakran a gyomorban *Helicobacter pylori*-fertőzés talaján alakulnak ki. Idetartozik még a gyomor óriás B-sejtes lymphomája, az IPSID, mely paraziták hatására alakul ki, a ritka előfordulású mantle-cell lymphoma, a Burkitt-lymphoma, melynek hátterében Epstein-Barr-vírusfertőzés áll, és a HIV-fertőzésben, illetve tartós immun-suppresszió alatt jelentkező Burkitt-szerű lymphoma.

A T-sejtes eredetű lymphomák közé tartozik az EATL (enteropathy associated T-cell lymphoma), amely leggyakrabban a jejunumban található és a ritkán előforduló, kevésbé malignus enteropathiához nem asszociált T-sejtes lymphoma.

A terápiás lehetőségek a diagnózisnak és a stádiumnak megfelelően MALT-lymphomáknál *H. pylori*-eradikáció, követéses endoszkópia és biopszia, sugárkezelés és műtét. A III/IV stádiumú MALT-lymphomáknál kemoterápia és rituximab alkalmazható. A diffúz nagy B-sejtes lymphomák esetében a kemoterápia és a rituximab-kezelés mellett szükségszerűen a műtét és a sugárkezelés is ajánlott.

A GIST a gastrointestinum stomatumora, ritka mezenchimális daganat, mely a tápcsatorna teljes hosszában előfordulhat. A betegséget a c-kit protoonkogén terméke, a transzmembrán-receptor tirozin-kináz (KIT) expressziója jellemzi, amely a CD117 antigénnek felel meg. A rossz prognózisú daganatos betegségek kezelésében a műtét és a tirozinkináz-inhibitor, az imatinib-kezelés jelenti a gyógyulás lehetőségét.

A neuroendokrin „nemfunkcionáló” tumorok előfordulása évente 3/100000 fő. Az átlagéletkor 60 év. A tumor a diffúz neuroendokrin rendszerből, ill. a pancreas szigetsejtjeiből alakulhat ki.

A funkcionáló tumorokban a tumor termékének farmakológiai hatása gyakran klinikai tünetekkel jár. A gastrinomák súlyos peptikus fekélyt okozhatnak, a VIPomák nagy mennyiségű hasmenést eredményeznek, a GRFomák acromegáliával társulnak. A glucagonoma-szindróma nekrotizáló, migráló erythemával jár. Számos tumor többféle hormont is termelhet, de az endokrin szindrómákat jellegzetesen egy peptid jellemzi. Neuroendokrin tumorok a MEN1 és a von Hippel-Lindau-betegség is. A szérumban kromogranin-A a neuroendokrin tumorok markere, és koncentrációja arányos a tumor tömegével. E tumorok vizsgálhatóak endoszonográfiával, PET-tel és szomatostatin-receptor-szcintigráfiával. Fals pozitív eredményeket adnak az abdominális lymphomák és granulomatosus betegségek. Kezelésükben elsődleges a primer tumor műtéti eltávolítása. Az esetek 50%-ában azonban a diagnózis felállításakor már metasztázissal találkozik

az orvos. Alkalmazható radioligand-terápia, kemoterápia, streptozotocin, mTOR-antagonisták és angiogenezis-inhibitorok. A tumor tömegének csökkentése érdekében biztató állatkísérletek folynak dentritikus sejt vakcinációval. Májtranszplantáció is szóba jöhet, ha a primer tumort eltávolítják és a tumor a májat is érinti. Esetenként a kemoembolizáció is eredményes lehet a májban előforduló tumor méretének csökkentése érdekében.

A szimpóziumon a kolorektális carcinoma primer és szekunder prevenciójával kapcsolatos költségfordítással is foglalkoztak. Kérdés, hogy az egyre gyakoribb megbetegedés miatt megvalósítható-e és sikeres-e a betegek ellenőrző endoszkópos vizsgálata és korszerű kezelése. Sajnos, ezek a vizsgálatok és kezelések nagyon költségesek, és évről évre nő a kiadás. Ez nagy kihívást jelent az egyes országok egészségügyi ellátó rendszerének.

A „state of the art lecture”-t Daniel K. Podolszky (Boston, USA) tartotta, témája a gasztrointesztinális zavarok kezelésének fejlődése, visszatekintés a múltba és előretekintés a jövőbe. Az elmúlt évtizedben egyre nagyobb teret nyertek a molekuláris biológiai kutatások és biológiailag célzott kezelések, aminek eredményeként a gyulladáshoz vezető elemeket szelektíven lehet gátolni. Így került az anti-TNF-alfa is a Crohn-betegség biológiai kezelési protokolljába.

A gasztrointesztinális traktus rosszindulatú daganatainak genetikai feltérképezése szintén új terápiás megoldásokat eredményezhet. Különös érdeklődés övezi az őssejt-kutatást. Emellett új, ígéretes képalkotó technikák kifejlesztése is várható.

A 131 beküldött poszterelőadásból 106 került bemutatásra. A magyarok négy posztert állítottak ki, és volt magyar nyertes is a poszterpályázaton.

A szimpózium végeztével átadták a pénzjutalommal is járó Falk-díjakat. Az első és második helyezettek és munkáik a következők voltak:

Első helyezett:

- C.G. Dietrich, A.K. Verh, I.V. Martin, T. Rath, E. Roeb, C. Trautwein, A. Geier: BCRP deficiency in human colorectal adenomas and in the Apc Min mice promotes accumulation of the colon carcinogen PhIP and may represent an acquired susceptibility factor for colon carcinoma.

Második helyezettek:

- R.J.F. Felt-Bersma, M.M. Szojda, J. Terhaar sive Droste, C.J.J. Mulder: Diverticulosis and diverticulitis form no risk for polyps and colorectal neoplasia in 4241 colonoscopies.
- U. Grzybowska-Chlebowczyk, H. Wos, A. L. Sieron, J. Koryciak-Komarska, S. Wiecek, P. Palen: Serologic investigations in children with inflammatory bowel disease and food allergy
- V. Hegedűs, Z. Mihály, A. Szijártó, K. Monostory, A. Blázovics: Protection of duodenal and colon mucosa during table beet supplementation in rats.
- M. Schumann, M. Zeitz, J.D. Schulzke: Transepithelial translocation of an alpha-gliadin 33mer.

A tudományos program mellett a regisztrációs napon állófogadáson, majd másnap a Szépművészeti Múzeum Barokk-, Reneszánsz- és Márvány-termében rendezett díszvacsorán vehettek részt az előadók és meghívott vendégek. Az igazán exkluzív környezetben oldott hangulatban, finom falatokkal teli asztalok és izlées zenés-táncos műsorok mellett újabb barát-ságok születtek.

Jó érzéssel nyugtázhatjuk, hogy Budapest kiállta a próbát, mert a kimagasló tudományos teljesítmény és a nagyszerű „Falk-fogadások” felejthetlenné tették mindenki számára ezt az értékes és hasznos programot.

Dr. Blázovics Anna

Falk Gastro-Akadémia

új továbbképzési lehetőség

Internetes kreditpontoszerző tanfolyam

Látogasson el és regisztráljon a

www.dr.falk.etovabbkepzes.hu

továbbképző website-on, ahol online vizsgázási rendszerben eddig negyedévente 2. kreditpont járt,

2008. július 1-től azonban már negyedévente 6 kreditpontot szerezhethet!

Minden negyedév elején három, a gasztroenterológiával kapcsolatos tudományos cikk jelenik meg az oldalon.

A kreditpont a cikkenként 10 feltett kérdésre adott legalább 7 helyes válaszáért jár.

A sikeres vizsgázókat a Semmelweis Egyetem postán értesíti.

A továbbképző website a www.dr.falk.hu illetve a www.medicons.hu honlapról is elérhető.



SZILIMARIN A KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉGEK KEZELÉSÉBEN: MÚLT ÉS JÖVŐ

Dr. Fehér János

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belklinika, Budapest

Az idült májbetegségek kezelésében csak a kóros folyamatok ismeretében tudunk célzott terápiát választani. Az oxidatív stressz okozta májkárosodásban (alkoholos és nem alkoholos májbetegség, gyógyszer és vegyszer okozta megbetegedések) az antioxidáns tulajdonságú szerek, mint pl. a szilimarín, a vírusos eredetű krónikus hepatitisekben (hepatitis B és hepatitis C vírusfertőzés) pedig a kombinált peginterferon és nukleozidanalóg kezelés az elsődlegesen választandó szer.

A szilimarín a máriatövis kivonata. Több flavonoid és polifenol vegyület keveréke. A Madaus gyógyszer-gyár két orálisan adható szilimarínkészítménye, a Legalon 70 és Legalon 140 négy különböző flavonoidot tartalmaz. Ezek a szilibinin, izoszilibinin, szilikrisztin és szilidianin. E készítmények kiváló minőségűek és élettani tulajdonságúak. A Legalon-Sil injekció a leghatásosabb vegyületet, tisztán a szilibinint tartalmazza. E szerekkel szerzett eredmények más szilimarínkészítményekkel nem hasonlíthatók össze. Fő tulajdonságai: membránstabilizáló és antioxidáns hatás, elősegíti a májsejtregenerációt, csökkenti a gyulladásos aktivitást és gátolja a fibrogenesist. Mindezen tulajdonságokat állatkísérletes és klinikai tanulmányokban igazolták (Lieber és mtsai, Fehér és mtsai., Ferenci és mtsai, Fintelmann és mtsai, Fuchs és mtsai, Schuppan és mtsai, Sonnenbichler és mtsai).

Tekintettel arra, hogy az idült alkoholos májbetegség kialakulásában, de a nem alkoholos eredetű steatohepatitisben is, a májsejtekben levő kóros szabad gyökös reakciók játszanak szerepet, szabadgyök-fogó készítmények adása, antioxidáns kezelés ajánlatosnak látszik. Ez lehetséges egyrészt a táplálék helyes összeállításával, másrészt pedig szabadgyök-fogó készítmények adásával. Ilyenek példá-

ul a Legalon 70 és 140 szilimarínkészítmények. Saját klinikofarmakológiai vizsgálatainkban prospektív, multicentrikus, kontrollált tanulmányban kimutattuk, hogy szilimarínkezelés hatására mikronoduláris májcirrhosis esetén 6 hónap alatt jelentős mértékben javultak a májbeteggekben az alaninamino-transzferáz, az aszpartatamino-transzferáz és a gammaglutamil-transzpeptidáz értékei, valamint a szérumbilirubin-koncentrációja. A kezelés előnyösen befolyásolta a szervezet immunválaszát, valamint az antioxidáns védekező mechanizmus paramétereit. Nyílt vizsgálataink szerint, megegyezően Ferenci és munkatársainak adataival, a szilimarín tartós alkalmazása az alkoholos eredetű májcirrhosisban szenvedő betegek túlélési idejét 5 éves időtartamban jelentős mértékben növelte.

A legújabb molekuláris biológiai vizsgálatok igazolták, hogy a szilimarín, a fenti korábban bizonyított hatása mellett, jelentős mértékben képes csökkenteni az angiogenezist, az inzulinrezisztenciát. Antiatheroscleroticus hatású, visszaszorítja a TNF- α indukálta fehérjeképződést és az adhéziós molekulák általi mRNS-expressziót. Ferenci és mtsai a 2008. évi EASL kongresszuson Milánóban számoltak be legújabb eredményeikről, melyek szerint a Legalon-Sil infúzió (napi 1400 mg-os dózisban) hepatitis C vírus okozta krónikus hepatitisben négyhetes kezelés során két logaritmusos szinttel csökkentette a HCV-vírusszámot, és ezzel növelte a peginterferon+ribavirin kezelés hatásosságát.

Mindezen tulajdonságok alapján a mai korszerű betegellátásban a szilimarínkészítmények alkalmazása a krónikus májbetegségek kezelésében, elsősorban az alkoholos és nem alkoholos steatohepatitisben, helyénvaló, és várhatóan a jövőben is az lesz.

