

MÁJBETEGEKÉRT ALAPÍTVÁNY

Fővárosi Szent László Kórház

(Hepatológia – gastroenterológia)

Elnök: Telegdy László dr

Telefon (36-1) 455 8228 Fax: (36-1)4558117

e-mail: villert@lamb.hu

1097 Budapest Gyáli út 5-7

MÁJKUTATÁSI ALAPÍTVÁNY

SE II. Belklinika

Tiszteletbeli elnök: Prof.Dr.Fehér János

Elnök: Dr.med.habil. Lengyel Gabriella

Tel./fax: (36-1) 317 4548

e-mail: feher@bel2.sote.hu

1088 Budapest Szentkirályi u.46

12. Májnap

A 12. Májnapot a Májbetegekért Alapítvány és a Májkutató Alapítvány közösen rendezi, az Orvosi Hetilap alapításának 150. évfordulójának tiszteletére.

Időpont: 2007 május 11 péntek. 9³⁰ – 16⁰⁰

Helyszín: Semmelweis Egyetem Elméleti Tömb, Budapest IX, Nagyvárad tér

Szervező: New Instant DC (1013 Budapest, Attila út 29, ügyvez. ig.: Blahó Judit)

Program:

9⁰⁰-tól regisztráció, kiállítók

9³⁰ **Prof. Dr. Fehér János:**

1. az Orvosi Hetilap

2. Alkoholos és nem-alkoholos steato-hepatitis

10¹⁵ **Dr. med. habil. Lengyel Gabriella:** Hepatitis C vírusfertőzés és depresszió

10⁴⁵ **Dr. Rókus László Ph.D.:** Vírushepatitiszek elleni védőoltások: kit, mikor, hányszor oltunk?

11¹⁵ **Dr. Péter Zoltán, Ph.D.:** A háziorvos szerepe a krónikus B- és C hepatitis felismerésében és kezelésében

11⁴⁵ **Prof. Dr. Ludwig Endre:** Antibiotikus kezelés speciális szempontjai májbetegségekben

12¹⁵– 13⁰⁰ Szünet, büfé

13⁰⁰ **Telegdy László dr.:** A hepatitis C személyre szabott kezelése

13¹⁵ **Szalka András dr.:** Gombás infekciók krónikus májbetegségekben

13⁴⁵ **Prof. Dr. Nemesánszky Elemér, Prof. Dr. Szalay Ferenc, Telegdy László dr.:**

Konzilium: interaktív kazuisztikai fórum a hallgatók bevonásával

15¹⁵ **Prof. Dr. Szalay Ferenc:** A metabolikus X szindróma és a máj

15⁴⁵ Tesztírás

Regisztrált résztvevők részére 10 kreditpont várható.

Májbetegekért Alapítvány:

Májkutató Alapítvány

Telegdy László dr. elnök
Makara Mihály dr. kurátor

Prof. Dr. Fehér János tiszteletbeli elnök
Dr. med. habil. Lengyel Gabriella elnök

Prof. Dr. Fehér János
főszerkesztő

Az Orvosi Hetilap 150 éves

Az Orvosi Hetilapot Markusovszky Lajos 1857-ben alapította. A jelenleg is kiadásra kerülő szaklapok között a világ hatodik legrégebbi orvosi szakfolyóirata. Olyan lapok előzik meg, mint a New England Journal of Medicine, a Lancet, a Wiener Medizinische Wochenschrift, Münchener Medizinische Wochenschrift, a Nederland Tijdschrift voor Geneskunde, s egyidős a British Medical Journal tudományos folyóirattal. Hosszú időn át egymaga jelentette a magyar orvostudomány fórumát, és a későbbiek során is annak egyik legfőbb tényezőjévé vált. A lap kiadója az utóbbi 15 évben tíz éven át, 1991-2001 között, a Springer Hungarica volt, majd 2001 július 1-től 2006 végéig a Medicina Kiadó Rt. 2007. évtől kezdődően a legrégebbi magyar kiadó, az Akadémiai Kiadó gondozásában fog az Orvosi Hetilap megjelenni. A kiadó váltással változatlanul hűek maradunk Markusovszky Lajos elgondolásához, de továbbfejlesztjük elképzelését azzal, hogy a magyar nyelv megtartása mellett, a papírformátumú és elektronikus megjelenés mellett internetes kiadásban (*Hungarian Medical Journal - Orvosi Hetilap International Edition*) angol nyelven is megjelentetjük a dolgozatok többségét, elsősorban azzal a céllal, hogy a magyar kutatók dolgozatai, kutatásuk eredményei, a világhálón keresztül az egész világra eljussanak. Reméljük, hogy a jövőben, az internetes megjelenéssel (nemcsak az összefoglalók, hanem a teljes dolgozat terjedelmében) és az Orvosi Hetilap International Edition kiadásával az idézettség is nőni fog, és lapunknak is lesz a világ más részeinek szakfolyóirataival is összehasonlítható impakt faktora. Hagyományos rovataink mellett olyan új rovatokat is indítottunk, melyekre a mai orvosi gyakorlatban különösen szükség van. Külön kiemelendő a három éve sikeres *Mindennapok gyakorlata* rovat. Hasonló eredményre számítunk a nemrégiben indult *Betegségek röviden* rovat, valamint a mostani évtől kezdődő új rovat a *Metaanalízisek tanulságai* esetén is.

