

# Hepatológia 2009/Hepatology 2009

## A Magyar Májkutató Társaság 2009. évi konferenciája/Annual Meeting of the Hungarian Association for the Study of Liver

Bükfürdő, 2009. február 18–22.

**Simvastatin és simvastatin-ezetimib kombináció hatása a májfunkcióra  
metabolikus szindrómás, 2-es típusú diabeteses, nem alkoholos zsírmájjal  
rendelkező betegekben/The effect of simvastatin and simvastatin-ezetimib  
combination therapy on the liver function in patients with metabolic syndrome,  
2nd type diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver diseases**

ÁBEL TATJÁNA<sup>1</sup> ■ FEHÉR JÁNOS<sup>2</sup> ■ DINYA ELEK<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Állami Egészségügyi Központ, Szakrendelő Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>3</sup>EGIS Gyógyszergyár, Tudományos Főosztály, Budapest

A nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) 20-30%-ban fordul elő a fejlett országok felnőtt lakosságában. Az NAFLD gyakoribb inzulinrezisztens, obes, metabolikus szindrómás és 2-es típusú diabeteses betegek esetében. Egyre több adat jelenik meg arról, hogy az NAFLD a metabolikus szindróma egyik komponense és emellett a cardiovascularis megbetegedések önálló rizikótényezője. Az atherogen dyslipidaemia kezelésében használt simvastatin és ezetimib – nem túl gyakori – mellékhatása lehet az AST és ALT emelkedése. Vizsgálatunkban metabolikus szindrómás, 2-es típusú diabeteses, dyslipidaemiás – döntően hypercholesterinaemiás – nem alkoholos zsírmájjal rendelkező betegeknek ( $n = 45$ ) figyeltük meg a transzaminázok változását kezelés előtt [simvastatin ( $n = 26$ ); simvastatin és ezetimib kombinációja ( $n = 19$ )] és 6 hónappal a kezelés megkezdését követően. A simvastatincsoportban az ALT (kezelés előtt:  $66,58 \pm 6,13$ , kezelés után:  $29,46 \pm 4,07$ ,  $p < 0,0001$ ) és az AST (kezelés előtt:  $59,61 \pm 5,97$ , kezelés után:  $24,00 \pm 3,87$ ,  $p < 0,0001$ ) is szignifikánsan csökkent. Hasonló eredményt kaptunk a simvastatin és ezetimib kombinációs kezelés során, az ALT (kezelés előtt:  $63,78 \pm 5,12$ , kezelés után:  $32,57 \pm 3,92$ ,  $p < 0,0001$ ) és az AST (kezelés előtt:  $50,79 \pm 3,66$ , kezelés után:  $23,68 \pm 3,42$ ,  $p < 0,0001$ ) is szignifikánsan csökkent. Eredményeink azt mutatják, hogy a simvastatin, illetve simvastatin és ezetimib kombinációs kezelés metabolikus szindrómás, 2-es típusú diabeteses, nem alkoholos zsírmájjal rendelkező betegek esetében biztonságos és jól tolerálható. További vizsgálatok szükségesek azonban annak eldöntésére, hogy milyen szerepet játszanak a statinok a nem alkoholos zsírmáj kezelésében.

**A vena hepatica szerepe a májregenerációban, illetve májműködésben kiterjesztett  
reszekciót követően/ The role of vena hepatica in liver regeneration  
and liver function following hepatic resection**

BENKŐ TAMÁS<sup>1</sup> ■ MAXIMILIAN BOCKHORN<sup>2</sup> ■ KÓBORI LÁSZLÓ<sup>1</sup>  
CRISTOPH BROELSCH<sup>2</sup> ■ HAUKE LANG<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen, Deutschland

Kiterjesztett májreszekciók során az ér- és epeúti képletek megtartása meghatározó jelentőséggel bír. A vénás kiáramlás csökkenésének, károsodásának májregenerációra kifejtett hatása mégsem kellően tisztázott. Tanulmányunk során patkányokon ( $n = 75$ ) végez-

tünk 90% parciális hepatectomiát (PH), 70% anatómiai PH-t, illetve 70% PH-t kiegészítve a megmaradt parenchyma 20%-a vénás kiáramlásának megszüntetésével. A posztoperatív hepatocytaproliferációt, a májfunkció változásait és a túlélési arányokat vizsgáltuk. A regenerációs markerek génextpresszióját határoztuk meg DNS-array és RT-PCR segítségével. A Ki-67 vizsgálatai során a 90% PH nagyobb regenerációs választ váltott ki, mint a 70% PH kiegészítve venahepatica-lezárással ( $p < 0,05$ ). A májműködés mindkét csoportban hasonló mértékben károsodott. A 70% anatómiai májreszekción átesett patkányok jobb májfunkciós értékek mellett nagyobb hepatocytaproliferációs indexet mutattak kisebb májkárosodás mellett. Míg ez utóbbi csoportban a mortalitás 0% volt, addig a 90% PH- és a kiegészített 70% PH-csoportokban jelentősen csökkent a túlélés 75% ( $p < 0,05$ ). A vénás elfolyás károsodása a májfunkció és a májregeneráció csökkenéséhez vezet. Olyan esetekben, amikor a megmaradt májparenchyma aránya rendkívül kicsi, a vénás kiáramlás megtartása vagy helyreállítása rendkívüli jelentőséggel bír.

## A primer hepatocellularis carcinoma korszerű diagnosztikai és kezelési stratégiája/Updated diagnostic and treatment strategy of primary hepatocellular carcinoma

DANK MAGDOLNA

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

A primer májrák világszerte az ötödik leggyakoribb daganat, a daganatos halálozás egyik vezető oka. A májrák diagnosztikájában és terápiájában napjainkban számos jelentős előrelépés történt. A betegség korábbi stádiumban történő diagnosztizálásához szükséges azoknak a rizikócsoportoknak a pontos meghatározása, amelyek rendszeres időközönként szűrés javasolt. A tumorsurveillance fogalma nem egyszeri szűrővizsgálatot jelent, hanem hosszú távú programot, tervezett folyamatot, amely standardizált és megfelelő minőségi kontrollal rendelkezik. A surveillance végső célja, hogy a betegeket még kuratív kezelésre alkalmas állapotban fedezzék fel. A korszerű betegellátáshoz elengedhetetlen a HCC-stádiumbeosztás egységes használata. A májrák barcelonai stádiumbeosztása figyelembe veszi a daganat három legfontosabb prognosztikai tényezőjét (a tumor kiterjedése, a májfunkció és a beteg teljesítmény-státusa), ezen túlmenően pedig terápiás algoritmust is rendel az egyes stádiumokhoz. A májrák kuratív kezelési lehetőségei a sebészi reszekció, a májtranszplantáció és egyes radiológiai intervenciók eljárások (PEI, RFA), a palliatív kezelésben pedig a transzarteriális kemoembolizáció és – újabban – a sorafenibkezelés játszik döntő szerepet. A sorafenib antiproliferatív és antiangiogén hatása révén a hepatokarcinogenezis számos molekuláris célpontjának inhibitora. Jelenleg monoterápiában alkalmazzák, egyéb terápiákkal való kombinációi klinikai kipróbálás alatt állnak. Az előadás célja, hogy áttekintse azokat az új diagnosztikai és terápiás stratégiákat, amelyek a jövőben megváltoztathatják a betegség prognózisát.

## Intraoperatív ablatív kezelések/Intraoperative ablative treatments

DOROS ATTILA

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs Klinika, Budapest

A májdaganatok kombinált kezelése MDT (onkológus, belgyógyász, hepatológus, sebész, radiológus, intervenció radiológus, aneszteziológus) döntése alapján történjen. A megbeszélés során a rendelkezésre álló összes adat alapján lehet dönteni a kezelési lehetőségekről. Cél: Több esélyt adni a kezelhetőségre. Az alábbiakban a nyitott műtét során végzett ablatiókról szólnunk, a laparoszkópos ablatiókról nem. A rendelkezésre álló fizikális vizsgálati, képalkotó és laboradatok alapján meg kell állapítani, hogy valóban van-e májdaganat, az milyen szöveti természetű, lehetséges-e valamilyen kezelést végezni. Lehet-e reszekciót végezni, és ha igen, milyen feltételekkel, szükség van-e kombinált kezelési módszerekre (reszekció+ablatio), illetve lehet-e perkután kezelést folytatni. A daganatok mérete, száma, elhelyezkedése, a máj állapota és a beteg állapota meghatározza a lehetőségeket. Intraoperatív ablatiót akkor tervezünk, ha több elváltozás van a májban, amelyek egy része reszekálható, egyes góccok azonban csak nagy parenchymavesztéssel lennének eltávolíthatók. Ez esetben a reszekciót ablatióval egészítjük ki. Egyes elváltozások anatómiai helyzete kockázatosá teszi (például cholecysta közelsége) a perkután ablatiót, és amennyiben valamilyen okból nem reszekálhatók, műtéti feltárásból elvégezhető az ablatio (például cholecystectomiával együtt). A májreszekciókhoz alapvető elvárás a jó minőségű intraoperatív ultrahang elérhetősége, ez az intraoperatív ablatióhoz is nélkülözhetetlen. Rendkívül hasznos az ablatio eredményességének közvetlen megítélésére végezhető kontrasztanyag ultrahangvizsgálat, amelynek alapján a kezelt góc életképes részei újra kezelendők.

*Összefoglalva:* A májdaganatok ablatív kezelése világszerte elfogadott és nagy számban alkalmazott. Három cm-nél nem nagyobb és háromnál nem több HCC esetében az RFA és a PEI kuratív a BCLC-beosztás szerint. Ez esetben elsődlegesen a perkután kezelés mérlegelendő. Több góc esetében, amennyiben azok mindkét lebenyt érintik, vagy nagy májreszekcióra nincs mód, kombinált kezelés szükséges. Szoliter metasztázis esetében nyitott ablatio csak akkor indokolt, ha reszekció valamilyen okból nem jön szóba, és a perkután ablatio túl kockázatos.