Legalon

szilimarin

70 draszté	20x
70 draszté	100x
140 kapszula	30x
140 kapszula	60x



Máriatövisből kivont szilimarin készítmények



Javasolt:

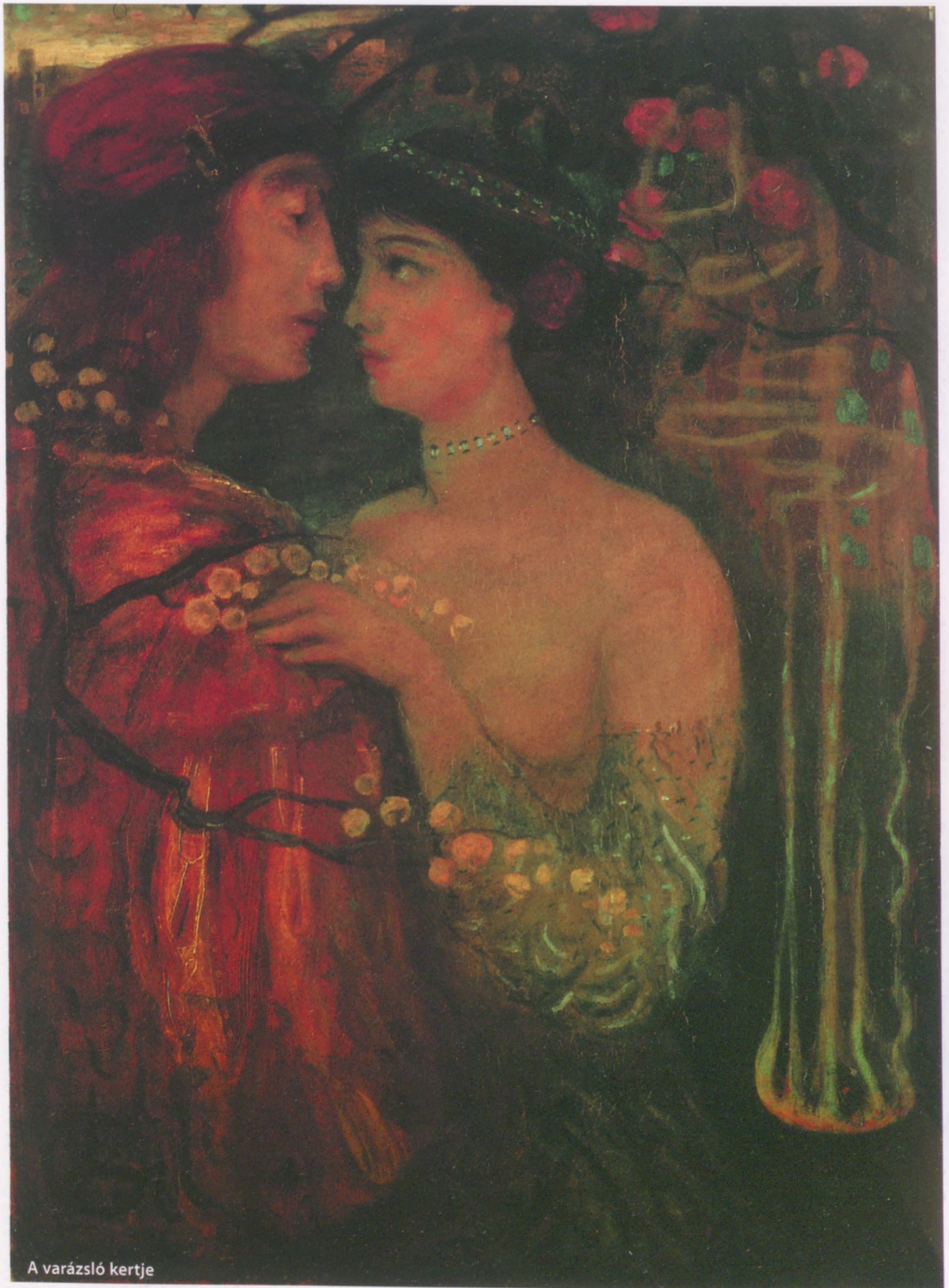
toxikus májkárosodás;
krónikus gyulladásos májmegbetegedések
és májzsugorodás kiegészítő kezelésére.

Vény nélkül is kiadható gyógyszerek.

MADAUS

- **Növényi eredetű májvédő**
- **Szabadgyökfogyó**
- **Antitoxikus hatású:**
megakadályozza bizonyos májkárosító anyagok bejutását a májsejtekbe
- **Májregenerációra, májsejtek újraképződésére kedvező hatású**

Rövidített alkalmazási előírás: Minőségi és mennyiségi összetétel: Legalon 140 kapszula: 173,0-189,0 mg extractum fructus cardium mariae (140 mg szilimarin, 60 mg szilibinin formájában) kapszulánként. Legalon 70 draszté: 90 mg extractum fructus cardium mariae (70 mg szilimarin, 30 mg szilibinin formájában) draszténként. **Klinikai jellemzők: Terápiás javallatok:** Toxikus májkárosodás; krónikus gyulladásos májmegbetegedések és májcirrhosis adjuváns kezelése. **Figyelmeztetés:** A gyógyszeres kezelést nem pótolja a májkárosodást kiváltó ok (pl.: alkohol) elkerülését. **Adagolás és az alkalmazás módja:** Legalon 140 kapszula: Szokásos adagja a kezelés indításakor és súlyos esetekben 3-szor 1 kapszula naponta, fenntartó kezelésben 2-szer 1 kapszula naponta. A kapszulát szétrágás nélkül, kevés folyadékkal kell bevenni. A kezelés időtartamát a kezelőorvos határozza meg. Legalon 70 draszté: Szokásos adagja a kezelés indításakor és súlyos esetekben 2-szer 3 draszté naponta, fenntartó kezelésben naponta 3-szor 1 draszté. A drasztékat szétrágás nélkül, kevés folyadékkal kell bevenni. A kezelés időtartamát a kezelőorvos határozza meg. **Ellenjavallatok:** A készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. Epevezeték elzáródása. 12 év alatti életkor (megfelelő klinikai tapasztalatok hiányában). **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Legalon 140 kapszula: Laktóz intoleranciában figyelembe kell venni, hogy a készítmény 93,5-97,5 mg mg laktózt is tartalmaz draszténként. Legalon 70 draszté: Laktóz intoleranciában figyelembe kell venni, hogy a készítmény 114 mg laktózt is tartalmaz draszténként. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** Nem ismertek. **Terhesség és szoptatás:** Terhesség és szoptatás alatti alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálati adatok, ilyenkor csak kezelőorvos tudtával alkalmazható a készítmény. Állatkísérletekben nem észleltek magzatkárosításra utaló hatást. Nem ismert, hogy kiválasztódik-e az anyatejbe. **A készítmény hatással a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre:** A Legalon 140 kapszula és a Legalon 70 draszté nem befolyásolja a gépjárművezetési, ill. autóvezetési képességeket. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Ritkán enyhe hasmenés alakulhat ki. **Túladagolás:** Eddig nem figyeltek meg túladagolást. A mérgezésnek specifikus antidótuma nincs, tüneti kezelés szükséges. **ATC: A05B A03 A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások: Megjegyzés:** (keresztjelzés nélkül) Kiadhatóság: Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszerkészítmények (VN). I. csoport. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Madaus GmbH, 51101 Köln, Németország **A forgalomba hozatali engedély száma:** Legalon 140 kapszula 30 db: OGYI-T-1843/01, Legalon 140 kapszula 60 db: OGYI-T-1843/02, Legalon 70 draszté 20x: OGYI-T-1293/01, Legalon 70 draszté 100x: OGYI-T-1293/05. Legalon 140 kapszula alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 21 234/41/2005. Legalon 70 draszté alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 21 235/41/2005. **Térítési díjak:** Legalon 140 30x: 1295 Ft, Legalon 140 60x: 2176 Ft, A Legalon 140 kapszula 30x és 60x kiszerezésben közgyógykeretre elszámolható. **Magyarországi képviselő:** MADAUS Kft., Rubin Business Center 1118 Budapest, Dayka Gábor u. 3. Utolsó frissítés: 2008. 05. 05.



A varázló kertje

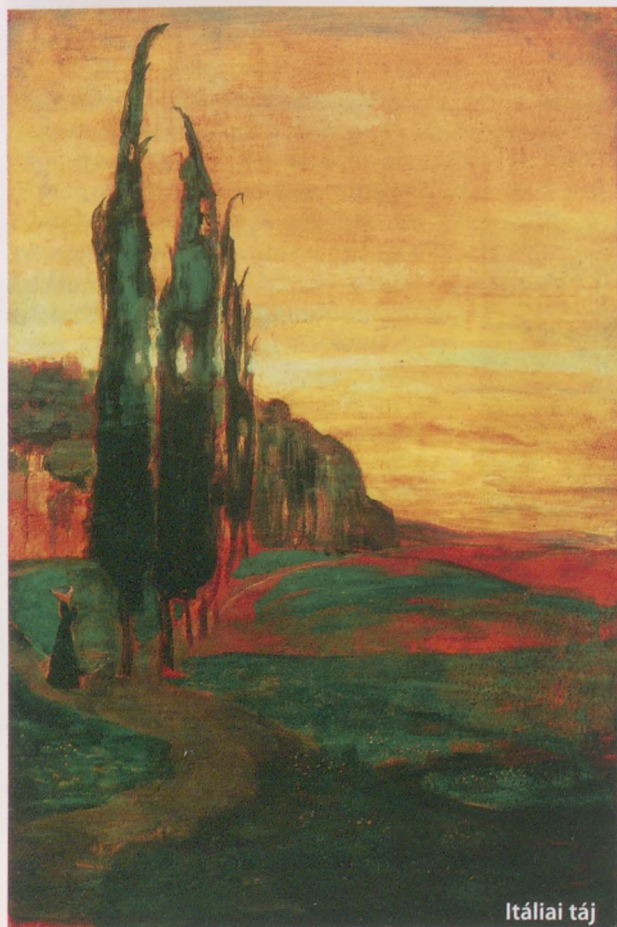
A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

Ránki Júlia rovata

A varázsló kertje

Gulácsy Lajos gyűjteményes kiállítása a Kogart Házban

Fertőszögi Péter művészettörténész a KOGART Alapítvány kuratóriumának elnöke nyolc hónapos, intenzív munkával, nagy csapattal a háta mögött hozta létre a mostanában igazi szenzációnak számító Gulácsy-kiállítást, amely 13 magyar közgyűjtemény és több mint 30 magángyűjtemény anyagából áll. Az előbbi „egyszerű” feladat volt: végig kellett látogatni a hazai múzeumokat. Elsősorban a Nemzeti Galéria és a Pécsi Modern Képtár volt a forrás. A magángyűjtőkhöz azonban csak a szakmai kapcsolatok és a bizalom útján lehetett eljutni. Ez a kettős kapcsolódás ma minden nagy kiállítás rendezőjének feladata.



Itáliai táj



Arte, Vita, Natura

Szerencsére a magángyűjtők többsége mostanában már szívesen megmutatja, ami az övé. Alig-alig van olyan kép, amelyet azért nem láthatunk most, mert nem lehetett kölcsönözni: a művészettörténész úgy ítéli meg, hogy a lehető legátfogóbb anyag került a közönség elé. Nagy szó ez, mert a teljesség Gulácsy esetében az 1966-os székesfehérvári kiállítás óta váratott magára. A mostani kiállításon a 200 festmény és grafika mellett eredeti fotók, levelek, dokumentumok és tárgyi emlékek is láthatók.

1922-ben, még a művész életében, barátai, kortársai rendeztek kiállítást először az addig ismert és elérhető művekből Budapesten. Az első világháború kitérésének hírére Velencében az elborult elméjű, beteg festőt, aki akkor már évek óta nem tudta föl-mérni a valóságot, a Moravcsik Klinikáról négy ápoló kísérte el az Ernst Múzeumba, ahol a legenda szerint ezt mondta: „Nagyon-nagyon elégedettek vagyunk.” – mert szeretett királyi többesben beszélni. Akkor még elsősorban magánemberek, gyűjtők anyagából állt a kiállítás, hiszen közgyűjteményben elvétve, ha volt Gulácsytól kép. Kortársaival, különösen a képzőművészekkel alig volt kapcsolata: inkább az írókhoz kötődött volna, de nehezen találta meg az őt befogadó közeget. Ez részben annak is betudható, hogy alkotással töltött rövid, mindössze 18 évnyi életszakaszát fele részben Olaszországban töltötte, ott voltak

barátai számosabban. Nem kapcsolódott a XX. század elejének avantgárd törekvéseihez idehaza és nem hatott rá Párizs sem, amikor ott járt. Saját belső világa határozta meg emberi kapcsolatait is, ahogyan művészetében is egyedülálló volt. Ez az utókor határozott értékítélete: a legmeghatározóbb magyar festők egyike Gulácsy Lajos. Nem a kor fő irányához kapcsolódott, nem követett senkit, hanem önálló úton járt. Az egyetemes európai kultúrán nyugvó, unikális grafikai és festői nyelvet alakított ki, mást és különöset – ma már nem kétséges, hogy Gulácsy a kor zsenije volt, Csontváryval egy időben.

Személyéhez – nem függetlenül műveitől – az ópium élvezete és a háborodott elme munkálkodásának emlegetése is kapcsolódik. Kell-e ezzel foglalkozni? A művészi, szellemi túlérzékenység minden művésznél adott. Az ő személyes, családi életének tragikus elemei csak fokozták a sérülékenységét. (Gulácsy persze egyik képének címével is okot ad a feltételezésekre: Az ópiumszívó álma a hivatkozás. És ha nem ez lenne a címe?) Az életmű kutatása közben a szakemberek nem is állítják a középpontba ezeket a tényeket, mert a képek erejét nem ez adja, a műveket nem ez igazolja, hiszen azok önmagukban nyújtanak élményt, varázslatot. „Középkori mézédész szentimentalizmusú és finomkodó és mégis brutális szerelmet” fedez fel, „édes és borzalmas sötét dolgokról” beszél – idézte föl Füst Milán 1909-ben Gulácsyról írott szavait Marosi Ernő művészettörténész professzor a megnyitón mondott beszédében.

Álomvilágba költözött a valóság elől: az olasz reneszánszba visszahajló, szépséges férfi és nőalakjai, a



Paolo és Francesca

varázserejű tájak, a képzelet nyújtotta harmónia és idill volt az a boldogság, amit a maga számára teremtetett. Abban élt, amit festett, azt festette, amiben élni vágyott. Ezt írta művészete és önmaga kapcsolatáról: „...én csak félig álmodva élem a világot. Egyik szememmel a hazug, édes álomképek káprázatába bámulok, a másik szemem a valóságot figyeli.” És ezért vannak ott a méglyo gyönyörűséges képekben is a szenvedés, a fájdalom jelei. Ez a teljesség magyarázza szünni nem akaró sikerét. Az ő birodalmának, Na'Conxypan-nak kedves, tündéri lakóival szívesen beszélget a mai ember is. Benépesítik a fantáziánkat szellemének teremtményei. Gulácsy nagy vándor volt, és nem nehéz vele menni a múltba vezető úton. Titok, mese, poézis, látomás egyszerre vonzza a kíváncsi szemlélőt, mert festészete és rajzai szavakkal nem magyarázhatóan szépek: a gomolygás, a varázslat, a színek másutt, másnál nem látott egybeolvadása ott marad emlékezetünkben. Álmodni segít és ezzel élni.