Prof. Dr. Fehér János
Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belklinika, Budapest

Alkoholos és nem alkoholos steatohepatitis

A rendszeres és nagyobb mérvű alkoholfogyasztás számos káros hatással jár az emberi szervezetre. A patológiás hatást befolyásolja az elfogyasztott alkoholos ital mennyisége, rendszeressége és időtartama. A genetikai adottságok mellett lényeges az is, hogy szervezetünknek van-e valamilyen megbetegedése, továbbá fontos a nem kérdése is, mivel a női szervezet az alkohol lebontását kevésbé gyorsan végzi, mint a férfiak szervezete, továbbá a női szervezet általában is érzékenyebb az alkohol okozta károsodásra. Az alkohol káros hatásai közé tartoznak a máj, a gyomor, a hasnyálmirigy, a szív és az agy bizonyos megbetegedései. Legelterjedtebb az alkohol okozta májkárosodás, mely lehet reverzibilis és irreverzibilis. Míg napi 10-15 gramm alkoholnak megfelelő szeszes italnál kevesebb elfogyasztása nőkben és 20-30 gramm alkoholt tartalmazó szeszesital fogyasztása férfiakban egészséges szervezet esetén nem jár káros következménnyel, addig a nőknél napi 30-40 gramm, férfiaknál napi 60-80 gramm alkoholnál nagyobb mennyiségű szeszesital rendszeres elfogyasztása 10-15 év alatt a szeszes italt fogyasztók felében előbb alkoholos steatohepatitist hoz létre, majd irreverzibilis májkárosodáshoz, májcirrózishoz vezethet. A májzsugor halállal járó következményei lehetnek: májelégtelenség és a májrák kialakulása. Magyarországon az egy főre jutó évi tiszta szesznek megfelelő alkoholfogyasztás mintegy 12 liternek felel meg. Évente nálunk mintegy 8000 ember hal meg májbetegség következtében, ennek 2/3-a a nagymértékű alkoholfogyasztás következtében kialakult idült májbetegség, további 1/3-át, pedig hepatitis vírusok (B, C, D hepatitis vírus) okozta krónikus májgyulladás, illetve veleszületett anyagcsere betegség okozza. Az idült májbetegség talaján, különösen akkor, amikor már a májcirrhosis (májzsugor) is kialakult, az esetek 10-15 %-ában, elsődleges májrák is kifejlődhet.

A nem-alkoholos steatohepatitis metabolikus májbetegség, mely obesitas, hyperlipidaemia, diabetes mellitus esetén alakul ki. A folyamatban az oxidatív stressz játszik fontos szerepet. Patogenetikailag két lépcsős mechanizmusú: előbb a májsejtekben zsírlakódás jön létre, majd ezt követően az oxidatív stressz eredményeként periportálisan, később a májlebenyek között is gyulladásos reakció lép fel, mely végül a májcirrhosis szöveti képéhez vezet. A korábban ismeretlen eredetű májcirrhosis esetek jelentős részének a nem-alkoholos steatohepatitis az okozója.