## Perkután intervenciók radiológiai beavatkozások májátültetés előtt és után/ Percutaneous interventional radiologic interactions before and after liver transplantation

DOROS ATTILA ■ NÉMETH ANDREA ■ HARTMANN ERIKA ■ DEÁK PÁL ÁKOS  
JUHAROSI GY. ■ LÉNÁRD ZS. ■ KOZMA V. ■ GÖRÖG DÉNES  
FEHÉRVÁRI IMRE ■ GERLEI ZSUZSA ■ NEMES BALÁZS ■ KÓBORI LÁSZLÓ

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs Klinika, Budapest

A májátültetés előtt végzett minimálisan invazív beavatkozások célja a beteg állapotának javítása, életet veszélyeztető szövődmények kivédése, daganatterápia. Az első csoportba elsősorban a TIPS és egyéb portalis intervenciók tartoznak. Megfelelő koordinációval a TIPS-jelölt vagy a beavatkozáson átesett betegek májtranszplantációs elbírálás alá esnek, hiszen a TIPS általában nem javítja a májfunkciót. Kis számban transjugularis biopszia és egyéb portalis intervenciók is történnek. A daganatterápia rendkívül fontos szerepet játszik a downstagingben, a betegek listán tartásában. Májátültetés után a vascularis és biliaris szövődmények jelentik a legfőbb indikációt perkután intervenciók terápiaira. 1995 óta 103 májátültetett beteg epeúti, vascularis és egyéb szövődményeit diagnosztizáltak és részben kezeltük. Az epeúti szövődmények esetében drenázs, anastomosistágítás, stentbehelyezés a leggyakoribb beavatkozás. Artériás és vénás szűkületek intraluminalis tágítása, szükség esetén stentelése, az elzáródások lysis kivitelezhető. Egyszerűen kivitelezhetők az abscessus és biloma drenázsok.

A minimálisan invazív, perkután terápia a májátültetés előtt a beteg állapotának javítását, illetve az állapotromlás megakadályozását szolgálják. Eredményesen ezek a módszerek is csak válogatott beteganyagokon alkalmazhatók. Májátültetés utáni vascularis és epeúti szövődmények eredményesen és kevésbé megterhelő módon végezhetők a fenti módszerekkel.

## Zsír- és pegilált interferon-ribavirin kezelés HCV-fertőzés esetén/ Fatty liver and pegylated interferon-ribavirin treatment in HCV infection

FEHÉR JÁNOS

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

A krónikus C-vírus-hepatitisek első, választandó standard terápiaja, amennyiben a szérumenzim-eltérések, a HCV-RNA pozitívítás, valamint az esetlegesen elvégzett májbiopsziás vizsgálat is igazolja a megbetegedést, a tartós *pegilált interferon-alfa-2 plusz ribavirin* kezelés. A terápia indikálását hepatológiai centrumokban kell elvégezni, előzetesen egyértelműen alátámasztott diagnózis után. Normális testtömegindex esetén a betegek erre a kezelésre 1-es genotípus esetén, 12 hónapig alkalmazva a terápiát, az esetek 60%-ában tartós vírusmentességet mutatnak. Abban az esetben, ha a betegek testtömegindexe lényegesen magasabb a normálértékhez képest, májukban zsír rakódott le, akkor a tartós vírusválasz általában 30% körüli. Ilyen esetekben a testsúlycsökkentés, az inzulinrezisztencia, az esetleges diabetes mellitus, a zsírmáj gyógyszeres kezelése növelheti a tartós vírusválaszt. A terápia a betegtől és az orvostól egyaránt nagymértékű türelmet kíván, továbbá hosszán tartó kezelést és gondos ellenőrzést. Figyelemmel kell lenni az esetlegesen jelentkező káros mellékhatásokra, s nem hagyható figyelmen kívül a kezelés magas költségvonzata sem. A sikeres kezelés viszont helyreállíthatja a beteg egészségét és megelőzheti a májcirrhosis, esetlegesen a májrák kialakulását. A májcirrhosis végstádiumában májtranszplantáció jöhet számításba.

## Hepatitis B és májátültetés/Hepatitis B and liver transplantation

FEHÉRVÁRI IMRE ■ KÓBORI LÁSZLÓ ■ GÖRÖG DÉNES  
NEMES BALÁZS ■ GERLEI ZSUZSA

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

A májátültetés indikációi között a hepatitis B-vírus okozta májsugor, illetve szövődményei kezdetektől fogva szerepelnek világszerte. Magyarországon a finanszírozás rendezését követően 2004-ben vált először lehetővé ezzel a diagnózissal májátültetés végzése. 2004. január 1. és 2008. október 31. között 10 betegnél történt HBV miatt májátültetés a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján. Közülük 2 betegnél a HBV-fertőzés mellett preoperatív igazolt HCC is szerepelt indikációként. A 10 betegből 1 beteget veszítettünk el a korai posztoperatív időszakban többszervi elégtelenség, sepszis miatt, illetve 1 betegnél végeztünk retranszplantációt 11 hónappal az első átültetést követően kiterjedt epeúti ischaemiás laesio miatt. Jelenleg a 9 élő betegünk PCR-negatív lamivudin- és/vagy adefovirkezelés, valamint titer szerint pótolta Hepatect-kezelés mellett.

Ugyancsak feldolgozásra került 6 esetben észlelt de novo HBV-hepatitises, más betegség miatt májátültetésen átesett betegek kórtörténete, akik a beállított antivirális kezelés mellett jól rehabilitálhatók, a transzplantációt követő kórtörténetüket az immunszuppresszív kezelés mellett kialakult és kezelt vírusos fertőzés nem befolyásolta.

## Diagnosztikus értékű-e a szénhidrátszegény transferrin nem alkoholos zsírmájban?/Does carbohydrate-deficient transferrin have a diagnostic value in fatty liver?

FRAENKEL EMIL<sup>1</sup> ■ SZABÓ GYÖRGY<sup>2</sup> ■ LENGYEL GABRIELLA<sup>3</sup>  
JARČUŠKA PETER<sup>1</sup> ■ FEHÉR JÁNOS<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Medical Faculty, University Košice, Slovakia

<sup>2</sup>Háziorvosi Szolgálat, Eneze

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belklinika, Budapest

*Célkitűzés:* A kutatás célja a szénhidrátszegény transferrin (CDT) meghatározása nem alkoholos zsírmájban szenvedő betegekben, valamint a vizsgálat során észlelt kiugró értékek elemzése anamnézis alapján.

*Módszer:* Az NAFLD diagnózisának megállapítása hasi ultrahanggal történt, kizáró okot jelentett a HBsAg és az anti-HCV pozitívítása. A megfigyelésből kizártuk a súlyos társbetegségekben szenvedő betegeket. A vizsgált betegcsoport válogatott betegmintának tekinthető, mivel a hasi ultrahangvizsgálatnak alávetett betegek különböző klinikai panaszok miatt jelentek meg a vizsgálaton. Az alkoholabúzus kizárása több vizsgáló személy általi anamnéziszefelvétellel történt. A vizsgált csoportot 39 beteg alkotta, ebből 21 nő és 18 férfi volt. A csoportból 2 betegnél véleményeztek korábban 2-es típusú DM-et vagy IGT-t. A vizsgált betegminta átlag-életkora 51 év volt. A betegeknek meghatároztuk a BMI-értéket és a HOMA-index értékét, ezenkívül a következő paramétereket figyeltük: életkor, thrombocytaszám, ferritin, adiponektin, koleszterin, LDL-koleszterin, triglicerid. A mintákat Student-féle t-próbával vizsgáltuk, ezt megelőzően a minták varianciáit F-próbával hasonlítottuk össze. A CDT és más paraméterek között lineáris regressziós számítását végeztünk.

*Eredmény:* A CDT átlagértéke  $2,39 \pm 0,52$  volt, a férfiaknál  $2,51 \pm 0,61$ , a nőknél  $2,28 \pm 0,4$ , a nemek szerinti csoportfelosztásnál nem találtunk szignifikáns eltérést a csoportok között. Erős lineáris kapcsolatot észleltünk a CDT és az átlagéletkor között férfiak esetében, valamint a CDT és a ferritinszint között nők esetében. A csoportban 5 olyan beteget találtunk, akinek CDT-értéke a referenciáértéknél magasabb volt annak ellenére, hogy anamnéziséjükben alkoholabúzus nem szerepelt, de anamnéziséjükben a következő gyógyszerek szedése szerepelt: carvedilol, telmisartan, metformin, simvastatin.

*Következtetés:* A CDT-érték nem alkoholos steatohepatitisben lényegében nem különbözik az egészséges populáció értékétől. A referenciatartomány feletti értékek hátterében a felsorolt gyógyszerek toxikus hatása valószínűsíthető.

## A tápláltsági állapot vizsgálata hazai és nemzetközi gasztroenterológiai-hepatológiai osztályokon/Hungarian and international results of nutritive states at gastroenterologic-hepatologic departments

HARTMANN ESZTER<sup>1</sup> ■ LELOVICS ZSUZSANNA<sup>2</sup>  
MICHAEL HIESMAYR<sup>3</sup> ■ KARIN SCHINDLER<sup>4</sup> ■ MOHAMED MOUHIEDDINE<sup>3</sup>  
BONYÁRNÉ MÜLLER KATALIN<sup>2</sup> ■ FIGLER MÁRIA<sup>2, 5</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Pécs

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Táplálkozástudományi és Dietetikai Tanszék, Pécs

<sup>3</sup>Universitätsklinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin,  
Klinische Abteilung HTG, Medizinische Universität, Wien

<sup>4</sup>Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität, Wien

<sup>5</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum,  
Pécs

*Bevezetés:* A Táplálási Napot (Nutrition Day) a táplálásterápiáért felelős európai társaság (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN) hívta életre 2006-ban. 2008. január 31-én második alkalommal rendezték meg Európa számos egészségügyi intézményében, amelyben a szerzők munkacsoportjának koordinálásával 16 kórház vett részt, ezek közül 7 intézményben volt önálló gasztroenterológiai és hepatológiai osztály (GHO). Európában összesen 78 ilyen profilú osztály csatlakozott a felhíváshoz (hazánkban összesen 12 GHO), amelynek során az intézetekben fekvő betegek tápláltsági állapotát mérték fel.

**Vizsgálati anyag és módszer:** A 7 hazai és összesen 78 európai GHO-n e napon bent fekvő azon 18 év feletti betegek (hazai adatok:  $n = 143$ , európai adatok:  $n = 1637$ ), akik az előírt kutatási protokollnak megfeleltek, és önként vállalták a részvételt a felmérésben. A szerzők információkat kaptak az osztályok humán erőforrásáról, a táplálás, valamint étkeztetés szervezési kérdéseiről. Külön úrlap szolgált a betegek – név nélküli – adatainak rögzítésére, miközben a betegek is kitöltötték egy rajzos kérdőívet az aznap általuk elfogyasztott étel és folyadék mennyiségéről. Az adatelemzést Cox regressziós és logisztikus regressziós analízissel a bécsi egyetem orvosi statisztika tanszéke végezte.