Zarándokok hazatérése

A MBT DÉLMAGYARORSZÁGI DECENTRUMA VÁNDORGYŰLÉSÉN ELHANGZOTT ELŐADÁSOK ÖSSZEFOGLALÓI

Kiskunfélegyháza, 2008. április 25–26.

A BAL KAMRAI KIFOLYÓTRAKTUS GRADIENSVÁLTOZÁSA DINAMIKUS TERHELÉS SORÁN HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁS BETEGEKNÉL

*Nagy Edit,¹ Sepp Róbert,² Nagy Viktória,² Császár Ildikó,¹ Halmai László,² Csanády Miklós,² Forster Tamás,²
Pálinkás Attila¹*

*Erzsébet Kórház, Belgyógyászati Osztály, Hódmezővásárhely,¹ Szegedi Tudományegyetem, II. Belgyógyászati Klinika
és Kardiológiai Központ,² Szeged*

Alapismeretek: A hypertrophiás cardiomyopathiás betegek (HCM) eszméletvesztése háttérében álló pontos mechanizmust általában nem könnyű meghatározni. HCM-es betegekben a bal kamrai kifolyótraktus (BKT) dinamikus terhelés mellett kialakuló szűkülete ismert mechanizmus az eszméletvesztésre vonatkozóan. A dinamikus terhelés különböző szakaszaiban jelentkező BKT-gradienst non-invazív módszerekkel eddig még szisztematikusan nem vizsgálták.

Cél: A BKT gradienváltozás meghatározása fél-fekvő terheléses Doppler-echokardiográfia (FTDE) alatt és után szimptomatikus HCM-es betegekben.

Betegek és módszerek: Részletes TTE-vizsgálatot követően 35 HCM-es beteg (18 férfi, átlagéletkor: 45 ± 12 év) többfokozatú, tünetlimitált FTDE-vizsgálaton esett át. Az FTDE-vizsgálatot 25 wattos kezdjük 3 percenkénti, 25 wattos ellenállás-emelkedéssel. A BKT-gradienst konvencionális Doppler-echokardiográfiával mértük nyugalomban, csúcsterhelésnél és a terhelés befejezését követően két perccel. A ≥ 30 Hgmm-es BKT-gradienst tekintettük hemodinamikailag szignifikánsnak.

Eredmények: Az FTDE-t valamennyi beteg komplikáció nélkül teljesítette. Az FTDE során a 18 nyugalmi viszonyok között hemodinamikailag szignifikáns obstrukciót nem mutató beteg közül 7-ben (39%) alakult ki terhelés során ≥ 30 Hgmm BKT-gradiens. A nyugalmi BKT-gradiens szignifikánsan nőtt csúcsterhelés során ($42,1 \pm 38,1$ vs. $64,5 \pm 52,8$, $p < 0,01$). A csúcsterheléshez viszonyítva a BKT-gradiens a levezetési szakban szignifikánsan emelkedett ($64,5 \pm 52,8$ vs. $88,5 \pm 67,5$ Hgmm, $p < 0,01$). A BKT-gradiens jó összefüggést mutatott mind a terhelés indukálta, mind a levezetési szakban mért BKT-gradienssel ($r = 0,782$, $p < 0,001$, illetve $r = 0,762$, $p < 0,001$).

Összefoglalás: A HCM-es betegekben a BKT-obstrukció szignifikánsan nő a dinamikus terhelés levezetési szakában a csúcsterheléshez viszonyítva. A BKT-gradiens levezetési szakban történő mérését javasoljuk tünetes HCM-es betegek stressz-echokardiográfias vizsgálatára során.

KARDIÁLIS AMYLOIDOSIS: DIAGNÓZIS ÉS TERÁPIA

Ágoston Gergely, Iványi Béla, Havasi Kálmán, B. Tóth Linda, Forster Tamás, Sepp Róbert, Varga Albert

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

A primer szisztémás amyloidosis ritka betegség, előfordulása 5–10 beteg/1 millió lakos/év.

A regisztrált esetek közül a könnyű (AL) amyloidosis a leggyakoribb szisztémás amyloidosis (60%), melynek háttérében plazmasejtes dyscrasia áll. A folyamat során inszolubilis protein rakódik le a szövetekbe, többek

között a szívbe, és gyorsan progredialó többszervi elégtelenséget, súlyos restriktív cardiomyopathiát okozhat. A betegség korai diagnózisa nehéz, a terápiás lehetőségek behatároltak, a prognózis rossz, a mortalitás nagy. Előadásunkban egy 67 éves nőbeteg esetét mutatjuk be, amikor is a korai diagnózis ellenére a betegség rendkívül gyorsan progrediált, a rendelkezésre álló terápiás lehetőségek csekély hatékonyságúak voltak. Az esettel kapcsolatban rámutatunk a betegség tüneteire, a diagnosztikus nehézségekre, a terápiás lehetőségekre és a betegség prognózisára.

KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOK AZ AORTA-DISSECTIO DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

Havasi Kálmán, Halmai László, B. Tóth Linda, Ágoston Gergely, Forster Tamás, Varga Albert

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

Az aorta-dissectio rendkívül rossz prognózisú, nagy mortalitású állapot. (Kezdetben óránként 1–1,5%, az első 48 órában 50–68% halálozással). A mortalitás csökkentése érdekében fontos a differenciáldiagnosztika pontos ismerete, a megfelelő képalkotó diagnosztikus metódusok és a leghatékonyabb terápia kiválasztása.

Egy 74 éves férfi esetén keresztül szeretnénk bemutatni az egyes diagnosztikus módszerek érzékenységét és specifikusságát. Mellkasi fájdalommal, hemodinamikailag stabil állapotban került észlelésre a mechanikus aorta-műbillentyűvel élő férfi. A panaszok és tünetek alapján felmerült aorta-dissectio lehetősége. Az elsőként választott diagnosztikus metódus, az echokardiográfia igazolta a diagnózist, majd a terápia megválasztása szempontjából fontos szerepet kapott a CT-vizsgálat is. Az esetünkön keresztül az aorta-dissectio gyanúja alkalmával szóba jöhető különböző képalkotó eljárások fontosságát, alkalmazási sorrendjét ismertetjük.

NEM VALVULÁRIS PITVARFIBRILLÁCIÓS BETEGEK RUTINSZERŰ TEE-VIZSGÁLATA, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A SPONTÁN ECHOKONTRASZT ELŐFORDULÁSÁRA

Szabó Edina, Nyúzó Bálint

Városi Kórház, Belgyógyászati Osztály, Kiskunfélegyháza

Háttér: Pitvarfibrillációban (PF) antikoaguláns kezelés (ACK) mellett a cerebrális embolizáció előfordulása egyes adatok szerint $\geq 20\%$, 8%-ban neurológiai deficittel jár vagy halálos kimenetelű, 15%-ban tünetmentes. A thromboembolia független prediktorai: a bal pitvar és/vagy fülcse spontán echokontraszt (SEC) nagy denzitása, a ≤ 20 cm/sec-os bal pitvari fülcse anterográd áramlási sebesség (BPFÁ), a kor, a BP area, a PF fennállási ideje, az ISZB, a komplex aortaplakk jelenléte és a szisztolés vérnyomás (≥ 160 Hgmm).

Betegek és módszer: A kiskunfélegyházi Városi Kórház és Rendelőintézet echokardiográfias laborjában 2007. február óta végzünk rendszerességgel transoesophagealis echokardiográfias vizsgálatokat. Előadásunk során 110 random beteg prospektív vizsgálata során nyert adatokat értékeljük. Vizsgáltuk: bal pitvar (BP) átmérők, ejekciós frakció (EF), BPFÁ, BP és/vagy bal pitvari fülcse (BPF) thrombus és/vagy SEC jelenléte. A SEC intenzitását videodenzitás alapján 4 fokozatban jelöltük meg.

Eredmények: 110 nem valvuláris pitvarfibrillációs beteg adatait dolgoztuk fel: 56 (51%) férfi, átlagéletkor: $70,2 \pm 12,1$ év. A PF fennállási ideje az esetek 50%-ában $5,7 \pm 2,5$ év, 15%-ában $4,6 \pm 2,7$ hónap, 45%-ában $5 \pm 3,6$ nap volt. 77,3%-ban már acenocoumarol-kezelésben részesültek a betegek. A SEC gyakorisága az antikoagulált csoportban 50%, a nem antikoaguláltaknál 20%. Intrakardiális thrombus (ICT) az antikoagulált betegeknél 10,1%-ban fordult elő, míg a nem antikoaguláltaknál nem volt detektálható. 110 betegből 50-ben (45%) volt észlelhető SEC, és ezen esetek több mint a felénél közepes intenzitás volt mérhető. Az EF tekintetében nem volt lényeges különbség az alacsony és közepes intenzitásnál, de a magas intenzitású betegek EF-je szignifikánsan alacsonyabb. Hasonlóan a BP-átmérőt illetően is, a magas intenzitásnál lényegesen nagyobb értékek adódtak, és a BPFÁ is jelentősen csökkent. Thrombust leggyakrabban a közepes intenzitású SEC-es betegeknél észleltünk.

Következtetés: Antikoaguláns kezelés esetén 50%-ban volt SEC, emiatt a betegek ASA-t is kaptak. Az ACK mellett is 10%-os gyakoriságú az ICT, ami felveti a nem megfelelő antikoaguláns kezelés, vagy rezisztencia lehetőségét. PF fennállásakor célszerű minden esetben elvégezni a TEE-vizsgálatot is a fokozott thromboemboliás kockázat miatt. A SEC nagyobb denzitása és az alacsony BPFÁ fennállásakor manifeszt és még több szubklinikus stroke-ot okozhat.

TAKOTSUBO-CARDIOMYOPATHIA

Nagy László,¹ Fűrge Péter,¹ Oroszi Miklós,¹ Ungi Imre,² Lakatos Ferenc,¹ Forster Tamás²

Városi Önkormányzat Kórháza, Kardiológiai Osztály, Orosháza,¹ Szegedi Tudományegyetem, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged²

A heveny bal kamrai diszfunkció (apikális ballon szindróma) az elmúlt évek új klinikai entitása. Heveny myocardialis infarktusnak megfelelő EKG, echokardiográfiás lelet, normális kardiális enzimszintek és normális koronarogram jellemzi a kórképet. Az elváltozások reverzibilisek, az észlelt eltérések visszafejlődnek. A Takotsubocardiomyopathia főképp mentális vagy fizikai stressz után, nőkben alakul ki („megtört szív” szindróma). Egy nőbeteg kórtörténetét ismertetve mutatjuk be a Takotsubo-cardiomyopathia fő tüneteit.

HEVENY ALSÓ GASZTROINTESZTINÁLIS VÉRZÉS (HAGIV) ENDOSZKÓPOS LABORATÓRIUMUNK ANYAGÁBAN

Sebestyén Laura, Letoha Miklós, Szlovák György, Kálló Zsuzsanna

Semmelweis Kórház Kht., Gasztroenterológia, Kiskunhalas

Az alsó gasztrointesztinális vérzés fogalma a Treitz-szalag alatti területről származó vérzést jelenti. Viszonylag gyakori, sokszor súlyos, potenciális életveszélyt jelenthet. Klinikailag a manifeszt vérzés a kis mennyiségű vér ürítésétől az azonnali beavatkozást igénylő, haemorrhagiás sokk képével járó masszív vérzésig változhat. A perianális léziókból származók nem tartoznak a fogalomkörhöz. A HAGIV incidenciája 100000 lakosra évente 20–27 között van, ami mintegy negyede a felső tápcsatornai vérzésnek. Endoszkópos laboratóriumunkban 2005–2007-ben 3166 kolonoszkópos vizsgálatot végeztünk. Ebből 242 esetben akut vérzés miatt. Nők, férfiak megoszlása 104-124. Daganatot 107, vérző polypot 20, colitist (IBD, ischaemiás) 82, ill. 19 esetben egyéb elváltozást (pl. diverticulosis, irradiációs ártalom) észleltünk. 14 esetben nem tudtuk meghatározni a vérzésforrását kolonoszkópos vizsgálattal. Colonból történt vérzés miatt egy beteg került akut műtetre (polypectomiás utóvérzés). Az irodalmat átnézve anyagunkban feltűnő a daganatos esetek nagy száma, és az irodalomban vezetődő diverticulosis háttérbe szorulása.

ARGONPLAZMA-KOAGULÁCIÓ (APC) GASZTROINTESZTINÁLIS (GI) VÉRZÉSBEN – ESETISMERTETÉSEK

Szepes Zoltán, Nagy István, Molnár Tamás, Szepes Attila, Nagy Ferenc, Lonovics János, Wittmann Tibor

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

Előzmény: Az APC indikációs területét az endoszkóppal elérhető, lokalizálható, szivárgó jellegű vérzések képezik. Úgy mint a tumorokból származó szivárgó vérzések; antrális vaszkuláris ektázák („watermelone stomach”); angiodyplasiák, vaszkuláris malformációk, Dieulafoy-léziók ellátása; posztirradiációs GI gyulladásból (colitis, duodenitis stb.) eredő vérzések; polypectomia, EST, mucossectomia utáni szivárgó vérzések; eróziókból, feké-

lyekből (Forrest 1b) szivárgó vérzések (szükség esetén hypertoniás só-adrenalin injekciós kezelés vagy endoklip-kiegészítéssel, vagy annak kiegészítésére).