Dr. med. habil. Lengyel Gabriella
(Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belklinika, Budapest)
A hepatitis C vírus fertőzés és depresszió

A világon kb. 170 millió ember szenved krónikus C hepatitisben. A krónikus C vírushepatitisek között a depresszió előfordulása gyakoribb, mint az egészséges lakosságban, a betegek kb. 58%-ban ismerhető fel.

A szerzők az irodalmi adatok alapján áttekintik a májbetegségben fellépő depresszió aetiológiáját, vizsgálva a HCV neuropathogén hatását. Ismertetik azokat a kutatási eredményeket, amelyek bizonyítékkul szolgálhatnak a hepatitis C vírus központi idegrendszerben okozott elváltozásaira.

A HCV kezelésére alkalmazott α -interferon egyik mellékhatása a depresszió. A szerzők ismertetik az interferon okozta depresszió biológiai alapjait, keletkezését, következményeit krónikus C hepatitisben, és áttekintik a depressziós beteg kivizsgálásának menetét. Összefoglalják a krónikus májbetegségek pszichiátriai gyógyszeres kezelésének lépéseit. Fontos annak a mérlegelése is, hogy a depressziós krónikus C hepatitises beteg kezelhető-e interferonnal. Az interferon kezelés elmulasztása a májbetegség fatális kimeneteléhez vezethet. A helyes döntés meghozatalához megfelelő együttműködés szükséges a belgyógyász és a pszichiáter között.

Dr.Rókus László

Vírushepatitiszek elleni védőoltások: kit, mikor, hányszor oltunk?

2005-ben 481 (A: 279; B: 119; C: 22; ismeretlen: 61 beteg), míg 2006-ban 657 regisztrált heveny vírus hepatitisz fordult elő Magyarországon.

Az 1999-2000-ben történt seroepidemiológiai fölmérés szerint a vizsgált személyek (5.216 fő) 22,6%-a volt védett.

Megállapítható, hogy a fiatal népesség nagyobb százaléka válik fogékonyá a HAV fertőzésre.

HAV védőoltás (passzív, aktív).

Passzív

- Kontakt személyek
- Expozíció után mihamarabb (14 napon belül)
- Endémiás területre utazók preexposíciós oltása
 - Adag: 0,02 ml/ttkg
 - Hatékonyság: 80%
 - Vírus replikációt nem akadályozza meg
 - Védőhatás: néhány hónap

Aktív

- Járványügyi helyzet
- Endémiás/hyperendémiás országok látogatása (> 3 hónap)
- Élelmiszer- vendéglátó-iparban, élelmiszerekkel, gyermekközösségekben dolgozók; szennyvízkezelők, csatornamunkások, hulladékszállítók
- Veszélyeztetettek (alapbetegség, életmód)
 - Haemophiliások
 - Krónikus májbetegek (májcirrhosis!)
 - IVDU
 - Homosexualis személyek

Oltóanyagok

AVAXIM

- 2 éves kortól + felnőttek
- 2 oltás (0 + 6-12 hónap)

HAVRIX

- HAVRIX 720 JUNIOR
 - 1 éves kortól
 - 2 oltás (0 + 6-12 hónap)
- HAVRIX 1440
 - > 18 é
 - 2 oltás (0 + 6-12 hónap)

VAQTA

- VAQTA JUNIOR
 - 2-17 é
- VAQTA
 - > 17 é
 - 2 oltás (0 + 6-18 hónap)

Kombinált készítmények

TWINRIX gyermek (6 hó – 16 év)

: 1 adag: 360 ELISA E HAV +
10 ug DNS rekomb. HBsAg

TWINRIX felnöttek (> 16 év)

: 1 adag 720 ELISA E HAV +
20 ug DNS rekomb. HBsAg

: 3 oltás

Védőoltás mellékhatásai

Lokális reakciók

fájdalom (51,1%)

érzékenység (52,6%)

melegség (17,3%)

bőrpír (12,9%)

duzzanat (13,6%)

Általános reakciók

gyengeség (3,9%)

láz (2,6%)

hasi fájdalom (1,3%)

hasmenés (2,4%)

hányinger (2,3%)

izomfájdalom (2,0%)

fejfájás (16,1%)

pharyngitis (2,7%)

menstruációs zavarok (1,1%)

túlérzékenységi reakciók < 1% (urticaria, exanthema)

HBV védőoltás (passzív, aktív)