**Intézményi eredmények:** A magyar GHO-k aktuális ágyszáma a vizsgálat napján  $39,0 \pm 19,8$ , maximális ágyszáma átlagosan  $44,0 \pm 20,3$  volt, az Európából részt vevő GHO-k aktuális ágyszáma  $32,0 \pm 19,0$ , maximális ágyszáma átlagosan  $35,0 \pm 20$  volt. Az osztályokon dolgozó orvosok száma átlagosan hazánkban  $8,4 \pm 2,4$  fő, Európában  $4,27 \pm 3,88$  fő volt, az egy betegre jutó orvosok száma hazánkban  $0,2 \pm 0,1$ , Európában  $0,13 \pm 0,1$ , a szakorvosok száma hazánkban  $5,5 \pm 2,1$ , Európában  $1,72 \pm 1,99$ /osztály, a szakorvosjelöltek száma hazánkban  $2,8 \pm 1,5$ , Európában  $2,46 \pm 3,42$  volt. Az egy betegre jutó szakorvosok száma hazánkban  $0,1 \pm 0,0$ , Európában  $0,05 \pm 0,05$ ; egy betegre jutó szakorvosjelöltek száma hazánkban  $0,1 \pm 0,0$ , Európában  $0,07 \pm 0,09$  volt. A hazai GHO-kon átlagosan  $1,6 \pm 1,3$  dietetikus dolgozott, az egy betegre jutó dietetikusszám  $0,1$  volt; Európában  $0,78 \pm 0,85$  dietetikus dolgozik osztályonként átlagosan, az egy betegre jutó dietetikusszám  $0,03$  volt. A betegek testtömegét felvételnél hazánkban minden esetben mérik (100%), Európában ez az arány 91,0%, hetente egyszer mérik hazánkban 57,1%-ban, Európában 48,7%-ban.

**A vizsgált betegek eredményei:** A felmérés 58 férfi (40,6%) és 85 nő (59,4%), összesen 143 beteg adatait összesíti, akiknek átlagéletkora  $67,6 \pm 11,1$  év volt, életkoruk 20 és 92 év között változott. [Az európai osztályok betegeinek átlagéletkora 67 év (19–101 év között) volt.] A betegek BMI-értéke hazánkban  $26,2 \pm 5,0$ , Európában  $24,8 \pm 5,5$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) volt. A betegek 35,0%-a enterális, 1,4%-a parenteralis, 5,6%-uk enterális és parenteralis táplálásban részesült. Speciális diétát 6,3%-uk, fehérjekiegészítést 2,1%-uk kapott. Európai adatok: enterális táplálás 8,7%; parenteralis táplálás 6,8%; enterális és parenteralis táplálás 1,6%; speciális diéta 17,8%; fehérjesupplementáció 8,8%. Nasogastricus szondát a betegek 1,4%-ánál, az európai referenciaadat szerint 1,5%-ánál, PEG-et, PEJ-t a betegek 5,6%-ánál, Európában 26,7%-uknál használtak. A felmérést megelőző három hónapban azok aránya, akik fogytak, 46,2%-os, Európában 40,9%-os volt. Magyarországon a testtömegvesztés mértéke szerint 48,5%-uk 0–4 kg-ot; 9,1%-uk 5–8 kg-ot, 39,4%-uk 8 kg-nál többet fogyott (nem tudta 3,0%). Európában a testtömegvesztés mértéke szerint 45,0%-uk 0–4 kg-ot; 19,7%-uk 5–8 kg-ot, 26,8%-uk 8 kg-nál többet fogyott (nem tudta 6,0!). A hiányzó adatok aránya 2,5%.

**Következtetések:** E vizsgálatok eredményei jól tükrözik, hogy a tápláltsági állapot felméréséhez nem elegendő egyfajta mérési eredményt alapul venni: több forrásból szükséges a teljes és reális helyzetet megállapítani. A felmérés a Nestlé HealthCare Nutrition támogatásával valósult meg.

## **A májfibrosis meghatározásának új, noninvazív módszere: tranzien elasztográfia (FibroScan)/New, non-invasive method for the determination of liver fibrosis: transient elastography (FibroScan)**

**HORVÁTH GÁBOR<sup>1</sup> ■ ERŐSS BÁLINT<sup>2</sup> ■ MAKARA MIHÁLY<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Budai Hepatológiai Centrum, Budapest

<sup>2</sup>Bajcsy-Zsilinszky Kórház, I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

A máj krónikus betegségeinek közös jellemzője, hogy mindegyik aktiválja a kötőszövet termelését és májfibrosishoz vezet. A májfibrosis a májkárosodás mértékének pontos jelzője. Megítélésének arany standardja a mai napig a kórszöveti vizsgálat, amely azonban, ha ritkán is, de szövödménnyel járhat, számos esetben kontraindikált lehet, és mint invazív beavatkozás, az említettekén kívül a betegek idegenkedése miatt is, utánkötésre csak igen korlátozottan alkalmas. A májfibrosis stádiumának megítélésére új, már hazánkban is hozzáférhető vizsgálómódszer a tranzien elasztográfia. Működési elve, hogy egy lökeshullám terjedési sebességét méri ultrahang segítségével, és ennek alapján határozza meg a máj rugalmasságát. A fibroticus, rugalmatlanabb szövetben a hullám terjedési sebessége gyorsabb. A vizsgálat rövid ideig tart, fájdalomtalan, és semmiféle előkészítést nem igényel. Az eredmény értékelésekor figyelembe kell venni a májbetegség etiológiáját. A legtöbb adat a krónikus HCV-fertőzés okozta májbetegségekkel kapcsolatban áll rendelkezésre, de egyéb etiológiájú, idült diffúz májbetegségekben is jól alkalmazható. A vizsgálóeljárás igen jó pontossággal alkalmas az előrehaladott fibrosis (F $\geq$ 2, Metavir-score) kimutatására, valamint már a korai, klinikai tüneteket még nem okozó cirrhosis (F4) igazolására. A klinikai gyakorlatban elsősorban – ahogy azt az érvényben levő hazai szakmai protokoll is ajánlja – idült vírushepatitiszben az antivirális kezelés indikálásához szükséges májkárosodás igazolására használjuk, és igen alkalmas a kórlefolyás követésére is. Ígéretes alkalmazási területe májtranszplantáció után a graft állapotának vizsgálata, az esetleges károsodás korai, noninvazív detektálása, valamint tervezett élő donoros májtranszplantáció előtt a donormáj alkalmassága megítélésének egyik első lépéseként. Terápiás döntést befolyásoló, segítő szerepe lehet tervezett műtétek vagy gyógyszeres kezelés (például kemoterápia vagy hepatotoxicus szerek adása) előtt, az esetleges májkárosodás kimutatásában, mértékének megállapításában.

A tranzien elasztográfia nem helyettesíti a máj kórszöveti vizsgálatát, de lehetőséget ad a májkárosodás mértékének (a fibrosis stádiumának) meghatározására májbiopszia nélkül.

A szerzők beszámolnak az új vizsgálóeljárás alkalmazása során szerzett tapasztalataikról is.

## A neurológiai status és a gyógyszertoxicitás/Neurological state and drug-toxicity

KÓBORI LÁSZLÓ<sup>1</sup> ■ SÁRVÁRY ENIKŐ<sup>1</sup> ■ KÓHALMI KRISZTINA<sup>2</sup>  
 FEHÉRVÁRI IMRE<sup>1</sup> ■ BENKŐ TAMÁS<sup>1</sup> ■ PIROS LÁSZLÓ<sup>1</sup> ■ KORPONAY ZSUZSA  
 FAZAKAS JÁNOS<sup>1</sup> ■ DOROS ATTILA<sup>1</sup> ■ NÉMETH ANDREA<sup>1</sup>  
 GERLEI ZSUZSA<sup>1</sup> ■ VERECZKEY LÁSZLÓ<sup>2</sup> ■ VARGA MARINA<sup>1</sup>  
 GÖRÖG DÉNES<sup>1</sup> ■ JÁRAY JENŐ<sup>1</sup> ■ MONOSTORY KATALIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Magyar Tudományos Akadémia, Kémiai Kutatóközpont, Biomolekuláris Kémiai Intézet,

Farmakobiokémiai Osztály, Budapest

*Bevezetés:* A limitált donorszám miatt a májátültetés időzítése nagy probléma. A mortalitást befolyásolja a multiorgan failure és a súlyos neurológiai status (NS). Az NS az encephalopathia és a hernatio nagy veszélye miatt obszervációra szorul (ammónia, CT, transorbitális ultrahang/Doppler). Az egyénre szabott gyógyszeres kezelés előnyös lehet. A dózis és az interakciók károsan befolyásolják az NS-t.

*Módszerek:* Prospektív vizsgálattal 100, májátültetésen átesett beteg esetében a donor CYP-enzim expresszióját vizsgáltuk.

*Eredmények:* 7%-ban az átültetés akut esetben történt. Az 1 éves Kaplan–Meier-túlélés 87% felett volt. Az AHF miatt történt transzplantációk mind a 7 esetben sikeresek voltak. A 100 átültetett betegből 27 esetben (<30%) léptek fel idegrendszeri tünetek. Az akut csoportban mindenkinek encephalopathiája volt! A CYP enzim vizsgálata során 40%-ban „poor” metabolizáló donormájak átültetésére került sor, de a személyre szabott gyógyszeres kezelés eredményes volt.

*Következtetés:* A célzott gyógyszeres kezelés az NS megelőzését és a mortalitás csökkentését jelenti.

## Nutritional survey of nursing home residents suffering from gastrointestinal diseases

LELOVICS ZSUZSANNA<sup>1</sup> ■ MICHAEL HIESMAYR<sup>2</sup>  
 KARIN SCHINDLER<sup>3</sup> ■ MOHAMED MOUHIEDDINE<sup>2</sup> ■ FIGLER MÁRIA<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Táplálkozástudományi és Dietetikai Tanszék, Pécs

<sup>2</sup>Department of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia and Intensive Care Medicine,

University Hospital of Vienna, Vienna, Austria

<sup>3</sup>Department of Medicine III, University Hospital of Vienna, Vienna, Austria

<sup>4</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs

*Introduction:* Nutrition Day in nursing homes was organized second time in European volunteer nursing homes on the 31st of January, 2008. 57 long term institution units took part in this with the coordination of our working group. Nutritional status of residents was screened along gaining important informations about human resources, structure and organization of feeding, living conditions of the institutions, individual experiences about feeding, weight changes of residents, volume of eating and appetite on that day.

*Patients and methods:* 2272 volunteering adults (age >18) who met the criteria in the protocol took part in the research from the 57 units. From them 831 (36.6%) were women, 1441 (63.4%) were men. The mean age was 76.0 years (range: 19–104 years). The mean BMI was proved to be 25.5 (kg/m<sup>2</sup>), SD: 6.0. The data of the residents were collected on an anonymous questionnaire, meanwhile residents filled out an illustrated questionnaire about eating and drinking of that day. The statistical analysis was performed with Cox and logistic regression by the Medical Statistics Institute of the University Vienna.

*Results:* 0.6±0.5 dietitians are working on an average in the Hungarian institutes that is the same as the reference data. The number of dietitians (0.02±0.02/resident) is also similar to the European data. There is a huge difference in numbers of different employment types of physicians, nurses and physiotherapists. 45.7% of the residents need less than 45 minutes, but 13.6% of them need more than 240 minutes for basal care daily. 33.9% of the residents lost weight, but 26.1% reach a quantity that is a risk for malnutrition. The prevalence of malnutrition is 3.5%; the prevalence of malnutrition risk is 5.7%. The proportion of gastrointestinal diseases as care-causing diagnosis is 11.0% both in Hungary and Europe.