Módszer: Intézetünkben 14 hónapja alkalmazzuk az APC-t rutinszerűen az indikációs területnek megfelelően. Vizsgálatunkban retrospektív módon néztük át eseteinket, melyek nagy részéről DVD-dokumentáció készült.

Eredmény: Felső endoszkópia során 25 betegnél 40 beavatkozás, alsó endoszkópia során 9 betegnél 12 beavatkozás történt (max. 4 alkalom/beteg). A felső tápcsatornában 15 alkalommal angiodysplasia, 4 alkalommal „watermelone” gyomor, 3 alkalommal vérző erózió, 2 alkalommal szöveti evaporatio, 1-1 alkalommal tumorból, ill. polypectomiából származó vérzés miatt volt szükség APC kezelésre. Kolonoszkópia során végzett APC 3 alkalommal szöveti evaporatio, 2-2 alkalommal angiodysplasia és vérző tumor, 1-1 esetben posztirradiációs gyulladás és polypectomia utáni vérzés miatt történt. Azon betegeinknél, ahol a beavatkozás „watermelone” gyomor miatt történt, a transzfúziós igény jelentős csökkenését értük el. Az eróziók és angiodysplasiák kezelését követően több „obskurus” GI vérző beteg anemizálódása megállt. Az egyéb vérzéscsillapító módszerekkel nehezen kezelhető GI vérzések esetén (tumor) – melyek gyakran sebészeti beavatkozást igényeltek – is kedvezőek a tapasztalataink.

Következtetés: az APC és GI vérzések ellátásában, ill. megelőzésében – főleg egyéb vérzéscsillapító módszerekkel kombinálva – kifejezetten hatékony eljárás. Az APC alkalmazása a betegeknél az életminőség javulását, intézményünknek jelentős költségmegtakarítást jelent. Az APC a mindennapok betegellátásának nélkülözhetetlen eszköze, ill. módszerévé vált.

ARTÉRIÁS DIVERTICULUMVÉRZÉS A COLONBAN

Rácز Beatrix, Ilyés Sándor, Bordás Levente, Varga Péter, Szalai László, Fazekas Ilona, Gurzó Zoltán, Novák János

Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, III. Belgyógyászat Osztály, Gasztroenterológia, Gyula

Bevezetés: Alsó tápcsatornai vérzések 80–85%-ban spontán megállnak. A kolonoszkópia diagnosztikus pontossága az alsó tápcsatornai vérző betegeknél 86%-ra tehető. A masszív colondiverticulum-vérzés esetén 60%-ban találták a bal colonban a lokalizációt. A diverticulosisos vérzés az idősebb korosztály gyakori alsó tápcsatornai vérzésforrása.

Megbeszélés: Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház Endoszkópos laborjában 2006-ban 2342 kolonoszkópos vizsgálatot végeztünk. Akut alsó tápcsatornai vérzés miatt 174 esetben történt kolonoszkópia (7,4%), 174 esetből 66 (37,9%) masszív vérzést észleltünk, 9 beteg halálozott el (5,1%). Hat esetben sikerült kolonoszkópos vérzéscsillapítást kiviteleznünk, 6 esetben sürgős sebészeti beavatkozásra került sor.

174 esetből 28 betegnél észleltünk diverticulumeredetű vérzést (16%), az átlagéletkor 68,6 év. 23 esetben csak a bal colonfélben, 5 esetben a jobb colonfélben is észleltünk diverticulumot.

16 esetben történt „second look” kolonoszkópia, 2 esetben késői rebleeding jelentkezett, 2 beteg került sebészeti átvételre.

Összefoglalás: A leggyakoribb vérzéscsillapító módszer az injekciós technika volt, de használtunk APC-t, HPU-t is. Egy esetünkben sikerült az artériás diverticulumvérzést endoszkópos úton, hemoklipp segítségével megoldani. Felhívjuk a figyelmet arra, hogy artériás diverticulumvérzésben a hemoklipp metodika sikeresen alkalmazható.

FELSŐ TÁPCSATORNAI ARTÉRIÁS (FORREST I/A) VÉRZÉSEK EGY ÉVTIZED ELTELTÉVEL

Bordás Levente,¹ Gurzó Zoltán,¹ Ilyés Sándor,¹ Gál Imre,¹ Fazekas Ilona,¹ Ottlakán Aurél,² Novák János¹

Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, III. Belgyógyászat, Endoszkópos Labor,¹ Sebészet,² Gyula

Bevezetés: A szerzők azt tapasztalták, hogy az elmúlt időszakban gyakrabban fordult elő Forrest I/a típusú vérzés a felső tápcsatornában. Retrospektíven elemezték adataikat tíz év elteltével (1996 és 2006), a beteg nemét, az

anamnézist (gyógyszerindukció), a lézió lokalizációját, az alkalmazott vérzéscsillapító eljárások effektivitását, műtét szükségességét.

Megbeszélés: 1996-ban 137 beteget (58 nő, 79 ffi.) kezeltünk nem varixeredetű felső tápcsatornai vérzés miatt, míg 2006-ban 151-et (69 nő, 82 ffi.). 1996-ban csak három betegnél (2%) találtak Forrest I/a típusú vérzésforrást (1nő, 2ffi.). Gyógyszerindukció egy betegnél sem volt igazolható. A vérzésforrás egy betegnél pilorobulbáris, két betegnél bulbáris ulcus volt ércsonkkal. Injekciós vérzéscsillapítás mindhárom esetben történt, de a betegeket meg kellett operálni. 2006-ban 10 betegnél (6%) találtunk Forrest I/a típusú vérzésforrást (2 nő, 8ffi.). Gyógyszerindukció (ASA, Ticlopidin, NSAID) 7 betegnél volt feltételezhető. A vérzésforrás lokalizációja: öt betegnél gyomor, két betegnél nyombél, két betegnél műtét utáni anasztomózis körüli ulcusban volt ércsonkkal, egy betegnél a gyomorban kaliber perzistens léziót találtunk. Injekciós vérzéscsillapítás minden esetben történt, négy betegnél HPU koagulálás, 6 betegnél hemoklipp felhelyezése történt. Műtét 4 betegnél vált szükségessé. Egy beteg halt meg posztoperatív szakban kardiális szövődmény miatt.

Összefoglalás: Az elmúlt tíz évben a Forrest I/a léziók aránya nem szignifikánsan növekedett. A gyomorlokalizáció szignifikánsan emelkedett a nyombélhez képest. A növekedés hátterében gyógyszerindukció állhat. Sebészeti beavatkozásra továbbra is szükség van, de aránya csökken.

NSAID-OK ÉS SZALICILÁTOK SZEREPE AZ AKUT GASZTROINTESZTINÁLIS VÉRZŐ BETEGEINK KÖRÉBEN AZ ELMÚLT KÉT ÉVBEN VÉGZETT SÜRGŐSSÉGI ENDOSZKÓPOS VIZSGÁLATAINK TÜKRÉBEN

Varga Márta, Pink Tímea, Szabó Mariann, Csefkó Klára

Réthy Pál Kórház, III. Belgyógyászat, Gasztroenterológia, Hepatológia, Békéscsaba

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) a világon az egyik leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek. Naponta több tíz millióan használják és a több mint százfajta NSAID-készítmény némelyike szabadon hozzáférhető. A receptre felírtak évi fogyasztása Magyarországon is tonnákban mérhető. A világ népessége öregedik, de az életminőség javításában szerepe van az NSAID-nak. Ugyanakkor jótékony hatásuk mellett szignifikáns rizikót is jelentenek. Fokozott a veszély amiatt is, hogy benzinkutaknál is kaphatók jelenleg az alábbi gyógyszerek: ibuprofentartalmú nem szteroid gyulladásgátló készítmények, illetve acetilszalicilsav-származékok. A gasztrointesztinális traktus teljes hosszában okozhatnak károsodást. Így a nyelőcsőben ulcerációt, eróziót, a vékonybélben fekélyeket, enteropathiát, striktúrát okozhatnak. A vastagbélben akut nem specifikus colitist, IBD-fellángolást, perforációt (főleg diverticulosisban), fekélyeket, szűkületeket, diverticulosis-progressziót válthatnak ki. A májban akut hepatocelluláris lézió, krónikus intrahepatikus cholestasis, krónikus granulomatosus hepatitis alakulhat ki. A gyomorban igen gyakran életet veszélyeztető vérzéssel járó eróziókat, fekélyeket látunk. Mi az NSAID okozta gyomor-nyombél károsodás klinikai jelentősége? Az összes gyógyszer okozta mellékhatás 25%-a NSAID-ok használatával függ össze. Az NSAID-szedők 10–30%-ában peptikus fekély (főleg gyomorfekély) fejlődik ki és 30–50%-ban gyomoreróziókat lehet kimutatni. NSAID okozta peptikus fekélyek 60%-ában először a szövődmény (vérzés, perforáció) jelentkezik. Hosszabb ideje szedőkben életveszélyes szövődmény 3%-ban várható. Epidemiológiai adatok szerint Magyarországon az akut gasztrointesztinális vérzések előfordulása évente 15000. Ebből NSAID okozta vérzés 7500 fő/év, halálozás NSAID-terápia miatt 700 fő/év. Előadásunkban beszámolunk arról, hogy a 2005 szeptemberétől 2007 szeptemberéig terjedő időszakban összesen közel 7000 endoszkópos vizsgálatot végeztünk. Ez idő alatt összesen 134 esetben végeztünk sürgős endoszkópos vizsgálatot akut gasztrointesztinális vérzés miatt. Forrest I/a (artériás, spriccelő vérzést) 1, Forrest I/b (csordogáló vérzést) 14, Forrest II/a (aktuálisan nem vérző ércsonkot) 9, Forrest II/b (koagulum a fekélyalapon) 22, Forrest II/c-III. (savhematinnal fedett fekélyalapot – lezajlott vérzés nyomait) 46 esetben észleltünk. Varixvérzést 7, gyomoreróziókat 11, tumoreredetű vérzést 7, vérzés nyomai nélküli ulcust 6 esetben találtunk. A vérzések 10%-ában NSAID, 20%-ában acetilszalicilsav szedése volt igazolható a kórelőzményben. Törekednünk kell arra, hogy a fokozott rizikójú csoportba tartozó betegek mindenképpen gyomorvédelemben részesüljenek amennyiben NSAID-, ill. ASA-terápiát kapnak, ill. indokolt esetben COX2-gátló kezelést indítsunk.

A COLORECTALIS RÁK KIALAKULÁSÁVAL SZEMBEN ALKALMAZHATÓ KEMOPREVENCIÓ LEHETSÉGES ESZKÖZEI

Farkas Klaudia, Molnár Tamás

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

A colorectalis rákok a daganatos megbetegedések kb. 52%-át alkotják, Európában a második leggyakoribb daganatos halálokot képezik férfiak és a nők körében egyaránt.

Átlagosan 60 éves kor körül kerülnek felismerésre, ugyanakkor az invazív carcinoma kialakulása 10–15 évet is igénybe vehet a sporadikus vastagbélrákok esetében. A colorectalis rákok szűrővizsgálatokkal, kolonoszkópiával megelőzhetők, a genetikailag jelentős kockázatú egyének fokozott rákkockázatának kivédésére kemopreventív ágensek kifejlesztése volna üdvözítő.

Kemoprevenció alatt a karcinogenezis folyamatának farmakológiai, biológiai és nutricionális úton történő kivédését, késleltetését, ill. lehetőség szerint annak visszafordítását értjük, mely során a szervezetet érő kockázati tényezők távoltartása mellett az immunrendszer erősítése is fontos szerephez jut. Optimális esetben az egészségi állapot romlását még reverzibilis fázisban jelző biomarkerek segítségével kiszűrhetővé válna a colorectalis rák kialakulására veszélyeztetett populáció a kemoprevenció számára.

A kemopreventív szerek különböző hatáspontúak, többségük antioxidáns, de gátolják a sejtproliferációt és elősegíthetik az apoptotikus folyamatok beindulását. A nem szteroid gyulladásgátlóknak és az acetilszalicilsavnak a colorectalis rák kockázatának csökkentésében kimutatott hatását számos tanulmány igazolta, bár a kemoprevencióhoz szükséges nagyobb dóziszú kezelés mellékhatásai is súlyos szövödményekhez vezethetnek. Az urzodezoxikolsav, az ösztrogénkezelés, a kalcium és D-vitamin pótlása, valamint a folsav, különböző antioxidánsok, sztatínok, szelén és növényi rostok alkalmazása szintén a rák kialakulásának gátlását célozzák meg.

A colorectalis rákkal szembeni kemoprevenció a fokozott kockázatú egyének számára, valamint a szekunder prevencióban, vagyis a praecancerosus állapotok profilaktikus kezelésének eszközeként ajánlott. Az egészséges populáció számára rutinszerűen alkalmazott kemoprevenció a klinikai gyakorlatban, optimális módszer hiányában, egyelőre nem áll rendelkezésre.

BIZTOS, HOGY CROHN-BETEGSÉG? ESETISMERTETÉS

Tiszai Andrea,¹ Nagy Ferenc,¹ Tizslavicz László,² Kiss Ildikó,³ Höhn József⁴

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika,¹ Patológiai Intézet,² Nemzetközi Egészségügyi Központ,³
Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika,⁴ Szeged

Bevezetés: A képpalkotó vizsgálatok alapján a terminális ileum szűkületének leírása esetén elsősorban Crohn-betegség lehetősége merül fel. Természetesen a betegség pontos diagnosztikájához hozzátartozik a betegség szövettani vizsgálattal történő alátámasztása.