*Conclusions:* A similar study was conducted in Hungary in 2006 with only one tool (MUST). The results of that showed the prevalence of malnutrition risk to be 38.0% (1). The present results reflect that for assessing nutritional status one tool is not enough, there is a need for multiple sources of information to explore the real situation in its complexity. Gastrointestinal diseases per se can cause malnutrition, therefore it is crucial to screen the nutritional status of patients regularly. The database made following the research is helpful for social institutions to develop measures with scientific background for optimizing nutrition and feeding of the residents.

Nestlé HealthCare Nutrition supported the realization of the survey.

## HCV-kezelés és betegcompliance/HCV treatment and patient compliance

LENGYEL GABRIELLA

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

A világon körülbelül 170 millió ember szenved krónikus C-vírus-hepatitisben. A betegség jelenleg elfogadott kezelése a pegilált- $\alpha$ -interferon (IFN) és ribavirin kombinációja. A kombinált kezeléssel a vírus I-es genotípusánál 50-60%-ban, a II-es, III-as genotípusnál 80-90%-ban tartós vírusmentesség érhető el. A terápia a betegtől és az orvostól egyaránt türelmet kíván, továbbá hosszan tartó kezelést és gondos ellenőrzést. A beteg együttműködése a kezelőorvossal és az egészségügyi szakasszisztensekkel nagymértékben befolyásolja a terápia eredményességét. Figyelemmel kell lenni az esetlegesen jelentkező, gyógyszer okozta mellékhatásokra, s nem hagyható figyelmen kívül a kezelés magas költségvonzata sem. A betegek türelmes, részletes felvilágosítása betegségükről, a kezelés fontosságáról, annak mellékhatásairól a kezelés megkezdése előtti alapvető teendő. A beteg tájékoztatást segítő kiadványok jelentősen hozzájárulnak a betegek együttműködéséhez. Amennyiben a mellékhatások, esetleg a beteg szubjektív panaszai miatt bármelyik készítményből csökkentett dózist alkalmazunk, a hatásosság megváltozhat. Az irodalmi adatok szerint, ha a gyógyszeres kezelés dózisában és időtartamában a mérséklés 80%-nál nem nagyobb, akkor a hatásosság az eredetileg várható mértékű. Az interferon a betegek 15-60%-ában idéz elő szignifikáns depressziót. A depresszió fennállása az interferon alkalmazásában relatív ellenjavallatot jelent, a májbetegség kezelés nélkül viszont fatális kimenetelű. A krónikus C-vírus-hepatitiszek között a depresszió előfordulása gyakoribb, mint az egészséges lakosságban, a betegek körülbelül 58%-ban mutatható ki. A depresszió jelentősen befolyásolhatja a beteg együttműködését, ezért ennek időben történő felismerése és megfelelő kezelése fontos tényezője a sikerességnek.

## Az inzulinrezisztencia és a HCV-fertőzés hepatológiai és diabetológiai vonatkozásai/Hepatic and diabetologic concerns of insulin resistance and HCV infection

LOMBAY BÉLA IFJ.<sup>1</sup> ■ SZALAY FERENC<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Szent Ferenc Rehabilitációs Kórház, Belgyógyászat, Miskolc

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A nem alkoholos steatohepatitis (NASH) az utóbbi évtizedben a hepatológia kiemelt kutatási területe lett, az inzulinrezisztencia (IR) pedig a 2-es típusú diabetes mellitus legfontosabb patogenetikai tényezőjeként a diabetológia fókuszába került. Az IR és a NASH egymással szorosan összefüggő fogalmak, a megjelenési formák spektrumot alkotnak a testsúlytöbblettel kapcsolatos antropometriai (BMI, derékkörfogat) adatoktól a laboreltérésekkel (emelkedett szérumszintű ALT, inzulin, leptin) is jellemzett hepaticus steatosison át a manifeszt cukorbetegségig. A laboreredmények mellett hasi ultrahang-, MR-vizsgálat vagy hisztológia támaszthatja alá a zsírmáj diagnózisát. A máj a szénhidrát- és zsírsanyagcsere központi szerveként érintett mindkét kórformában (IR és NASH), de változó, hogy enyhe steatosis vagy súlyosabb steatohepatitis és cirrhosis alakul-e ki az évtizedek folyamán. Nemzetközi és saját klinikai vizsgálatok is igazolták, hogy az IR és a NASH jelenléte negatívan befolyásolja a hepatitis C-vírus-fertőzés (HCV) antivirális kezelését, valamint a HCV-fertőzés fokozott hepaticus steatogen hatását. Fontos az IR és a NASH felismerése a máj- és cukorbetegség diagnosztikájának kimondásakor, a kezelésben egyértelmű elsőbbséget élvez a testsúlycsökkentés optimális BMI-értékre, a szénhidrát- és zsírszegény diéta, a fizikai aktivitás. Ezen terápiás szempontok hangsúlyozása ugyancsak fontos a HCV-fertőzés antivirális kezelése előtt, mert javíthatja a kezelés eredményességét.

## Hepatitis C-vírus-fertőzöttek antivirális kezelésének retrospektív elemzése a víruskinetika alapján 2003–2007 között/Analysis of patients with HCV infection on the basis of virus kinetics between 2003–2007

LOMBAY BÉLA IFJ.

Szent Ferenc Rehabilitációs Kórház, Belgyógyászat, Miskolc

*Háttér, cél:* Hepatitis C-vírus-fertőzésben a jelenleg alkalmazott pegilált interferon (PEG-IFN) és ribavirin (RBV) kombinációs kezeléssel 1-es genotípusban közel 50%-os tartós vírusmentességet (SVR) lehet elérni. A sematikus 48 hetes kezelés helyett egyre inkább előtérbe kerül az egyénre szabott kezelési időtartam, amelynek megállapításában kulcsfontosságú a 4. (RVR) és a 12. (EVR)

heti víruseredmény. Vizsgálatunk arra irányul, mely betegcsoportokban lett volna rövidíthető, illetve prolongálandó a kezelés hossza.

**Betegek és módszer:** 101, PEG-IFN és RBV kombinált kezelésben részesült beteg adatait elemeztük a 0., 12. és 72. heti víruseredmények részletes vizsgálatával. A betegeket két csoportba osztottuk a kiindulási vírusszám szerint: alacsony [ $<400\,000$  IU/ml/=(A)] vs. magas [ $>400\,000$  IU/ml/=(B)]. Alcsoportok a 12. heti vírusszámok alapján: 1. (teljes = cEVR = 0,0 IU/ml/12. hét); 2. (részleges = pEVR =  $>2\lg_{10}$  csökkenés/12. hét); 3. (non-EVR =  $<2\lg_{10}$  csökkenés/12. hét).

**Eredmények:** Nemi megoszlás: 45 férfi és 56 nő; átlagéletkor 47,2 $\pm$ 9 év, átlagtestsúly 73,6 $\pm$ 15,1 kg. Valamennyi beteg genotípusa 1-es volt. Az átlagos kezelési idő 10,9 hónap; 48 hét előtt a kezelés felfüggesztése 23 esetben történt meg, 48 hétnél tovább egy beteg sem volt kezelve. Az összesített (A+B) SVR-arány 43% (férfiak: 35%; nők: 48%). SVR (A+B) az EVR alapján: 1. csoport: 36/46 (78%); 2. csoport: 7/31 (22%); 3. csoport: 0/24 (0%). Az A csoportba 21 beteg került, itt cEVR-t a betegek 66%-a, SVR-t 52%-a ért el, ugyanez a B csoportban 40%, illetve 31% volt. Elméletileg rövidíthető lett volna a kezelés az A1 csoportban (11 beteg; SVR-arány: 78%), akik alacsony vírusszámmal és cEVR-rel bírtak, de RVR-meghatározás nem történt. A cEVR (A1 + B1) alapján 46 beteg optimálisan volt 48 hétiig kezelve, esetükben az SVR-ráta 78% volt. 31 (A2 + B2) beteg esetében, amennyiben a feltételek fennállnak, az újabb tapasztalatok alapján 72 hét kezelés lett volna indokolt; SVR-t csak 22%-uk ért el. EVR hiányában (A3 + B3) a kezelés a stopszabály szerint felfüggesztendő. Az SVR elérésének legjobb prediktora az alacsony kiindulási és 0,0 IU/ml 12. heti vírusszám. Negatív tényezők SVR eléréséhez: férfifem, magas kiindulási vírusszám, cEVR hiánya, 40 év feletti életkor, 10 hónapnál rövidebb kezelési időtartam, csökkentett dóziszú RBV és/vagy PEG-IFN.

**Konklúzió:** Az egyénre szabott kezelési módszerekkel az SVR-eredmények javíthatók, de a betegek csak mintegy 10%-ában lehet – elméletileg – rövidíteni a kezelési időt, harmadukban viszont indokoltnak tűnik a kezelés 72 hétre történő meghosszabbítása. EVR hiányában SVR nem érhető el. További pontosítás a kezelés optimális hosszát illetően nagy betegszámú, prospektív vizsgálatoktól várható.

## Étrend-kiegészítők és májbetegségek/Food supplements and liver diseases

LUGASI ANDREA

Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet, Budapest

Napjainkban tömegesen jelennek meg a piacon új és még a szakemberek számára is ismeretlen összetételű étrend-kiegészítő készítmények. Mint köztudott, az étrend-kiegészítők élelmiszerek, és a korábbiakban megszokottaktól eltérően, 2004. május elseje óta csak bejelentési kötelezettsége van a gyártónak, forgalmazónak az OÉTI felé, a termékek már nem engedélykötelesek. Az irodalomban számos esettanulmány található, amely étrend-kiegészítőben található növényi hatóanyagok lehetséges vagy esetenként bizonyított májkárosító hatásairól számol be. Ezek közül érdemes kiemelni a több halálesetet is okozó, fogyasztószerként árusított, mérgező *Aristolochiát*, a nonilevet (*Morinda citrifolia* L.) és az utóbbi időkben nyilvánosságra került, *Herbalife* termékekkel kapcsolatos eseteket. Hazánkban jelenleg több mint 3500 étrend-kiegészítő található az OÉTI adatbázisában, de látva az internetes hirdetések, és az MLM-rendszerekben megjelenő termékeket, feltételezhető, hogy ettől több és a szakértők által egyáltalán nem ismert összetételű termék is a piacon van. A fogyasztót gyakran megtéveszti a forgalmazó azon állítása, hogy a termék csak természetes összetevőket tartalmaz, így az nem lehet káros. Ennek ellenére teljesen egyértelmű, hogy az étrend-kiegészítőben előforduló növényi hatóanyagok egy része káros lehet az egészségre és így a májra is. A gyógyszerektől eltérően az étrend-kiegészítőkre nincs kötelezően előírt mellékhatás-bejelentés, hiszen ezek élelmiszerek. Ugyanakkor egyre inkább úgy tűnik, hogy megmagyarázhatatlan eredetű májváltozások esetén gondolni kell arra, hogy ennek okozója talán egy vagy több étrend-kiegészítő lehet. Ezért az anamnézis felvételekor célszerű minden esetben rákérdezni a májpanaszokkal jelentkező beteg étrendkiegészítő-fogyasztási szokásaira.

## Korai stádiumban elkezdett kezelés és a betegcompliance jelentősége a primer biliaris cirrhosis (PBC) terápiájában/Early introduced treatment and patient compliance in the therapy of primary biliary cirrhosis

NEMESÁNSZKY ELEMÉR

Szent János Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Hepatológiai Szakrendelés, Budapest

A PBC incidenciájára vonatkozó irodalmi adatok alapján hazánkban több ezer PBC-s beteg él. Többségük egyáltalán nem vagy csak a betegség előrehaladott stádiumában kerül felismerésre.

Az autoimmun patogenezisű kórkép elsősorban a kis epeutak szerkezeti torzulását idézi elő, ezáltal a májműködésre (főleg az excretorius kapacitásra) informatív vizsgálati paraméterek válnak kórossá. A betegség főbb jellemzőit krónikus nonszuppuratív cholangitisként *Sheila Sherlock*, illetve *Peter Scheuer* írta le csaknem fél évszázada.

Az újabb nomenklatúra, illetve a krónikus májbetegség gradációja nem tartható szerencsésnek, mivel a kötőszövetes átépülés általában 15-20 évig tartó, lassú progresszió révén a PBC III. stádiumában észlelhető, és a szövettanilag igazolható cirrhosis csak a IV. stádiumban alakul ki. Az irreverzibilis krónikus laesiót tehát hosszan tartó reverzibilis fázis előzi meg.



A PBC korai stádiumban történő felismerését nehezíti, hogy a diagnózis alátámasztását lehetővé tevő pathognomicus paramétert nem ismerünk.

Az anamnézis, a fizikális státus apró kóros jelei, több vizsgálat leleteinek eredője irányíthatja figyelmünket a krónikus cholestasisra. A legfontosabb jellemző tényezők: 45–60 éves életkor, a női nem jelentős dominanciája, a fáradékonyág, a száraz-viszkető bőr, a Sicca-szindróma, illetve az autoimmun kórképekre jellemző változatos klinikai kép.

Igen fontos a beteg laboratóriumi leleteinek gondos áttekintése, mert az ALP- és GGT-aktivitásoknak, a kissé magasabb koleszterinértékeknek lassú progressziója, az AMA-pozitivitás, illetve a fokozott IgM- és epesavszint a PBC-re karakterisztikus jelek. Sok esetben ezek már hosszú évekkal a betegség felfedezését megelőzően fellelhetők az orvosi dokumentációkban.

A kezelés adekvát gyógyszere a naponta 10–15 mg/ttkg dózisban tartóan adott urzodeoxikólsav (Ursofalk). A betegek 80–90%-a igen jól reagál a kezelésre, és a kóros paraméterekben bekövetkező szignifikáns javulás egyben támogatja a diagnózist is. A korábban arany standardként említett májbiopszia elvégzése esetenként elkerülhető. Az Ursofalk új alkalmazási előiratából kiemelendő, hogy a kezelés első 3 hónapjában az Ursofalk kapszula adagját a nap folyamán elosztva kell bevenni. A májértékek javulásával a napi adag este, egy adagban is bevehető. Ez a tény is javíthatja a compliance-t.

Progresszió észlelése, valamint előrehaladottabb stádium esetén az Ursofalk budenosiddal történő kiegészítésére is sor kerülhet. A korai stádiumban megszülető diagnózis, a beteg gondozása során kialakítandó szoros együttműködés, valamint a hatékony gyógyszeres kezelés kedvezően változtatja meg a betegség természetes lefolyását, megállítja a progressziót, javítja az életminőséget és meghosszabbíthatja a beteg életét.

## A vírushepatitisek megelőzése és antivirális kezelése mint a hepatocellularis carcinoma prevenciója/Prevention of viral hepatitis and its antiviral treatment as the prevention of hepatocellular carcinoma

PÁR ALAJOS

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Mivel a hepatitis B- és C-vírus- (HBV-, HCV-) fertőzés döntő szerepet játszik a hepatocellularis carcinoma (HCC) keletkezésében, a HBV és HCV okozta hepatitis és cirrhosis megelőzése és kezelése egyben a HCC prevencióját is jelentheti. A HCC primer prevencióját képviseli a HBV elleni vakcináció és a donorok szűrése HBV- és HCV-markerekre. A szekunder prevencióhoz sorolható az interferon alapú és/vagy nukleozidanalóg anti-HBV- és anti-HCV-terápia, a cirrhotikus betegek HCC irányában történő alfafoetoprotein + ultrahang szűrése, valamint a HCC kuratív reszekciója/ablatiója utáni adjuváns antivirális kezelés. Várható, hogy a HBV-vakcináció világszerte történő széles körű alkalmazása, továbbá az optimalizált individuális antivirális kezelésmódok, az új nukleozidanalógok és HCV-specifikus proteáz- és polimerázgátlók révén előrelépés történik nemcsak a vírushepatitisek megelőzésében és terápiájában, hanem a HCC prevenciójában is a nem túl távoli jövőben.

## Az NK és citotoxikus T-sejt killer aktiváló és inhibitoros receptorok diszregulációja krónikus HCV-infekcióban/Dysregulation of the NK and cytotoxic T cells in chronic HCV infection

PÁR GABRIELLA<sup>1</sup> ■ SZEREDAY LÁSZLÓ<sup>2</sup> ■ BERKI TÍMEA<sup>3</sup> ■ MISETA ATTILA<sup>4</sup>  
HEGEDÜS GÉZA<sup>5</sup> ■ HUNYADY BÉLA<sup>1</sup> ■ VINCZE ÁRON<sup>1</sup> ■ PÁR ALAJOS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet, Pécs

<sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, Pécs

<sup>4</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

<sup>5</sup>Baranya Megyei Kórház, Patológia, Pécs

*Háttér és célkitűzés:* A természetes ölösejtek (NK) aktivitása az aktivációs és gátló receptorokon keresztüli szignálmechanizmusok egyensúlyának függvénye. Krónikus C-hepatitisben észlelt elégtelen természetes ölösejt-aktivitás hátterében mind bizonyos NK-sejt-aktivitást gátló receptorok fokozott, mind különböző aktivátoros receptorok csökkent expresszióját igazolták a közelmúltban. Jelen munkánkban további – mostanáig nem analizált – inhibitoros (KIR2DL3, KIR3DL1, ILT2), illetve aktivátor (KAR-CD160, NKG2D, NKG2C) receptorok expresszióját vizsgáltuk a HCV-fertőzés különböző formáiban. Mivel a regulatorikus T-sejtek által termelt TGF- $\beta$  csökkenti különböző killer aktivátor receptorok expresszióját, a regulatorikus T-sejt-arány, plazma-TGF- $\beta$  szintek és aktivátor, illetve inhibitoros receptorok expressziója közötti összefüggést is tanulmányoztuk.

*Betegek:* 21 krónikus C-hepatitises, 11 normális GPT-jű HCV-RNS-pozitív vírushordozó, 15 egészséges kontrollt vizsgáltunk. Perifériás vér CD4+CD25<sup>high</sup>+ regulatorikus T-sejtjeinek, KIR2DL3, ILT-2, KIR3DL1, CD160, NKG2D, NKG2C expresszáló NK,

T és NKT sejteinek százalékos arányát, illetve NK-sejt-aktivitást flow-citometriai módszerrel határoztuk meg. A plazma-TGF $\beta$ 1-szintek mérése ELISA-val történt.

**Eredmények:** Krónikus C-hepatitisben az NK-sejtek fokozott KIR2DL3 inhibitoros receptorexpresszióját és csökkent CD160, illetve NKG2D aktivátoros receptorexpresszióját észleltük az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. A CD8+ citotoxikus sejtek CD160, NKG2D, NKG2C aktivátor receptorexpressziója is csökkent krónikus C-hepatitisben, míg a normális GPT-jű vírushordozók esetében ez nem volt kimutatható. Plazma-TGF $\beta$ 1-szintek és az NKG2D-expresszió között fordított arányosságot igazoltunk. *In vitro* TGF $\beta$ 1-kezelés mind az NK-aktivitást, mind az NKG2D killer aktivátor receptor expresszióját gátolta.

**Összefoglalás:** A krónikus C-hepatitisben ismert elégtelen citotoxikus immunválasz hátterében csökkent killer aktivátor, illetve fokozott killer inhibitor receptorexpressziót észleltünk természetes ölüsejteken, T-sejteken, illetve NKT-sejteken. A csökkent aktivátor receptorexpressziót részben az emelkedett TGF- $\beta$ 1-termelés okozta.

## Felső pánendoszkópiák tapasztalatai májtranszplantált betegeken/ Observations with upper panendoscopy in patients with liver transplantation

PÉTER ANTAL, TELKES GÁBOR

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

**Bevezetés:** Az immunszupprimált májátültetett betegek jelentős részénél észlelünk a tápcsatorna felső szakaszának megbetegedésére jellemző panaszokat, tüneteket, amelyek miatt felső pánendoszkópia elvégzése válik szükségessé.

**Célkitűzések:** Vizsgálatunk célja volt, hogy a klinikánk endoszkópos laboratóriumában májtranszplantált betegeken végzett felső endoszkópiák során tapasztalt eltéréseket áttekintsük; eredményeinket összehasonlítsuk a vesetranszplantált betegek leleteivel.

**Beteganyag és módszer:** Klinikánk endoszkópos laboratóriumában 1998. január 1.–2007. december 31. között 79 esetben (38 férfi, 41 nő) került sor májtranszplantált betegen tükrözésre. A betegek átlagéletkora 47,0 év volt. Értékeljük a panaszokat, az endoszkópos képet; 56 betegnél történt biopszia és szövettani vizsgálat. A biopsziás mintából a *Helicobacter pylori* és a cytomegalovírus kimutatását is elvégeztük.

**Eredmények:** A májtranszplantáltakon a vizsgálatok 25%-a vérzés miatti urgens endoszkópia volt, amely szignifikánsan gyakoribb, mint vesetranszplantáltakon. Tizennégy vizsgálatnál ép viszonyokat találtunk; a leggyakoribb endoszkópos és szövettani eltérés a gastritis volt. Hét fekélyt igazoltunk, ez májtranszplantáltaknál lényegesen ritkább, mint vesetranszplantáltaknál. Tizennégy esetben láttunk nyelőcső-visszerességet, ez 6 betegnél masszív vérzést is okozott. Mindössze két májtranszplantált beteg gyomornyálkahártyájából sikerült *Helicobacter pylorit* igazolni; a cytomegalovírus a minták 46%-ában kimutatható volt.