Esetismertetés: 2007 nyarán az 54 éves nőbeteget sürgősséggel vettük fel klinikánkra kb. 5 napja jelentkező jobb oldali, a köldök magasságában lokalizálódó hasi fájdalom, szubfebrilitás, hasmenés miatt. Anamnéziséből megemlítendő, hogy 1985 óta több alkalommal feküdt a klinikán choledocholithiasis, Oddi-sphincter dyskinesis, irritábilis bél szindróma, anxietas miatt. 1998-ban appendectomia kapcsán a terminális ileumból csontot távolítottak el. 1999-ben vékonybél passage vizsgálat a terminális ileum rövid szakaszán mérsékelt szűkületet jelzett. Akkor felvetették Crohn-betegség lehetőségét, átmenetileg Salofalk-terápiában részesült, majd ezt elhagyta. 2005-ben 20 kg-os fogyás miatt észleltük a klinikán. A képpalkotó és endoszkópos vizsgálatok (hasi UH, hasi és kismedencei CT, vékonybél passage vizsgálat, gasztroszkópia és kolonoszkópia) negatív eredményűek voltak. Antidepresszáns-kezelést követően a 20 kg-os súlyvesztést visszahízta és lényegében közel két évig panaszmentes volt.

A jelen felvételekor a hasi UH-n a caecum területén vaskosabb falú bélkacsot észleltünk. A hasi CT és kismedencei CT-vizsgálat a Crohn-betegség mellett malignitást is felvetett. A kolonoszkópiás vizsgálat során a vastagbél ép volt. A Bauchin-billentyűn keresztül a terminális ileumba jutva szürkés falú üregbe jutottunk. Ezt követően a sebészekkel konzultálva exploráció történt. A műtét kapcsán a terminális ileum reszekciójára és jobb oldali hemicolectomiára került sor. A műtéti preparátumban a terminális ileumban barackmagot lehetett azonosítani. A rutin szövettani vizsgálat először Crohn-betegséget vélelményezett, azonban az immunhisztokémiai

vizsgálatok ezen betegséget elvetették és IBD-t utánzó exulcerációval és fibrózissal járó gyulladáshoz vezető reakciót írtak le, melyet az idegentest okozott.

Következtetés: A nem típusos anamnesztikus adatok és tünetek alapján a Crohn-betegség kimondásához, valamint differenciáldiagnosztikai szempontból is megfelelő konzultáció szükséges a társszakmákkal és főleg a patológussal.

AUTOIMMUN PANCREATITIS DIAGNOSZTIKÁJA A KLINIKAI GYAKORLATBAN – ESETISMERTETÉS

Szabolcs Annamária,¹ Szepes Attila,¹ Tiszlavicz László,² Pusztai Éva,² Wittmann Tibor,¹ Takács Tamás¹

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

A 19 éves fiatal nőbetegét idiopathiás akut pancreatitis iránydiagnózissal utalták klinikánkra, részletes belgyógyászati kivizsgálást követően, már panaszmentes állapotban. A beteg anamnézisében egy éve felfedezett colitis ulcerosa, vashiányos anaemia szerepelt. Hasi ultrahangvizsgálata során a pancreasfej, -test és -farok egyenletesen kiszélesedett, a Wirsung-vezeték 1-2 mm átmérőjű volt. A panaszok, a képalkotó vizsgálatok eredményei, az ismert colitis ulcerosa felvetették autoimmun pancreatitis lehetőségét. A további vizsgálatok elvégzésére az akut shub lezajlását követően három héttel került sor. Az ERCP-s képen a Wirsung-vezeték kihúzott, gracilis volt, helyenként apró tócsák telődtek. Az endoszonográfiás vizsgálata során a pancreas kiszélesedett, a Wirsung-vezeték 2-3 mm széles, a pancreas parenchymája finoman inhomogén, krónikus pancreatitisre emlékeztető elváltozást mutatott, kalcifikáció nem ábrázolódott. A diagnózis tisztázása céljából vastagtű-biopsziára került sor. A szövettani minta feldolgozása alátámasztotta az autoimmun pancreatitis diagnózisát. A betegnél 1 mg/kg dózisu prednizolon-kezelést vezetünk be, melynek fokozatos leépítését követően a kontrollvizsgálatok során az ultrahangos kép javulást mutatott, a pancreas szélessége csökkent. Betegünk jelenleg 5 mg prednizolont szed, emellett tünetmentes. Az autoimmun pancreatitis gyakorisága országunkban nem ismert, mivel a betegség gyakran nem kerül felismerésre, mert tévesen idiopathiás vagy krónikus pancreatitisre gondolunk. A típusos ultrahangkép és a diagnosztikus eljárások (szérum, illetve szöveti IgG4 kimutatása) birtokában, a specifikus terápiára (szteroid) adott kedvező válasz mellett ezek a betegek elkerülhetik a felesleges hasi műtéteket.

GYÓGYSZER OKOZTA MÁJKÁROSODÁSOK EGY ESETÜNK TÜKRÉBEN – ESETISMERTETÉS

Szabó Mariann, Varga Márta

Réthy Pál Kórház, III. Belgyógyászat, Gasztroenterológia, Hepatológia, Békéscsaba

Egyre növekszik azoknak a gyógyszereknek a száma, melyek májkárosodást okozhatnak. Az okozott léziót sokszor nehéz elkülöníteni mind klinikailag, mind hisztológiailag, mind biokémiaiilag az autoimmun vagy vírus okozta hepatitistól. A kémiai hepatotoxicitás két fő formáját ismerjük, a direkt hepatotoxikus reakciót, valamint az idioszinkrázián alapuló reakciót. Ez utóbbi esetben immunológiai reakció vagy enzimeltérések útján jön létre a károsodás. Ezen gyógyszerreakciók igen változatos morfológiai elváltozásokhoz vezetnek, egy vegyület többféle reakciót is elindíthat és sokszor vírushepatitisre hasonlít a kép. Számos gyógyszer okozhat idioszinkráziás reakción keresztül májkárosodást, így például metildopa, chlorpromasin, sulfonamid, flutamid. A flutamid androgénreceptor-blokkoló kezelés, melyet prosztatadaganat, alopecia, acné és hirsutismus kezelésében használnak. Az irodalomban számos esetben leírják súlyos flutamid indukálta hepatotoxikus reakciót, az incidenciája 0,18% alatt van. A hepatotoxikus reakció feltehetően idioszinkráziás mechanizmuson keresztül jön létre. Esetünkben 2007 márciusában vizeleti panaszok miatt urológiai szakvizsgálat történt. Felmerült prosztatata térfoglalás gyanúja. A PSA-értéke igen magas (320,96 ng/ml) volt, kismencedei MR-vizsgálat, valamint biopsziavétel során malignus prostata-carcinoma igazolódott. Flutamid- (2×250 mg/nap) és lucrim-kezelést indítottak. Az ekkor végzett laborvizsgálatok során májenzimértékei és szérumbilirubinértéke normális volt. 2007 szeptemberében fokozódó gyengeség, étvágytalanság kapcsán háziorvosa észlelte emelkedett szérumbilirubin-, transzamináz-értékeit.

PSA-értéke eddigre már normalizálódott. 2007 októberében került látóterünkbe a beteg, mélyülő icterus miatt. Hasi UH-vizsgálat során tágult epeút, choledocholithiasis, hepatikus disszemináció vagy egyéb kóros nem volt látható. Mellkasi röntgen vizsgálat során pulmonális disszemináció nem volt igazolható. Laborvizsgálataiban jelentősen emelkedett szérumbilirubin-, szérumtranszamináz-értékek és jelentősen emelkedett obstrukciós májenzimértékek voltak láthatók. ANF, ENA, ANA negatív eredményt mutatott, a hepatitisvírusszerológia negatív volt. A flutamid-kezelését leállítottuk, parenterális L-aspartin- és L-ornithin-kezelést indítottunk, mely mellett általános állapota javult, májenzimértékei jelentős regressziót mutattak. MRCP-vizsgálat során kóros nem volt igazolható. 2007 decemberében flutamid- (2×250 mg/nap) kezelését ismét elindították. A 2008. januárjában végzett laborvizsgálatok során ismételen jelentősen emelkedett májenzimértékek (SGOT, SGPT, GGT, ALP, Sebi) voltak láthatók. Osztályunkon ismételen parenterális L-aspartin- és L-ornithin-kezelést indítottunk. Az extrém magas cholestaticus enzimek miatt epeúti obstrukció, Vater-papilla-betegség kizárására ERCP-vizsgálatot végeztünk, mely epeúti obstrukciót kizárt. Obszervációnk során az alkalmazott kezelés mellett májenzimértékei csökkenő tendenciát mutattak, közérzete javult. Az elvégzett vizsgálatok, a klinikum, valamint a kórlefolyás alapján kimondható, hogy a beteg laboratóriumi eltérései a flutamid-kezelés következtében kialakult hepatopathiának tudhatók be. A flutamid-kezelés okozta hepatopathia elsősorban dóziszfüggő, gyakrabban fordul elő 375 mg és 750 mg napi dózis mellett. Gyakrabban fordul elő nőbetegen, mint prostata-neoplasia vagy BPH kezelése esetén. Habár idioszinkráziás mechanizmus valószínűsíthető, mégis a haszon és kockázat gondos mérlegelését követően ajánlott az alkalmazása. Tekintettel arra, hogy a klinikum gyakran megtéveszthet, ki kell hangsúlyozni annak a jelentőségét, hogy icterus, valamint kóros májenzimértékek esetén a beteget gondosan ki kell kérdezni a gyógyszer- és vegyszerexpoziáció lehetőségéről.

CARCINOID-SZINDRÓMA: A KREATÍV DIAGNÓZIS DISZKRÉT BÁJA

B. Tóth Linda, Gavallér Henriette, Ágoston Gergely, Kahán Zsuzsa, Högye Márta, Forster Tamás, Varga Albert

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

A carcinoid daganatok az APUD rendszer vagy diffúz neuroendokrin szisztéma enterokromaffin sejtjeiből származó biogén aminokat, vazóaktív anyagokat és polipeptid hormonokat termelő epiteliális daganatok. A betegség incidenciája 1/100000. Az összes ismert carcinoid daganat 5%-a okoz carcinoid-szindrómára jellemző tüneteket. A diagnózis felállításában a klinikai tünetekre (flush, hasmenés, bronchospasmus), képalkotó eljárásokra és a daganat által kiválasztott hormonok metabolitjainak kimutatására támaszkodhatunk. Növekedésük lassú és csak a nagy, illetve az áttétet adó daganatok okoznak tüneteket. Amennyiben nincs áttét, a carcinoid elsődleges kezelési módja sebészi eltávolítás, míg metasztatizáló esetekben farmako-, illetve kemoterápia jöhet szóba. Előadásunkban egy 57 éves férfi esetét mutatjuk be, akinek carcinoid daganata primeren a májban volt, amely rendkívül ritka kiindulási forma. Az első tünetei a bőrön és a kardiovaszkuláris rendszerben jelentkeztek. Az eset kapcsán szeretnénk felhívni a figyelmet a diagnosztikai lehetőségeink sokszínűségére, valamint ezek komplex együttes alkalmazására.

MEGBÍZHATÓ, TARTÓS ACE-GÁTLÁS: A SPIRAPRIL-TERÁPIA GYAKORLATI SZEMPONTJAI

Légrády Péter

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer az egyik legfontosabb patogenetikai tényező a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában. Hypertóniában blokkolása jó lehetőséget nyújt a vérnyomáscsökkentéshez. Az ACE-gátlók a vérnyomáscsökkentésen túlmenően a kardiovaszkuláris kockázatot is képesek mérsékelni. A spirapril egy nem-szulfhidril csoportos, karboxilált, modern első vonalbeli ACE-gátló. A spirapril prodrug, aktív formulája a spiraprilát. A spirapril kettős kiválasztású, 50–60%-ban a májon keresztül, 40–50%-ban a vizelettel ürül ki a szervezetből. Ezért a vesefunkció beszűkülése esetén sem kell a spirapril akkumulációjával számolni,

ebből következőleg nincs szükség a dózis módosítására ilyen esetekben sem. A spirapril szűk terápiás tartománya miatt a legtöbb esetben a terápiás adag dózisztitrálás nélkül 6 mg/nap. A T/P hányados 84%, ezért elegendő a napi egyszeri adagolás, még beszűkült vesefunkció esetén is. A spiraprilal végzett vizsgálatokban kis gyakorisággal fordul elő köhögés. A spirapril szívelégtelenségben is hatékony, jól tolerálható, meghosszabbítja a túlélési időt, csökkenti a bal kamrai izomtömeget és csökkenti nemcsak a kardiovaszkuláris, hanem az összhalálozást is.

A KRÓNIKUSAN ELZÁRÓDOTT VESEARTÉRIA OPERATÍV VAGY INTERVENCIONÁLIS KEZELÉSÉNEK HATÁSA A VÉRNYOMÁSRA ÉS A VESEFUNKCIÓRA RENOVASZKULÁRIS HYPERTONIÁS BETEGEKBEN

Ondrik Zoltán,¹ Ábrahám György,¹ Nagy Endre,² Sonkodi Sándor¹

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

A krónikus veseartéria-obstrukció többnyire nehezen kezelhető hypertoniát okoz és a vesefunkció beszűkülésével járhat. Érdemesnek tartottuk megvizsgálni, hogy az arteria renalis obstrukció oldása befolyásolja-e a hypertonia lehetőségét és a vesefunkciót.