**Következtetések:** A májtranszplantált betegek gastroenterológiai gondozásához, a poszttranszplantációs szövődmények kimutatásához elengedhetetlen a felső pánendoszkópia.

## Súlyos cholestaticus hepatitis szokatlan(?) esete/An unusual(?) case of severe cholestatic hepatitis

SANDIL ANITA ■ SCHULLER JÁNOS ■ SZUNYOGH ILDIKÓ  
DOROS ATTILA ■ BOKOR ÉVA

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház, III. Belgyógyászat, Budapest

Egy 49 éves nőbeteg esetét ismertetjük. Kórelőzményében 19 évvel korábban „pulmonológiai kezelés”, valamint 2 évvel korábban tartós hasmenés hátterében endoszkópos és szövettani vizsgálattal igazolt colitis ulcerosa szerepelt. Ugyanekkor észlelték a magas ALP- és GGT-értékeket, normális bilirubin mellett. Primer szklerotizáló cholangitis gyanúját vetették fel, amelyet az MRCP-lelet alátámasztott – májbiopszia elvégzésébe a beteg nem egyezett bele. Salazopyrin- és Ursafalk-kezelés hatására colitise klinikailag remisszióba került, cholestaticus enzimértékei regrediáltak. Osztályunkra panaszmentesség mellett körülbelül két hét alatt folyamatosan mélyülő icterus miatt került; a sárgaságon kívül a betegnek semmilyen más tünete nem volt. Három alkalommal készült hasi ultrahang, obstrukcióra utaló epeúti eltérés egyiken sem igazolódott. A klinikai kép bizonytalansága és az icterus folyamatos progressziója sürgető helyzetet teremtett; esetismertetésünk során a kivizsgálás és a kezelés további menetét mutatjuk be.

## Terápiás plazmaferézis, hepatocytatranszplantáció. Prométheusz, MARS – hol van Justitia? A szupportív májpótló eljárások indikációja és hatásossága a fulmináns májelégtelenség kezelésében/Therapeutic plasmapheresis in fulminant liver failure

SCHULLER JÁNOS

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház, III. Belgyógyászat, Budapest

A fulmináns májelégtelenség rendszerint igen gyors lefolyású, nagy mortalitással járó, rettegett, de szerencsére viszonylag ritka kórkép. Mindezen tényezők miatt összehasonlító, prospektív vizsgálatokra a kezelésben szinte nincs is mód. Az egyes terápiás eljárások hatásosságát csak nagyon óvatosan, a korábbi adatokkal történő összehasonlítás alapján tudjuk becsülni. Ezt az összehasonlítást is nagyban nehezíti az egyes centrumokban kezelt betegek kis száma, a májelégtelenség különféle etiológiája, a kezelésbe vont betegek esetében a májelégtelenség eltérő súlyossága. A művesekezeléssel analóg, a májműködést tartósan, megbízhatóan pótló eljárással mind a mai napig nem rendelkezünk. A jelenleg elérhető májtámogató eljárások a plazmaferézis, a MARS (molecular adsorbens recycling system) és a Prométheusz célja a „bridging”; azaz a beteg májműködésének lehető pótlása addig, amíg vagy a regenerálódó saját máj újra képes lesz ellátni feladatát, vagy a beteg eljut a májtranszplantációig. A jelen referátum célja az irodalmi adatok alapján a fenti májpótló kezelések és a hepatocytatranszplantáció indikációinak és eredményességének bemutatása, valamint ennek alapján válasz keresése arra a kérdésre, hogy ma, Magyarországon melyik lenne a választandó, a szakma támogatására leginkább érdemes terápiás modalitás.

## CDT-százalék értékei sportolóknál/Values of % CDT in individuals with active sport activity

SZABÓ GYÖRGY<sup>1</sup> ■ SZABÓ GERGELY ■ BAJNÓCZKY ISTVÁN<sup>2</sup>  
JEGESY ANDREA<sup>2</sup> ■ HUSZÁR ANDRÁS<sup>2</sup>  
DINYA ELEK<sup>3</sup> ■ LENGYEL GABRIELLA<sup>4</sup> ■ FEHÉR JÁNOS<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Háziorvosi Rendelő, Enese

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Igazságügyi Orvostani Intézet, Pécs

<sup>3</sup>EGIS Gyógyszergyár, Kutatási Főosztály, Budapest

<sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A rendszeres alkoholfogyasztás mennyiségének megítélése a beteg anamnézisével egyetemben a beteg elmondása alapján rögzíthető adat. Sok esetben azonban a betegek nem közlik orvosukkal érdemlegesen az alkoholfogyasztás mértékét, bizonyos esetekben egyszerűen eltitkolják. Az alkoholos eredetű betegségek (például májbetegség) diagnózisának bizonyítására gyakran szükség lehet olyan objektív paraméterre, amely az eltitkolt alkoholfogyasztást igazolja. Más esetekben, például életbiztosítás megkötésekor vagy igazságügyi vélemény kialakításakor, ugyancsak szükség van az objektív alkoholfogyasztást alátámasztó markerre. Ilyen jelző lehet a szénhidrát-szegény transzferrin mennyisége. A CDT% értéke általunk vizsgált betegekben és nem betegekben nagyon jó markernek bizonyult a napi 60 g alkoholfogyasztás és bizonyos vegyszeres expozíciók kapcsán. Jelenlegi különleges vizsgálatainkban szignifikánsan különböző életvitelű és életcélú sportolókkal foglalkoztunk. A CDT% értékei sportolóknál szignifikáns összefüggést mutatnak a sporttal kapcsolatban használt gyógyszerekkel, nem gyógyszerként használt és úgynevezett táplálékkiegészítő készítményekkel.

## A metabolikus szindróma/The metabolic syndrome

SZOLLÁR LAJOS

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kórélettani Intézet, Budapest

Az utóbbi időben sajátos, széles körű vita alakult ki a nemzetközi irodalomban: sokan megkérdőjelezik a szindróma létjogosultságát, és az egyes összetevők mint külön-külön kockázatok fontosságát hangsúlyozzák, míg mások önálló létezésű tünetegyüttesként értelmezik és egységes kockázatként fogják fel. Az érvek és ellenérvek ismertetése során jelen sorok írója a külön entitásként felfogott elképzelés híve. A metabolikus szindróma a népesség 30-50%-ában fellelhető (a diagnosztikai kritériumoktól függően). Egyike a legveszélyesebb olyan anyagcsere-elváltozásoknak, amelyek az ischaemiás szívbetegség kockázatával járnak, a szindrómában szenvedő

dők atheroscleroticus betegségek iránti fogékonysága és így kockázata 3-4-szer nagyobb, míg a cukorbetegség veszélye – főleg idősebb korban – 6-14-szer nagyobb, mint az egészséges népességé. Kialakulásában három fő patogenetikai tényező elsődlegesét hangsúlyozzák: az egyik álláspont szerint a visceralis elhízás a döntő elem. A hasi zsírszövet mennyiségének megnövekedése nemcsak energetikailag esik a latba, hanem az általános endokrin „mozgósítást” szerve, amikor is számos hormon és a gyulladásban is érintett mediátor zsírszöveti kiáramlása hozhatja létre a szindróma tüneteit. A másik elképzelés az inzulin iránti érzékenység csökkenését tartja elsődlegesnek, de nem világos, hogy a nyilvánvaló örökletes háttér mellett az életmód tényezői (elhízás, fizikai inaktivitás, táplálkozás stb.) hogyan fokozzák az inzulin iránti érzéketlenséget. Felvetik azt is, hogy az inzulinreceptor és szignálrendszer vagy a glükóztanszporterek zavara lehet az elsődleges ok. A harmadik megközelítés a máj inzulinrezisztenciájának elsődlegességét hangsúlyozza, az ectopiás zsírlerakódás az izomzatban is jelentős mértékű, a májban pedig az úgynevezett nem alkoholos steatosis – legalább szövettanilag – jól ismert képében jelenik meg, de az egységesítő elmélet még várat magára.

Magunk a zsírsav-glükóz versengés kapcsán a zsírsav okozta inzulinrezisztencia felől próbáljuk a patogenezist megérteni. Eszerint arra hajlamosakban a „versenyre” szorított, szorongással és depresszióval egyaránt küszködő „nyugati” civilizáció pszichoszociális stresszoraira adott „distress” válasz lehet a fő kiváltó ok, amelynek kulcseleme a tartósan magas zsírsav-koncentráció. A metabolikus szindróma tehát nem más, mint a rossz pszichoszociális közérzet anyagcsere-következménye. A stressz okozta védekezőreakció fontos eleme az inzulinrezisztencia, amely a tárolási kapacitás „háttérbe” szorítása mellett a szervezet összes tartalmát az ártó hatás ellen mozgósítja, így a hypertonia, a szabadzsírsav-koncentráció növekedése, a dyslipidaemia stb. mind effajta következmény. A metabolikus szindróma elleni küzdelem tehát társadalmi szintű „megelőzést” is igényelhet, ugyanakkor az egyén számára a testsúly csökkentése és a fizikai aktivitás növelése segíthet káros következmények kivédésében, így a „kezelés” egyik lehetőségét is szinte tálcán kínálja.

## Toxikus májkárosodás gyermekkorban/Toxic liver injury in childhood

SZŐNYI LÁSZLÓ

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A gyógyszer okozta májkárosodások gyakorisága gyermekkorban a kórházi felvételek 2%-a. Ez az arány onkológiai betegek esetében 22%. A gyógyszer okozta májkárosodás 0 és 5 évesek között gyakoribb, mint idősebbekben. A biotranszformációban részt vevő enzimek rendszerint már a magzatban megjelennek, de egyéves korig aktivitásuk lényegesen alacsonyabb a felnőttkorhoz viszonyítva. A számos gyógyszer metabolizmusában aktív szerepet játszó CYP3A4 a magzatban mérsékelten expresszálódik, de születést követően az aktivitás nő: 1 hónapos korban a felnőttaktivitás 30%-át éri el, 6-12 hónapos korban pedig az 50%-át. A gyermekek hepatotoxin iránti érzékenysége eltér a felnőttektől, lehet fokozott és csökkent is. Az éretlen enzimrendszer lassabban bontja le a toxikus anyagot, ezzel fokozva a mérgező hatást. Ugyanakkor az éretlenség következtében kevesebb toxikus metabolit alakulhat ki, csökkentve a toxikus hatást. A klinikai tünetek rendszerint enyhék és nem jellemzőek, mint láz, rossz közérzet. Láz, kiütés, arthralgia hiperszenzitív reakcióra utal. Mivel a toxikus májkárosodás rendszerint beteg gyermekekben alakul ki, a tünetek sokszor nehezen különíthetők el az alapbetegség tüneteitől. A tünetek megjelenésének ideje az expozíciót követően 5-60 nap között valószínű, de lehetséges 5 nappal korábbi és 60 napon túli megjelenés is. A gyógyszer bevitelét követően megjelenő klinikai tünetek ideje jellemző lehet a károsodást okozó gyógyszerre, a károsodást okozó mechanizmusra. Acetaminophen-mérgezés (dózisdependens) esetén a klinikai tünetek gyorsan, órák, napok alatt kialakulnak. Phenytoin-mellékhatás (dózisdependens és idioszinkrázia) esetében a klinikai tünetek 1-8 hét között alakulnak ki. INH (idioszinkrázia) adása után a tünetek 1-12 hónap múlva jelennek meg. Néhány gyógyszer különböző gyermekekben különböző tüneteket okozhat, mint a diclofenac: akut és krónikus hepatitiszt, amoxicillin/klavulánsav: cholestasist, hepatocellularis károsodást és ritkán akut hepatitiszt. A laboratóriumi eltérések rendkívül változatosak. Szérumtranszferázaktivitás-fokozódás hepatocytanecrosisra; izolált direkt hyperbilirubinaemia membrántranszporter-zavarra; alvadási zavar, hypoalbuminaemia a máj szintetikus működésének gátlására utal. Májelégtelenség vagy a karbamidciklus károsítása hyperammonaemiát okozhat. A vizelet és vér toxikológiai vizsgálata a károsodást okozó szert igazolhatja. A szövettani vizsgálat segíthet az alapbetegség vagy annak aktivitása és a gyógyszermellékhatás elkülönítésében. A gyógyszer és toxin által kiváltott májkárosodás kezelése alapvetően tüneti. Az eltérést okozó gyógyszer adásának kerülése javasolt. Feltételezhetően immunológiai mechanizmusú esetekben a szteroid adása jó hatású. Acetaminophen-mérgezés esetén N-acetilcisztein adása szükséges. Fulmináns májelégtelenség esetén a májtültetés a választható kezelés. A prognózis a gyógyszer okozta károsodás típusától és súlyosságától függ. A gyógyszer elhagyása után a tünetek javulnak, hepatocellularis reakció esetén 15 napon belül, cholestasissal járó reakció esetén egy hónapon túl. Az akut hepatitis icterusszal életveszélyes lehet. Gyermekkorban a gyógyszer által okozott májkárosodás más és ritkább, diagnosztikája nehezebb, mint felnőttkorban. Az eltérés biokémiai, szövettani és klinikai szempontból nagyon sokféle. Gyermekkorban a leggyakrabban májkárosodást okozó gyógyszerek eltérnek a felnőttkoriaktól: acetaminophen, aszpirin, ampicillin, amoxicillin, diphedan és szulfonamid.

## A haptoglobin 1-1 genotípus feltehetően védelmet jelent a primer szklerotizáló cholangitis kialakulása ellen/Haptoglobin 1-1 genotype supposedly have protection against primary sclerosing cholangitis

TORNAI ISTVÁN<sup>1</sup> ■ OROSZ PÉTER<sup>2</sup> ■ PÁR ALAJOS<sup>3</sup> ■ SZALAY FERENC<sup>4</sup>  
CSEPREGI ANTAL<sup>5</sup> ■ PAPP MÁRIA<sup>1</sup>  
MAGYAR AUTOIMMUN MÁJBETEGSÉG VIZSGÁLÓ CSOPORT

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,  
Általános Orvostudományi Kar II. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

<sup>2</sup>Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, II. Belgyógyászat, Miskolc

<sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs,

<sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest,

<sup>5</sup>Otto von Guericke University, Gasztroenterológiai Tanszék, Magdeburg, Németország

*Bevezetés:* A haptoglobin (Hp) egy haemkötő glikoprotein, amelynek antioxidáns, scavenger és immunmoduláns szerepe van. Három fő geno- és fenotípusa van (Hp 1-1, 2-1 és 2-2), amelyek szerkezetükben és működésükben alapvetően különböznek egymástól. Korábbi vizsgálatokban a Hp-polimorfizmus és egyes gyulladásos betegségek kórlefolyása között kapcsolatot tudtak kimutatni.

*Célkitűzés:* A Hp-polimorfizmus vizsgálata autoimmun májbetegségekben.

*Betegek és módszerek:* Több hazai centrum együttműködésével összegyűjtöttünk 72 primer szklerotizáló cholangitises (PSC), 173 primer biliaris cirrhotikus (PBC), 103 autoimmun hepatitiszes (AIH) és 51 overlap szindrómában szenvedő beteget. A kontrollcsoportba 384 egészséges önkéntes, 153 alkoholos cirrhotikus, 155 krónikus C-vírus-hepatitiszes és 45 krónikus B-vírus-hepatitiszes beteg került. A Hp-polimorfizmust szérumból SDS-poliakrilamid gélelektroforézissel és immunoblottal határoztuk meg, amely egyértelműen azonosítja a genotípust is.

*Eredmények:* Az egészséges kontrollokban a Hp 1-1, 2-1, illetve 2-2 genotípusok megoszlási aránya 11,5, 46,1 és 42,4% volt. Az alkoholos és a két vírushepatitiszes csoport Hp-polimorfizmus-megoszlása ettől nem különbözött szignifikánsan. A PSC-ben (férfi/nő: 52/20, életkor: 31±14 év), a Hp 1-1 genotípus teljes hiánya volt megfigyelhető: Hp 2-1: 50%, Hp 2-2: 50% ( $p = 0,0007$ ). A másik három autoimmun májbetegségben, azaz AIH (férfi/nő: 20/83, életkor: 43±15), overlap szindróma (férfi/nő: 15/36, életkor: 40±12) és PBC (férfi/nő: 8/165, életkor 60±11) esetén viszont szintén a kontrollhoz hasonló Hp-genotípus-megoszlást találtunk.

*Következtetés:* Vizsgálataink szerint a PSC az első olyan betegség, amelyben jelentősebb betegszám alapján a Hp 1-1 genotípus teljes hiánya észlelhető. Azt feltételezzük, hogy a Hp 1-1 genotípus komoly védelmet jelent a PSC-vel szemben. A többi autoimmun májbetegségben hasonló eltérést nem találtunk. A Hp molekula genotípusai különböző módon modulálják az immunreakciókat, feltehetően elsősorban a veleszületett immunitás szintjén, amelyben a három eltérő térszerkezetnek is lehet szerepe. A megfigyelések további, elsősorban immunológiai, vizsgálatokat igényelnek.

## A májrak mint a májátültetés indikációja/Liver cancer as an indication of liver transplantation

VÉGSŐ GYULA ■ KÓBORI LÁSZLÓ ■ GÖRÖG DÉNES ■ FEHÉRVÁRI IMRE  
NEMES BALÁZS ■ GERLEI ZSUZSA ■ PÉTER ANTAL ■ JÁRAY JENŐ

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

A szervátültetésre váró betegekben kialakult rosszindulatú daganat a transzplantációt ellenjavallja. Ez alól, megfelelő feltételek mellett, a májrak (hepatocellularis carcinoma – HCC) jelenthet kivételt. A HCC esetében májreszekciót kell választani akkor, ha a daganat reszekálabilis, és a májfunkció a reszekció okozta tömegvesztés ellenére nem károsodik. A HCC azonban döntően zsugorodott májban (alkoholos, hepatitis B-, C-vírus-eredettel) alakul ki, ahol a reszekciót a beszűkült májműködés gyakran lehetetlenné teszi. Az ilyen esetekben a betegek számára a legtöbb gyógyulási esélyt a májátültetés jelentheti, amely a májrak és az alapbetegség, a májcirrhosis egyidejű megoldása lehet. Az 1980-as évekre a májtranszplantáció a májcirrhosis rutin kezelési eljárásává vált. Sok centrum HCC-ben szenvedő recipiensüket is májátültetésben részesített. A kezdeti eredmények azonban, a betegselekción hiányából is adódóan, nem voltak kedvezőek, az 5 éves túlélés 15–36% közöttinek bizonyult. Az eredmények lényeges javulása a milánói szelekciós kritériumok (Milan criteria) bevezetésének és betartásának volt köszönhető. Ezek szerint a májátültetéshez elfogadható, ha a HCC szoliter és kisebb 5 cm-nél, vagy ha többes, a daganatos góccok száma legfeljebb 3, és egyik daganat mérete sem haladja meg a 3 cm-t, továbbá nincs érinvázió és extrahepaticus tumorterjedés. A milánói kritériumok betartásával HCC miatt végzett májtranszplantáció után a betegek 5 éves túlélése 81%, a tumorkiújulás aránya pedig 10% alatti. A májrak incidenciája és a halálozásban játszott szerepe nemcsak Ázsiában magas, de a nyugati országokban is növekszik. A HCC miatt egyre több beteg vár májátültetésre, ugyanakkor a májdonorok száma alacsony. Az igény és a lehetőség közötti különbség mérséklésének egyik módja az élő donoros májátültetés (LDLT – living donor liver transplantation). A HCC-ben szenvedő beteg számára a tumor progressziója

szempontjából sem lényegtelen a várakozási idő, amelyet az LDLT jelentősen lerövidíthet. Az olyan országokban, ahol a kadáveres transzplantációk száma alacsony, a HCC-s betegeknek, ha a májresekció nem kivitelezhető, az élő donoros májátültetés adhat esélyt a túlélésre.

## Sikeres hepatitis C-vírus-elimináció ismételt interferonterápiával korábban nonreszponder betegnél/Successful elimination of HCV after repeated interferon therapy in a patient who was earlier nonresponder

WIMMER ALEXANDRA ■ FEHÉR JÁNOS ■ LENGYEL GABRIELLA

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

A krónikus B- és C-hepatitis talaján gyakran alakul ki hepatocellularis carcinoma. A hepatitis B-vírus direkt módon, a hepatitis C-vírus indirekt módon játszik szerepet a hepatocarcinogenesisben.

*Célkitűzés:* Egy olyan különlegesen érdekes eset demonstrálása, amelynek során az idejében felfedezett duplex hepatocellularis carcinoma műtéti megoldását követően kombinált PEG-interferon- $\alpha$ -2a és ribavirin kombinált kezelés a hepatitis C-vírus eliminálásához vezetett.

*Esetbemutató:* Az 53 éves férfi beteg anamnézisében krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés szerepel. 1995-ben a szövettani vizsgálat már májcirrhosist igazolt. Egy évre rá hagyományos interferonkezelésre nonreszponder volt. A CT-vizsgálat 2002-ben többgócú térfoglaló folyamatot igazolt a májban. A citológiai vizsgálattal is alátámasztott operábilis hepatocellularis carcinoma miatt bal oldali hepatektomia történt. A műtét után 4 évvel a beteg 1 évig tartó PEG-interferon- $\alpha$ -2a és ribavirin kezelésre virológiailag negatívvá vált.