A jelen összefoglaló 8 olyan hypertoniás (5 férfi, 3 nő, 31–64 év közötti életkor) beteg vizsgálati eredményét mutatja be, akiknél az egyik oldali arteria renalis krónikus elzáródása volt igazolható. A 8 atheroscleroticus – thromboticus elzáródott artériájú, jelentősen zsugorodott vese (<9 cm) esetében sebészi eltávolítás történt. Valamennyi betegnek jelentős hypertoniája volt a beavatkozások előtt (átlag RR: 202/118 Hgmm). Az elzáródott artériájú, nem szekretáló vesék renintermelése lényegesen nagyobb volt, mint az ellenoldali veséé.

A nephrectomia után a betegek vérnyomása jelentősen csökkent (átlag RR: 147/93 Hgmm), és az endogén clearance-szel mért vesefunkció javult (átlagérték 36,57 ml/min-ről 53,0 ml/min-re), továbbá a perifériás reninaktivitás normálissá vált, vagy a normálishoz közeli értékre csökkent (átlagérték 6,05 ng/ml/h-ről 1,05 mg/ml/h-ra, $p < 0,001$).

Ezekből az eredményekből úgy tűnik, hogy a műtéti beavatkozás egy, a vesefunkciót szupprimáló tényező hatását csökkentette vagy szüntette meg, és ez összefüggeni látszik a renin-angiotenzin rendszerrel.

A SPONTÁN BAROREFLEX-SZENZITIVITÁS SPEKTRÁLIS ÉS SZEKVENCIAÁLIS ELEMZÉSE CUKORBETEG ÉS NEM CUKORBETEG KEZELT HYPERTONIÁSOKBAN

Légrády Péter, Bajcsi Dóra, Farkas Réka, Fejes Imola, Frank Enikő, Farkas Katalin, Fehértemplomi Katalin, Erdei Éva, Majlath Zsófia, Ábrahám György

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

A spontán baroreflex-szenzitivitás (BRS) szekvenciális (idő-tartomány), ill. spektrális (frekvencia-tartomány) elemzését végeztük el cukorbeteg és nem cukorbeteg hypertoniásokban. Az adatokat átlag \pm SE formában adtuk meg.

Korban illesztett 14 nem cukorbeteg (HT), 12 fő 2-es típusú cukorbeteg (DMHT) kezelt hypertoniást és 10 normotenzív anyagcsere-egészséges személyt (K) vontunk be. A folyamatos vérnyomás- és EKG-görbét a Finometer eszközzel rögzítettük. Az adatokat a Nevrokard szoftver segítségével elemeztük. A jelen feldolgozásnál a szisztolés vérnyomást vettük figyelembe. Fekvő testhelyzetben és aktív orthostasis idején szekvenciális analízissel a felfelé (up) és lefelé (down) irányuló BRS-t, spektrális módszerrel az alacsony (LF) és magas (HF) frekvenciatartományban az alfa-indexet (a-LF és a-HF) számítottuk ki. Mindkét testhelyzetben meghatároztuk továbbá a szimpatovagális egyensúlyt jellemző LF/HF hányadost is. A kardiális autonóm neuropathiát (CAN) az öt standard reflexeszt segítségével számolt, 0–10 közötti score megadásával jellemeztük.

Minden betegcsoport CAN-pozitív volt, a score a DMHT csoportban volt a legmagasabb (CAN: K: $0,8 \pm 0,29$, HT: $3,93 \pm 0,53$, DMHT: $4,25 \pm 0,66$). Mind az upBRS, mind a downBRS mindkét betegcsoportban nyugalomban és felállást követően egyaránt alacsonyabb volt a kontrollhoz képest. Ugyanez volt megfigyelhető az a-LF és az a-HF, továbbá az LF/HF esetében is. Felállást követően az upBRS, a downBRS minden csoportban csökkentek, az a-LF és az a-HF a K és DMHT csoportban csökkentek, a HT csoportban emelkedtek. Felállást követően az LF/HF mindhárom csoportban emelkedett.

Mind a szekvenciális, mind a spektrális analízissel kapott eredmények jól jellemzik a klinikai állapottól várható kardiovaszkuláris kockázatot, hiszen a cukorbetegséggel társuló hypertóniában mutatkozott legkifejezettebbnek a gyors adaptáció károsodása.

MÉRLEGEN A VALÓSÁG. SZAKRENDELÉSEINKEN ELŐSZÖR ÉSZLELT 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEK LIPIDÉRTÉKEI ÉS ANTILIPAEMIÁS KEZELÉSE

Borda Ferenc

Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza – Rendelőintézet, II. Belgyógyászati és Diabetológiai Szakrendelés, Kecskemét

A diabetesben megfigyelhető fokozott kardiovaszkuláris kockázat fontos összetevője a dyslipidaemia. 2-es típusú cukorbetegségben igen gyakran megjelenhet, amelyre a szérum trigliceridértékének emelkedése, a HDL-koleszterin-szint csökkenése és a kicsi, sűrű LDL-molekulák felszaporodása jellemző. A szerző áttekintette a belgyógyászati és a diabetológiai szakrendelésein fél év alatt először jelentkező, legalább 6 hónapja ismert 2-es típusú cukorbetegség lipidparamétereit, illetve antilipaemiás kezelését. 2007. január 1. és június 30. között 61 nagy, míg 22 igen nagy kockázatú csoportba tartozó beteg (35 férfi, 48 nő) vizsgálata történt meg (életkor: $57,6 \pm 10,2$ év, diabetes tartama: $8,6 \pm 4,3$ év, éhomi vércukor: $12,2 \pm 3,7$ mmol/l, HbA_{1c}: $8,3 \pm 2,3\%$, BMI: $28,4 \pm 7,9$ kg/m², koleszterin: $5,72 \pm 1,10$ mmol/l, HDL-koleszterin: $1,09 \pm 0,39$ mmol/l, LDL-koleszterin $3,52 \pm 0,97$ mmol/l, triglicerid: $3,45 \pm 1,18$ mmol/l). Diabetesben a dyslipidaemia kezelési stratégiáját a nemzetközi és hazai útmutatók egyértelműen kijelölik. A jelen felmérés alapján a vizsgált 83 2-es típusú cukorbetegből 63 (76%) nem érte el a lipidcélértékeket. Közülük 36 (57%) beteg egyáltalán nem kapott gyógyszeres lipidcsökkentő kezelést, 27 (43%) beteg pedig nem megfelelő terápiában részesült, pedig hatékony és biztonságos lipidcsökkentő készítmények állnak rendelkezésünkre. A szerző hangsúlyozza a globális kardiometabolikus kockázat becslésének jelentőségét, valamint az első és ismételt kardiovaszkuláris események megelőzése érdekében – 2-es típusú diabetesben is – a kockázati tényezők (pl. dyslipidaemia) együttes, érélyes, célérték-orientált kezelésének fontosságát.

A KIS- ÉS NAGYEREK VIZSGÁLATA CUKORBETEG ÉS NEM CUKORBETEG KEZELT HYPERTONIÁSOKBAN FINOMETER ÉS CARDIOVISION KÉSZÜLÉKEKKEL

Bajcsi Dóra, Légrády Péter, Farkas Réka, Fejes Imola, Frank Enikő, Farkas Katalin, Fehértemplomi Katalin, Erdei Éva, Majlath Zsófia, Ábrahám György

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

Cukorbeteg és nem cukorbeteg hypertóniásokban vizsgáltuk a kis- és nagyereket jellemező különböző non-invazív paramétereket. Az adatokat átlag \pm SE formában adtuk meg.

Tizenhat nem cukorbeteg (HT), 12 fő 2-es típusú cukorbeteg (DMHT) kezelt hypertóniás és 10 normotenzív anyagcsere-egészséges személy (K) adatait elemeztük. A Finometer készülékkel a teljes perifériás ellenállást (TPR), a diasztolés nyomáson az aorta ascendens impedanciáját (Zao) és a teljes artériás compliance-t (Cwk) határoztuk meg nyugalomban és felállást követően. Továbbá nyugalomban a Cardiovision készülékkel meghatároztuk az artériás merevségi indexet (ASI) is. A kardiális autonóm neuropathiát (CAN) az öt standard reflex-

teszt segítségével számolt, 0–10 közötti score megadásával jellemeztük. A két HT csoport a kezelt vérnyomásértékek tekintetében nem különbözött statisztikailag a K csoporttól. A kontrollhoz képest mindkét HT csoport CAN-pozitív volt (CAN: K: $0,8 \pm 0,29$, HT: $3,94 \pm 0,47$, DMHT: $4,25 \pm 0,66$). Mind a TPR, mind a Zao felállást követően mindhárom csoportban növekedett, a DM csoportban a TPR a legkisebb, a Zao pedig a legnagyobb mértékben. A TPR mind nyugalomban, mind pedig felállást követően a HT csoportban volt a legmagasabb, a K csoportban a legalacsonyabb. A Zao mind nyugalomban, mind pedig felállást követően szintén a HT csoportban volt emelkedettebb. Hasonlóan az ASI is a HT csoportban volt a legmagasabb. A Cwk felállást követően mindhárom csoportban csökkent, és mind nyugalomban, mind pedig felállást követően a legalacsonyabb a HT, a legmagasabb a K csoportban volt. A cukorbetegséggel társuló hypertóniában kifejezettebb az érfalmerevség, mint csak hypertonia esetén. Eredményeink azt mutatják, hogy a Finometer készülékkel számszerűen jól jellemezhető a perifériás érstatus, és szembetűnően megmutatkoznak a diabeteses hypertonia és a primer hypertonia eltérő mechanizmusából adódó különbözőségeik is.

LIPIDCÉLÉRTÉKEK VIZSGÁLATA IGAZOLT KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGBEN SZENVEDŐ, NAGY RIZIKÓJÚ BETEGEINK KÖRÉBEN

Dani Győző, Márk László, Nagy Erzsébet, Erdei Ferenc, Katona András

Békés Megyei Képviselettestület Pándy Kálmán Kórháza, II. Belgyógyászat, Kardiológia, Gyula

Bevezetés: A kardiovaszkuláris halálozás csökkentésében nagy szerepe van az ajánlások következetes alkalmazásának. Bár a szekunder prevenciós gyógyszerek és közülük a lipidcsökkentők alkalmazása is egyre inkább gyakorlattá válik, a koleszterinszint célértékének elérésére még kevésbé figyelünk.

Célok: Igazolt kardiovaszkuláris betegség miatt gondozott nagy, illetve igen nagy rizikójú csoportba (igazolt kardiovaszkuláris megbetegedés mellett diabetes mellitus, dohányzás vagy metabolikus szindróma megléte) betegek körében megvizsgálni a lipidcélértéket elérők arányát.

Módszerek: 201 (119 férfi, 82 nő, $64,5 \pm 7,3$ év) kardiológiai szakrendelésünkön gondozott, kardiovaszkuláris betegségben szenvedő (igazolt coronariabetegség, perifériás érbetegség vagy agyi érbetegség), kontrollvizsgálaton megjelent, a vizsgálatba válogatás nélkül bevont betegünk adatait elemeztük. A III. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia ajánlásai alapján soroltuk betegeinket a nagy (LDL-koleszterin célértéke $2,5$ mmol/l), illetve igen nagy (LDL-koleszterin célértéke $1,8$ mmol/l) kockázati csoportba. Elemeztük vérzsírszintjeiket és szedett lipidcsökkentő gyógyszereiket.

Eredmények: 86 beteg (42 nő, 44 férfi, $65,9 \pm 6,7$ év) került a nagy, 115 beteg (40 nő, 75 férfi, $63,6 \pm 7,6$ év) az igen nagy rizikójú csoportba. Az LDL-koleszterin szintje a nagy rizikójú csoportban $3,04 \pm 0,80$ mmol/l, az össz-koleszterin $5,00 \pm 0,89$ mmol/l, a HDL-koleszterin $1,26 \pm 0,20$ mmol/l, a triglicerid $1,61 \pm 0,73$ mmol/l volt. A célértéket a betegek 37,2%-a érte el. Az igen nagy rizikójú csoportban a lipidértékek a következőképpen alakultak: LDL-koleszterin: $2,71 \pm 0,71$ mmol/l, össz-koleszterin: $4,69 \pm 0,85$ mmol/l, HDL-koleszterin: $1,19 \pm 0,22$ mmol/l, triglicerid: $1,86 \pm 0,76$ mmol/l. A célértéket elérők aránya 18,3% volt. A betegek 96%-a részesült sztatin- (HMG-CoA-reduktáz-gátló) kezelésben, az igen nagy rizikócsoportban a betegek 21%-ában alkalmaztunk kombinációs terápiát ezetimibbel, illetve mikronizált fenofibráttal.

Következtetések: A lipidcélértéket elérő betegek aránya – főleg az igen nagy rizikójú betegcsoportban – alacsony. A kombinációs terápia módot adhat ezen betegek lipidszintjének további csökkentésére, a célértékek elérésére.

ACROMEGALIA, PAJZSMIRIGY TOXIKUS ADENOMA ÉS PRIMER ALDOSTERONISMUS EGYEDI TÁRSULÁSA

Tóth János,¹ Szűcs Nikolette,² Rácz Károly,² Szelei Béla,³ Tekle Wolde Eliza,⁴ Oláh Erika,¹ Gurzó Mihály¹

Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, II. Belgyógyászati Osztály, Kecskemét,¹ Semmelweis Orvostudományi Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest,² Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Radiológiai Osztály,³ Nukleáris Medicina Osztály,⁴ Kecskemét

A jelenleg 48 éves nőbetegünk előzményében említést érdemel 1995 óta ismert hypertóniája, valamint a 2004 januárjában sorra került nőgyógyászati műtete bal oldali ovárium térfoglaló folyamat miatt, mely szövettanilag atípusosan proliferáló papilláris serosus tumornak bizonyult. 2004 tavaszától polyarthralgia, izzadákonyság, remegés, palpitiatio jelentkezett. A laboratóriumi vizsgálatok hyperthyreosist igazoltak, ennek hátterében pajzsmirigy-szcintigráfia toxikus adenomát igazolt a bal lebenyben, tiroosztatikus kezelés indult. Hyperprolactinaemiája, fejfájása, látótérkiesés miatt MR-vizsgálatra került sor, mely 2, 5×2, 5×4 cm-es hypophys-macroadenomát mutatott ki. A típusos panaszok alapján acromegalia alapos gyanúja merült fel, melyet a szérum GH- és IGF-1-szintje, valamint cukorterheléssel a szuppresszibilitás hiánya egyértelműen alátámasztott. 2004 decemberében paraseptalis, transspheoidalis feltárásból sor került a hypophysistumor eltávolítására. Szövettani vizsgálata egyezően a klinikai képpel GH- és prolaktintermelő adenomára utalt. A műtétet követően mellékvesekéreg- és antidiuretikus hormonpótlásra szorul. GH-szintje számottevően csökkent, de továbbra sem volt szuppresszálható, ezért dopaminagonista-kezelés indult. Hypertóniája és hypokalaemiája hátterében hyperaldosteronismus vetődött fel, ami a bazális és stimulálást követő plazma aldosteronkoncentráció és plazmarenin-aktivitás értékei alapján megerősítést nyert, CT a jobb mellékvesében 1 cm-es hipodenzitást mutatott ki. A glukokortikoidokkal szupprimálható hyperaldosteronismus long PCR-technikával kizárható volt. A mellékvese vénás vér hormonanalízise bilaterális hyperplasiát igazolt. Az eredmény birtokában aldosteronantagonista-kezelést vezettünk be. A 2005 júniusában sorra került kontroll sella-MR reziduális tumorra utalt. A perzisztáló acromegaliás tünetek, a továbbra is magas GH- és IGF-1-szintek miatt 50 Gy összdózisban irradiációra került sor, majd a dopaminagonista-kezelés mellé oktreotidterápiát állítottunk be. Azóta is rendszeres endokrinológiai kontroll alatt áll. Az endokrinológiai kórképek egyedi kombinációja, az eset komplexitása lehetőséget nyújt differenciáldiagnosztikai kérdések felvetésére, az acromegaliával összefüggő speciális kérdések (kapcsolata tumorokkal, pajzsmirigybetegségekkel, a renin-angiotenzin-aldosteron rendszerrel) rövid taglására.

A RENÁLIS ANAEMIA KEZELÉSE ÚJABB ERITROPOIETIN (EPO)-KÉSZÍTMÉNYEKSEL

Tichy Béla

Városi Kórház – Fresenius MC Dialízis Központ, Kiskunfélegyháza

A krónikus veseelégtelenség leggyakoribb szövődménye az anaemia. Az anaemia prevalenciája és a krónikus veseelégtelenség súlyossága között szoros összefüggés van, de már a kezdeti szakaszban is jelen lehet, sőt néha a tünetek nélküli anaemia kivizsgálása során derülhet ki a vese érintettsége. Maga az anaemia szinte az összes szervünk működését hátrányosan befolyásolja. A fiziológiás érték megközelítésével a társuló súlyos szívelégtelenség javítható, a veseműködés javulása is előfordulhat. Általánosságban megállapítható, hogy az életminőség javulása egyértelmű. Ezért az anaemia szövődménymentes kezelése – netán megelőzése – a beteg hasznára válik. A krónikus veseelégtelenséghez társuló anaemia okai:

1. csökkent EPO-termelés,
2. csökkent válasz az endogén EPO-termelésre,
3. urémiás toxinok,
4. vvt-élettartam csökkenése,
5. vashiány, folsav, B₁₂-vitamin, egyéb elemek hiánya,
6. fertőzés, gyulladás,
7. vérvesztés.

Az 1980-as években a krónikus veseelégtelenséghez társult anaemia kezelésére a vérátömlesztés és az androgének álltak rendelkezésre. Ezek kockázatot jelentettek a beteg számára, az előbbi a vérrel átvihető betegségek, utóbbi az alig érzékelhető fő hatás és a nem kívánt mellékhatások miatt.

1990-es évektől váltak elérhetővé az EPO-készítmények. E szerek az EPO-receptorokhoz kötődve stimulálják a vörösvértestté alakulás folyamatát és ezzel nemcsak látványosan javítják, hanem gyakorlatilag meg is szüntethetik a vérszegénységet. Az endogén EPO egy központi polipeptidmagból áll, melyhez szénhidrátláncok kapcsolódnak. Az alfa- és béta-EPO-t, valamint az alfa-darbepoetint kínai hörcsög ovárium-sejtvonalon állítják elő. A delta-eritropoetin emberi ráksejtvonal és géntechnológia alkalmazásával készül. A különböző készítmények hatástartama és adagolásmódja egymástól eltér. A rendelkezésre álló EPO-készítmények (alfa-epoetin = Eprex, béta-epoetin = Recormon, alfa-darbepoetin = Aranesp, delta-epoetin = Dynepo, béta-epoetinmetoxi-polietilénlikol = Mircera) hatásmechanismusáról, a használatuk során nyert kedvező tapasztalatokról számolunk be.

AUTOIMMUNBETEGSÉGEK MEGJELENÉSE RAYNAUD-SZINDRÓMÁS BETEGEK KÖZÖTT

Nagy György, Nyirati Gábor

Városi Kórház, II. Belgyógyászat, Angiológiai Osztály, Baja

Öt év során 115 Raynaud-szindróma miatt kezelt beteg adatait elemeztük. 27 betegnél volt azonosítható primer autoimmun megbetegedés, közülük 18 esetben vizsgálataink derítették fel az alapfolyamatot. Megállapítható, hogy ebben a csoportban észlelhetők a legsúlyosabb eltérések, itt romlott a legnagyobb mértékben az életminőség, legmagasabb a gondozási megjelenés/hospitalizációs arány, ill. a kombinációs kezelés szükségességének aránya.

ACARBOSE A POSZTPRANDIÁLIS VÉRCUKOR-EMELKEDÉS MÉRSÉKLÉSÉVEL CSÖKKENTI AZ ÉTKEZÉST KÖVETŐ SÚLYOS HYPOTENSIÓT

Bótyk Balázs, Spröber Zita, Harangozó Andrea, Péter József, Gyimesi András

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

A posztprandiális hypotonia kritériuma, hogy az étkezés utáni szisztolés vérnyomáscsökkenés meghaladja a 20 Hgmm-t. Prevalenciája diabetesben egyes irodalmi források szerint 30–40% is lehet. Patomechanizmusa nem ismert, kialakulásában szerepet játszhat csökkent sympathicotonia, a splanchnicus vér-pool expanziója, esetleg vazodilatátor neuropeptidek hatása is. A szerzők egy idős, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegük súlyos orthostaticus hypotonia miatti vizsgálatait és a kezelési próbálkozásokat ismertetik. 25 éve ismert hypertoniás, 14 éve cukorbeteg. Előzményben elsősíri myocardialis infarctus, bal lábön arteria femoralis oclusio miatti műtét, valamint lacunaris infarctus is szerepelt. Testhelyzet-változást követő, ájulásszerű eszméletvesztések miatt klinikai centrumban részletes kardiológiai, neurológiai, otoneurológiai kivizsgálása a súlyos orthostaticus hypotonia hátterében atherosclerosis és diabeteses autonóm neuropathiát valószínűsített. Gliclazid-, metformin-, metoprolol-, simvastatin-, ASA-, nootropicum- és benfotiamin-kezelés ellenére gyakori rosszulletek miatt további kivizsgálása történt. Ts: 62 kg, BMI: 24,8 kg/m², RR fekvő 180/90 Hgmm, felálláskor 100–110/60 Hgmm. HbA_{1c}: 6,9%. Hormonális diszfunkció nem igazolódott, az ismételt 24 órás vérnyomás-monitorozás és gyakori vércukorvizsgálatok az étkezés és a vérnyomásésés közötti összefüggés lehetőségét is felvetették. Az autonóm neuropathia kombinált, oki gyógyszeres kezelése, a vérnyomásésés mérséklését célzó fludrokortizon kiegészítő adása, a béta-blokkoló kezelés módosítása sem hozott klinikai javulást. A megfelelő globális glikémiás státus ellenére a kóros posztprandiális emelkedés csökkentésére bevezetett acarbose ugyanakkor mérsékelte a vércukor-emelkedés mellett a vérnyomásésés mértékét is (RR: fekvő 140/70 Hgmm, felállás után 120/70 Hgmm), amit az ambuláns vérnyomás-monitorozás is megerősített. Az acarbose előnyös hatásának lehetséges útjai a posztprandiális

randiális vércukor-emelkedés csökkentése, az étkezést követő insulinaemia mérséklése és a gasztrointesztinális peptidválasztás csökkenése lehetnek. A szerzők az eset kapcsán felhívják a figyelmet, hogy diabetesben gyakori orthostaticus hypotonia befolyásolása során gyakrabban lehet gondolni a posztprandiális hyperglykaemia csökkentésében rejlő lehetőségekre.

BELGYÓGYÁSZATI OSZTÁLYON FELISMERT RITKA SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN KÓRKÉP DIAGNOSZTIKAI LEHETŐSÉGEI

Taybani Zoltán,¹ Bótyik Balázs,¹ Tárnok Enikő,¹ Farkas Éva,² Bodor Anita,³ Gyimesi András¹

Réthy Pál Kórház, II. Belgyógyászati Osztály,¹ Radiológia Osztály,² Patológiai Osztály,³ Békéscsaba

Háttér: A polymyositis (PM) és a dermatomyositis (DM) az idiopathiás inflammatorikus myopathiák közé tartozó szisztémás autoimmun betegség, amelyekre a proximális végtagizmok krónikus gyulladása, progresszív szimmetrikus izomgyengeség jellemző. Korábban a vázizomzat a muszkuloszkeletális rendszer többi részéhez képest radiológiai szempontból kevesebb figyelmet kapott, mivel hagyományos módszerekkel az izmok nehezen jeleníthetők meg. Bár a PM/DM diagnosztikus kritériumai között nem szerepel, a legújabb eredmények szerint az MR-vizsgálat előnyösen alkalmazható a vázizombetegségek felismerésében, kiterjedésük és a súlyosságuk megítélésében/követésükben.

Esetismertetés: A 65 éves nőbeteg 2-3 hete progrediáló proximális izomgyengeség, és izomfájdalom miatt került felvételre belgyógyászati osztályra. Kórelőzményében hypertonia és depresszió szerepelt. Fizikális vizsgálata során az arc és szemhéjak lilás elszíneződése, periorbitális oedema, a kéz ízületeinek dorzális oldalán, és a patella felett lilásvörös maculák tűntek fel. Laborvizsgálata kifejezetten emelkedett CK-, LDH- és májfunkciós értékeket mutatott. Klinikuma dermatomyositisre utalt, háttérben álló esetleges térfoglalást a vizsgálatok nem bizonyítottak. Immunológiai és vírusserológiai vizsgálatok, EMG, izombiopszia mellett az érintett izomcsoportok ultrahang- és MR-vizsgálatát is elvégeztük. Az MR igazolta a vázizmok érintettségét, az aktív gyulladásra utaló oedemaképződést, valamint pontosan lokalizálta az érintett izomcsoportokat. A beteg panaszai per os szteroidkezelés mellett regrediáltak, immunológiai gondozásba került.

Következtetések: A dermatomyositis ritka, de belgyógyászati osztályon is előforduló betegség, melynek hátterében gyakran áll malignus térfoglaló folyamat, esetleg infekció, de az esetek jelentős része idiopathiás. Az MR-vizsgálat a korábban alkalmazott módszerekkel (EMG, biopszia) szemben nem invazív módon nyújthat segítséget a kórfolyamat felismerésében, lokalizálásában, a parenchyma-érintettség és a progresszió megítélésében, valamint a biopszia tervezésében is.

INTÉZETI KARDIOVASZKULÁRIS REHABILITÁCIÓ EGYÉVES TAPASZTALATAI A KISKUNFÉLEGYHÁZI VÁROSI KÓRHÁZBAN

Szemerédi László, Szabó Edina, Nyúzó Bálint, Fekete Róbert

Városi Kórház, Rehabilitációs Osztály, Kiskunfélegyháza

Az előadás célja: a címzett állami beruházásból felépült, 2006-ban megnyílt korszerű 40 ágyas rehabilitációs osztály egyéves kardiovaszkuláris (KVR) beteganyagának bemutatása.

Módszer, eredmények: a kardiovaszkuláris (KV) rehabilitáció szinte valamennyi intézeti feltétele adott, így a kardiológiai, rehabilitációs szakemberek, diagnosztikai és terápiás eszközrendszer, a hideg-meleg vizes korszerű uszodai lehetőségek.

A betegek száma: 410 fő (nő: 233/57%, férfi 177/47%), átlagkor nőknél $70 \pm 12,1$, férfiaknál $64,5 \pm 12,4$ év, átlagos ápolási idő $11,2 \pm 7,6$ nap. A részleg beteganyaga 316 (77%) KV (DCM, szívűtét utáni állapot, ritmuszavar, hypertonia, nem kardiális érrendszeri betegségek) és 94 (23%) egyéb belgyógyászati esetből tevődött össze. A kezelési idő alatti szövődményt 52 (12,7%) esetben tapasztaltunk: kardiovaszkuláris 15 (3,7%), respiratorikus 11 (2,7%), infekció 8 (2%), gasztrointesztinális és egyéb 4-4 (1%) 29 (9,8%). Az egyéves halálozás 3,4% volt.