*Következtetés:* Krónikus májbetegségekben egy időben több gócból is kiindulhat neoplasztikus folyamat. A PEG-interferon- $\alpha$ -2a és ribavirin kezelés hatásos lehet előrehaladott krónikus májfolyamatok esetén is, akár a már kialakult hepatocellularis carcinoma műtéti eltávolítását követően.

## Difficult-to-treat patients and their management/Nehezen kezelhető betegek és terápiás vezetésük

DOC. MUDR. P. URBÁNEK, CSC

Dept. of Internal Medicine, 1<sup>st</sup> Medical Faculty of Charles University and Central Military Hospital, Prague

Approximately 170 million people are infected with hepatitis C virus (HCV) worldwide. Spontaneous clearance following acute hepatitis C seems to be very rare, it occurs in less than 25% of cases. Regarding mortality, there are 10 000-20 000 HCV related deaths per year in the USA. This high number is expected to triple within the next 15 years. It is believed that in Europe this evolution will be almost the same. HCV related liver disease remains to be the most prevalent disease leading to liver transplantation in developed countries (1).

The only way how to prevent all these serious consequences of chronic HCV infection is to eradicate the virus, e.g. to achieve the long term absence of the virus. If this *primary goal* is achieved, all *secondary goals* may also be expected: reducing the risk of hepatocellular carcinoma (HCC), improving liver histology and slowing down the progression of liver lesion (even preventing transplantation in advanced liver disease), improving the quality of life, preventing virus transmission etc.

The historical sustained virological response (SVR) rates by standard interferon alfa (IFN) monotherapy and by combination of standard IFN + ribavirin (RBV) are shown in *Fig. 1* (2). SVR rates were improved by the prolongation of therapy (24 to 48 weeks) and by adding RBV to IFN. Combination of IFN + RBV was the therapy of choice in the late 1990s. In the year 2000 the new formulation of IFN became available and a so-called pegylated interferon (PEG-IFN) era began (3, 4). Standard therapy was changed rapidly to combination of PEG-IFN + RBV and further improvement of SVR rate was achieved. In all clinical trials conducted with both standard and pegylated IFN based treatments, HCV genotype 1 was proved to be a strong negative predictor of SVR. If combination of PEG-IFN + RBV SVR rates are evaluated, more than 50% of such patients do not respond. Therefore it is important to identify patients who are likely to achieve SVR and those who are not. So far the most reliable tool for such prediction is the early viral kinetic profile which is defined by the changes of viremia in the first 12 weeks of antiviral therapy. Standard definitions for different patterns of response are shown in *Table 1*. Except for patterns with high likelihood of SVR (RVR, cEVR) there are some other types called suboptimal viral response. The time and viral criteria of this subgroup are shown in *Fig. 2*. Key principles regarding nonresponse include:

1. Compliance – adverse effects may decrease patient's compliance, therefore the appropriate management of side effects is necessary.
2. Inadequate dosing – patient factors may require higher drug dosage than in usual cases.
3. Steatosis – insulin resistance impairs negatively the response rate to antiviral therapy.
4. Some patients may be inherently resistant to IFN.

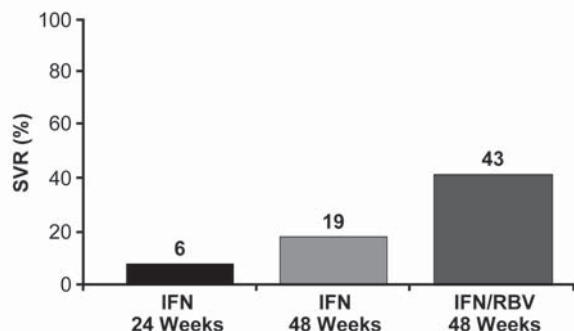


Fig. 1 | SVR rates with standard IFN (McHutchison 1998)

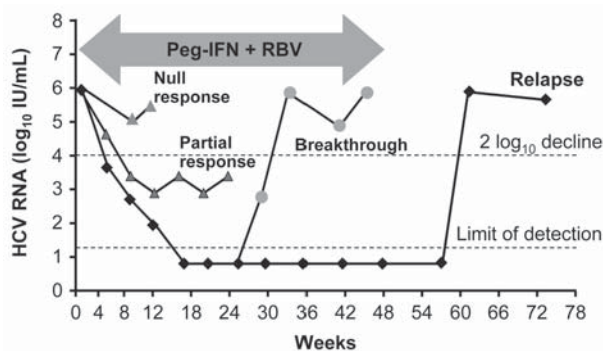


Fig. 2 | Suboptimal virologic responses

*Preventing relapse*

There are two critical issues regarding possible relapse of HCV infection after completion of treatment:

1. RBV dosage – many trials proved the critical role of adequate RBV dosage in preventing relapse. Trial by *Fried et al.* (iv) published in 2002 showed that addition of RBV to PEG-IFN monotherapy decreased the relapse rate. Furthermore, other trials (iii,5) showed the clear association of SVR rate with the dose of RBV in relation to body weight.
2. Duration of HCV RNA negativity – slow responders and patients becoming HCV RNA negative between weeks 12–24 may benefit from an extended duration of therapy (up to 72 weeks). The most apparent benefit of extension of therapy was described in genotype 1 patients.

**Steatosis**

Steatosis is more prevalent among HCV positive patients than in the general population. Significant steatosis was found in 40-60% in HCV positive patients and in 14–30% in the general population (6). Two types of steatosis may be distinguished: *viral steatosis* caused by HCV itself (esp. GT3) and *metabolic steatosis* caused by insulin resistance (diabetes and overweight – obesity). Both types may be negatively influenced by alcohol abuse. Insulin resistance significantly reduces the SVR rates (33% vs. 61%) (7). These facts lead to a quite simple question: does insulin resistance reduction lead to the better SVR rates? Unfortunately, there is a lack of data in the literature in this regard. Just one small cohort study with the weight reduction before the beginning of antiviral treatment was

Table 1 | Definitions of patterns of virologic responses

Rapid Virological Response (RVR)	undetectable HCV RNA (< 50 IU/mL) in week 4
complete Early Virological Response (cEVR)	undetectable HCV RNA in week 12
partial Early Virological Response (pEVR)	detectable HCV RNA in week 12 with $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL reduction from baseline
Sustained Virological Response (SVR)	HCV RNA < 50 IU/mL in week 24

Table 2 | Outcomes of different retreatment regimens (selected studies) in nonresponders and relapsers to PEG-IFN based therapy

Outcomes in nonresponders to PEG-IFN + RBV				
Study/investigator	Treatment	Genotype	N (Previous treatment)	SVR rate
REPEAT (IX)	PEG-IFN 2a + RBV × 48weeks	1 (> 90%)	473	8%
	PEG-IFN 2a + RBV × 72 weeks	1 (> 90%)	469	16%
DIRECT (X)	CIFN 9µg/day +RBV	1 (95%)	245	5.3% in week 12
	CIFN 15µg/day + RBV	1 (96%)	242	9.5% in week 12
Nelson (XI)	AlbIFN + RBV	1 (> 90%)	115 (63% to 91% of patients previously received PEG-IFN + RBV)	11% (GT 1 patients previously treated with PEG-IFN + RBV)
EPIC3 (XII)	PEG-IFN 2b + RBV × 48 weeks	1 (81%)	196 (PEG-IFN 2a)	6% (PEG-IFN 2a)
		2/3 (15%)	280 (PEG-IFN alfa2b)	7% (PEG-IFN 2b)
Outcomes in relapsers to PEG-IFN based therapy				
Kaiser (XIII)	CIFN 9µg/day + RBV × 72 weeks	1	120	69%
	PEG-IFN 2a + RBV × 72 weeks			42%
EPIC3 (XIV)	PEG-IFN 2b + RBV × 48 weeks	1 (81%)	164 (PEG-IFN 2a)	34% (PEG-IFN 2a)
		2/3 (15%)	180 (PEG-IFN 2b)	32% (PEG-IFN 2b)

published till date (8). Results of this study support the hypothesis of positive influence of weight reduction on SVR rate. The other possible option how to decrease insulin resistance is to use insulin sensitizers. This option is still under investigation and the results are not available yet.

#### *Retreatment options for patients with previous treatment failure*

SVR rate among previous nonresponders to standard IFN monotherapy following retreatment with PEG-IFN + RBV ranges from 25% to 30%. Previous nonresponders to standard IFN + RBV who are later retreated with PEG-IFN + RBV achieve an overall SVR rate of 10% to 15%. The highest SVR rate following retreatment with PEG-IFN + RBV has been demonstrated among relapsers to previous standard IFN + RBV. The SVR in this subgroup is 40-50%. Therefore, relapsers have the best chance of achieving SVR after PEG-IFN + RBV.

The challenge we are facing nowadays is the retreatment of patients previously unsuccessfully treated by PEG-IFN + RBV combination. *Table 2* shows the results of trials addressing this issue. These data show that SVR can be achieved in substantial portion of patients. The prognostic value of HCV RNA in week 12 of therapy was also proved. The REPEAT study showed that SVR rate in the subgroup of patients with HCV RNA below 50 IU/ml in week 12 ranges from 53 to 68% after 72 weeks of therapy. The SVR rate of HCV RNA positive patients was 2–6% in week 12.

#### *Future options of retreatment*

Near future therapeutical options include likely the combination of new modified interferons (alumininterferon) with RBV and other antiviral compounds. The most promising results were achieved with combinations *boceprevir* + PEG-IFN + RBV and *telaprevir* + PEG-IFN + RBV.

#### *Summary*

- Relapsers to previous IFN based therapy are better candidates to retreatment with PEG-IFN + RBV than nonresponders.
- Nonresponders to standard IFN/RBV are more likely to respond to retreatment *vs* those previously treated with PEG-IFN + RBV.
- Nonresponders with negative predictors (advanced fibrosis, insulin resistance) are not good candidates for retreatment.
- Promising results with new compounds were achieved even in the setting of null response.

## A Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház – Rendelőintézet

(1096 Budapest, Nagyváradi tér 1.)

főigazgatója pályázatot hirdet

*a II. Belgyógyászati Osztályon belgyógyász szakorvosi vagy szakorvosjelölti állásra.*

#### *A pályázathoz csatolni szükséges:*

szakmai önéletrajzot, képesítést igazoló okiratok másolatát, működési nyilvántartásról vagy működési nyilvántartásba vételről szóló igazolást, erkölcsi bizonyítványt, beleegyező nyilatkozatot a pályázat elbírálásában részt vevők betekintési jogáról.

A pályázati eljárás lefolytatása, az elbírálás módja: a Kjt. eu. ágazatban történő végrehajtásra kiadott rendeletben foglaltaknak megfelelően.

A pályázatokat az intézmény címére kérjük benyújtani.

Érdeklődni *dr. Koiss István* orvos igazgatónál lehet.

Telefon: (06-1) 219-6119