A rehabilitációban részt vevők körében ≥ 2 társbetegség 359/83%-ban fordult elő, így a beteganyagra a multimorbiditás a jellemző.

Következtetésként a KVR-s részlegnél is megállapítható, hogy a 20 éve működő ambuláns forma alapjaira épített intézeti rehabilitáció megteremtése jól illeszkedik a nagyszámú ambuláns beteganyaghoz, a lakossági igényhez és a nemzeti egészségügyi reformprogramhoz.

INTÉZETI MOZGÁSSZERVI REHABILITÁCIÓ EGYÉVES TAPASZTALATAI A KISKUNFÉLEGYHÁZI VÁROSI KÓRHÁZBAN

Fekete Róbert, Nyúzó Bálint

Városi Kórház, Rehabilitációs Osztály, Kiskunfélegyháza

Az előadás célja: a címzett állami beruházásból felépült, 2006-ban megnyílt korszerű 40 ágyas rehabilitációs osztály egyéves mozgásszervi beteganyagának bemutatása.

Módszer, eredmények: a mozgásszervi rehabilitáció szinte valamennyi intézeti lehetősége adott, beleértve a hideg-melegvizés korszerű uszodai lehetőségeket is.

A betegek száma: 396 (nő: 261/66%), kor $62,3 \pm 11,9$ év, átlagos ápolási idő 16 nap, 29 (9,8%) beteg egy év alatt 2 alkalommal állt kezelés alatt. Reumatológiai és ortopédiai betegszám 328 (82,8%), poszttraumás 35 (9,7%), neurológiai, stroke-on átesettek száma 33 (8,3%) volt. Ebből kitűnik, hogy a lakossági érintettséget jól reprezentálja a nagyszámú krónikus degeneratív mozgásszervi megbetegedések kezelési igénye. Ez utóbbi betegcsoportban 139 (42,6%) esetben a lumbális discopathia indokolta az ellátást, melyből igen csak feltűnő a postlaminectomiás esetek dominanciája: 71 (51%). Ízületi protézis beültetése után 40-en kerültek rehabilitációra. Betegeink körében 359 (90,6%) esetben legalább egy társbetegség fordult elő, melyből 263 (66,4%) kardiovaszkuláris érintettséget jelentett és nagy figyelmet igényelt a kezelési program során. Vizsgáltuk a rehabilitáció ideje alatt a betegek funkcionális állapotát: a Barthel-indexet $97 \pm 5,1$, a FIM (Functional Independence Measure)-et $122,6 \pm 5,8$, valamint a javulás mértékét a Δ VAS (Visual Analogue Scale)-t, amely $3,52 \pm 1,3$ volt.

Következtetésként megállapíthatjuk, hogy az intézeti mozgásszervi rehabilitáció megteremtése egy alapszintű ellátásra hivatott kis kórházban is indokoltnak bizonyult. Jól illeszkedik a nagyszámú ambuláns beteganyaghoz, a lakossági igényhez és a nemzeti egészségügyi reformprogramhoz.

NÉVMUTATÓ

Ábrahám György	341, 342	Nagy Edit	333
Ágoston Gergely	333, 334, 340	Nagy Endre	341
B. Tóth Linda	333, 334, 340	Nagy Erzsébet	343
Bajcsi Dóra	341, 342	Nagy Ferenc	335, 338
Bodor Anita	346	Nagy György	345
Borda Ferenc	342	Nagy István	335
Bordás Levente	336, 336	Nagy László	335
Bótyik Balázs	345 , 346	Nagy Viktória	333
Csanády Miklós	333	Novák János	336
Császár Ildikó	333	Nyirati Gábor	345
Csefkó Klára	337	Nyúzó Bálint	334, 346, 347
Dani Győző	343	Oláh Erika	344
Erdei Éva	341, 342	Ondrik Zoltán	341
Erdei Ferenc	343	Oroszi Miklós	335
Farkas Éva	346	Ottlakán Aurél	336
Farkas Katalin	341, 342	Pálinkás Attila	333
Farkas Klaudia	338	Péter József	345
Farkas Réka	341, 342	Pink Tímea	337
Fazekas Ilona	336	Pusztai Éva	339
Fehértemplomi Katalin	341, 342	Rác Beatrice	336
Fejes Imola	341, 342	Rác Károly	344
Fekete Róbert	346, 347	Sebestyén Laura	335
Forster Tamás	333, 334, 335, 340	Sepp Róbert	333
Frank Enikő	341, 342	Sonkodi Sándor	341
Fürge Péter	335	Spröber Zita	345
Gál Imre	336	Szabó Edina	334 , 346
Gavallér Henriette	340	Szabó Mariann	337, 339
Gurzó Mihály	344	Szabolcs Annamária	339
Gurzó Zoltán	336	Szalai László	336
Gyimesi András	345, 346	Szelei Béla	344
Halmi László	333, 334	Szemerédi László	346
Harangozó Andrea	345	Szepes Attila	335, 339
Havasi Kálmán	333, 334	Szepes Zoltán	335
Hógye Márta	340	Szlovák György	335
Höhn József	338	Szűcs Nikolette	344
Ilyés Sándor	336	Takács Tamás	339
Iványi Béla	333	Tárnok Enikő	346
Kahán Zsuzsa	340	Taybani Zoltán	346
Kálló Zsuzsanna	335	Tekle Wolde Eliza	344
Katona András	343	Tichy Béla	344
Kiss Ildikó	338	Tiszai Andrea	338
Lakatos Ferenc	335	Tizlavicz László	338, 339
Légrády Péter	340 , 341, 342	Tóth János	344
Letoha Miklós	335	Ungi Imre	335
Lonovics János	335	Varga Albert	333, 334, 340
Majlath Zsófia	341, 342	Varga Márta	337 , 339
Márk László	343	Varga Péter	336
Molnár Tamás	335, 338	Wittmann Tibor	335, 339

Félkövér szedés: első szerző.



Érezd végre jól
MAGAD!



Nexium®
esomeprazole

Rövidített alkalmazási előírás

Rövidített alkalmazási előírás

Nexium 20 mg és Nexium 40 mg filmtabletta

Hatóanyag

20 ill. 40 mg esomeprazole filmtablettánként.

Javallatok, adagolás és alkalmazás

Gastro-oesophagealis reflux betegség (GERD)

• az erózió reflux oesophagitis kezelése

Naponta egyszer 40 mg, 4 héten át.

További 4 hetes kezelés javasolt azoknál a betegeknél, akiknél az oesophagitis nem gyógyult meg vagy a tünetek megmaradtak.

• gyógyult oesophagitis betegek hosszú távú kezelése a relapsus megelőzésére

Naponta egyszer 20 mg.

• a gastro-oesophagealis reflux betegség (GERD) tüneti kezelése

Naponta egyszer 20 mg azon betegeknél, akiknek nincs oesophagitisük.

Ha a tüneti kezelés 4 hét után nem eredményes, a beteg további kivizsgálása szükséges.

Ha a tünetek elmúltak, alkalmanként, napi egyszeri 20 mg szükség szerinti bevételével további tünetmentesség érhető el.

Nemszteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) terápiában részesülő betegek GERD tüneteinek

kezelésére napi egyszeri 20 mg javasolt.

Ha a tüneti kezelés 4 hét után nem eredményes, a beteg további kivizsgálása szükséges.

Ezt követően a tünetmentesség eléréséhez a szükség szerinti (on demand) alkalmazás nem javasolt.

Megfelelő antibakteriális terápiás protokollal való kombinációban a *Helicobacter pylori* erodikációjára és

• *Helicobacter pylori* fertőzés talaján kialakult duodenális fekély gyógyítására,

• *Helicobacter pylori* fertőzés talaján kialakult, gyógyult peptikus fekély relapszusának megelőzésére.

20 mg Nexium filmtablettát, 1000 mg amoxicillinnel és 500 mg klaritromicinnel együtt alkalmazva,

naponta 2-szer, 7 napon át.

Folyamatos, nemszteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) terápiában részesülő betegek kezelése

• Nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek alkalmazásához társuló gasztrikus fekélyek gyógyítása:

20 mg naponta egyszer, 4-8 héten át

• Nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek alkalmazásához társuló gasztrikus és duodenális fekélyek

megelőzése ilyen kockázatnak kitett betegek esetén: 20 mg naponta egyszer.

A filmtablettákat egészben, folyadékkal kell bevenni. Nem szabad szétörtni vagy szétrágni.

A tablettát félpohárral, szénsavmentes vízben szintén elegyíthető.

A pelleteket nem szabad szétrágni, vagy összetörni.

Ellenjavallatok

Ismert túlérzékenység esomeprazole-ra, a szubsztituált benzimidazolokra vagy a készítmény

bármely más összetevőjére.

Gyermekek. Szoptatás.

Gyakori mellékhatások

fejfájás, hasi fájdalom, diarrhoe, flatulencia, hányinger/hányás, székrekedés.

+, Kizárhatóság:

II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V.)

Ár: TB támogatás (feltétele, mértéke, forrás):

Név	kiszárlás	bruttó fogyasztói ár	TB támogatás normatív	A beteg által fizetendő ár normatív támogatás esetén
Nexium® 20 mg filmtabl.	7x	1.829	-	1.829
Nexium® 20 mg filmtabl.	14x	3.299	-	3.299
Nexium® 20 mg filmtabl.	28x	6.599	-	6.599
Nexium® 40 mg filmtabl.	7x	2.666	601	2.065
Nexium® 40 mg filmtabl.	14x	5.331	1.201	4.130
Nexium® 40 mg filmtabl.	28x	10.664	2.402	8.262

Név	kiszárlás	TB támogatás Eu. 90% esetén	A beteg által fizetendő ár 90% Eu. támogatás esetén
Nexium® 20 mg filmtabl.	7x	1.141	688
Nexium® 20 mg filmtabl.	14x	2.283	1.016
Nexium® 20 mg filmtabl.	28x	4.565	2.034
Nexium® 40 mg filmtabl.	7x	2.283	383
Nexium® 40 mg filmtabl.	14x	4.565	766
Nexium® 40 mg filmtabl.	28x	9.130	1.534

Az időközi ár- és támogatás változások a www.oep.hu oldalon érhetők el.

Kérjük, olvassa el a gyógyszer részletes alkalmazási előírását!

(OGYI-eng száma: 19391/41/05, 2006. március 13.)

OGYI-T-8256/01-03 (20 mg; 7x, 14x, 28x); OGYI-T-8257/01-03 (40 mg; 7x, 14x, 28x)

OGYI-T.: 5114/01,02 (10 mg kapszula), 5114/04-06 (20 mg kapszula).

AstraZeneca Kft.

2045 Táraskőút, Park u. 3.

Tel.: 23/517-300

INEGY[®]

Erőteljes koleszterinszint-csökkentés a felszívódás és a szintézis együttes gátlásával



Az INEGY (ezetimib/szimasztatin) az MSP Singapore Company, LLC bejegyzett védjegye. Copyright © 2007 MSP Singapore Company, LLC. Minden jog fenntartva.
Látogasson el honlapunkra: <http://www.ezetrol.hu>
* A MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata.
12-2007-VYT-2007-HU-1606-J
A dokumentum lezárásának időpontja: 2008.01.02.



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



SCHERING-PLOUGH CE AG
MAGYARORSZÁGI KER. KÉPVISELET
1123 Budapest, Alkotás u. 53.
Telefon: 457-8500, Fax: 457-8510

INEGY[®]

(ezetimib/szimasztatin)

KETTŐS ERŐ!

Az INEGY (ezetimib/szimasztatin) csak vényre kiadható gyógyszer (III. csoport). Egy doboz (30x) 10/10 mg, 10/20 mg, ill. 10/40 mg tabletta sorrendben 1171, 1310, ill. 1515 Ft-ért kapható (teljes árak: 11 709, 13 098, ill. 15 148 Ft, a tb-támogatás: 10 538, 11 788, ill. 13 633 Ft [az érvényes EÜ-pontok alapján; esetleges változásokat ld.: www.cep.hu]). **Javallatok:** Primer hiperkoleszterinémia (homozigóta familiáris formában egyéb adjuvánsal is kiegészíthető) vagy kevert hiperlipidémia diéta melletti adjuváns kezelésére, ha a kombinációs készítmény helyénvaló (sztatin önmagában nem kellően hatékony vagy fennálló sztatin és ezetimib kombinációs kezelés esetén). **Ellenjavallatok:** Túlérzékenység bármely összetevővel szemben; terhesség; szoptatás; aktív májbetegség; szérum-transzamináz tisztázatlan eredetű, tartós emelkedése; erős CYP3A4-gátlók (pl. itraconazol, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, tellitromicin, HIV-proteáz-gátlók, nefazodon) egyidejű adása. Adagolás: Általában 1x1 tabletta este. A dózis beállítása egyéni. Epesavkötő szerek adása előtt min. 2 órával korábban vagy utána min. 4 órával később adható. Egyéb adagolási szempontok: Id. alkalmazási előírás (AE) 4.2 és 4.5. **Főbb mellékhatások (>1%):** fejfájás, hasfájás, hasmenés, flatulencia, myalgia, fáradtság, klinikailag jelentős transzamináz-emelkedés. Az esetleges izom- vagy májhatásokra vonatkozóan az AE 4.4 és 4.8 pontja ad részletes tájékoztatást. **Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a pontos indikációkra (4.1), Interakciókra (4.5) és figyelmeztetésekre (4.4)** (OGYI 4150-53/40/2006).