Átvészeltség (Magyarország: ~ 1%)

Megelőzés

Nem specifikus védelem

Immunizáció (passzív, aktív)

Passzív

HBIG

Indikáció

- eü. dolgozók inoculatiós v. contaminatiós balesete HBsAg+ tart. mintával (im. v. iv. kiszerezés; 5 ml átlag adag im. inj.)
- HBsAg + májbetegség miatt májtransplantatióban részesült betegek havi immunprophylaxisa
- HBV + személlyel történt sexualis contactus
- újszülöttkorban a HBV verticalis transmissio elleni védelem (+a)

Aktív

: recombinans vaccinák, kiváló antigenitással, nincs interferencia jelenség a maternalis ellenanyagokkal, HBIG-al, más vakcinával, újszülötteknek is adható

: Engerix-B (10 µg/0,5 ml és 20 µg/1,0 ml)

H-B-VAX PRO (10 µg/1,0 ml és 40 µg/1,0 ml)

: Alapimmunizálás: 0, 1 és 6 hónap

: Im. injekció

: Booster: 5 évente

: WHO ajánlás: HBV infekciót tekintve alacsony incidenciájú országokban a következő csoportokat kell immunizálni:

1. eü. dolgozók

2. HBsAg hordozó anyák újszülöttjei

3. 11-13 éves serdülőket (Mo: - 14 éves kor)

: Hatékonyság: 40 évnél fiatalabb személyekben > 90% a seroconversio

: Ha az anti-HBsIg titer < 10 mIU/ml - HBV infekció alakulhat ki

Kötelező:

Középfokú és felsőfokú eu. képzést adó oktatási intézmények

tanulói/hallgatói számára (I. évf. – ellenőrzés)

HBV infekciót illetően magas kockázatú csoportok, személyek, akiknek HB vakcináció ajánlott

1. Humán vérrel dolgozók (laborosok, fogászok stb.)
2. Haemophiliás betegek
3. Rendszeresen HD betegek
4. Gyakori transfusiora szoruló betegek
5. HBsAg + anyák újszülöttjei
6. Mentálisan károsodott személyek, akik eu. intézményekben élnek
7. Iv. kábítószerélvezők
8. Elítéltek és fegyőrök
9. Homosexualis férfiak
10. Promiscualis heterosexuales személyek v. akik STD-ben szenvednek
11. HBV-t tekintve magas endémiájú területen élő lakosság
12. HBsAg hordozók családtagjai
13. HBV-t tekintve endémiás területre utazók (sexualis contactust létesítők)
14. 10-14 éves serdülőben lévő korosztály

Szerokonverziós arány: 50-95% (kor, alapbetegség függvénye)

Újszülöttek postexpositiós vakcinációja

Aktív és passzív oltás

Egészségügyi dolgozók HBV fertőzés elleni védőoltása

HBV fertőzés postexpositiós prophylaxisa

HDV fertőzés megelőzése

Dr. Péter Zoltán

A háziorvos szerepe a krónikus B- és C-hepatitis felismerésében és kezelésében

Az Országos Epidemiológiai Központ adatai szerint Magyarországon a krónikus HBV fertőzés prevalenciája 0,3 %, a krónikus HCV fertőzésé 0,7 %. Ez azt jelenti, hogy egy 1000-2000 lakosú háziorvosi körzetben átlagosan 3-6 krónikus HBV és 7-14 krónikus HCV fertőzött van. Mindkét idült vírusfertőzés jelentős morbiditással és mortalitással jár (májcirrhosisba mehetnek át annak összes szövődményével és a májrák egyik fő kóroki tényezőjét képezik), ugyanakkor a fertőzöttek fertőző forrásként is szerepelnek. Kezdeti stádiumában a krónikus vírushepatitis kevés olyan tünettel jár, amely a betegeket orvos felkeresésére késztetné. Ezért fontos szerep jut a háziorvosoknak és üzemorvosoknak, akik véradók és terhesek virológiai szűrővizsgálati leletei alapján krónikus vírusfertőzötteket, illetve munka alkalmassági vizsgálatok vagy különböző betegségek kapcsán végzett májenzim és hasi ultrahang vizsgálati leletek alapján májbetegeket fedezhetnek fel pácienseik között. A kóros májenzim emelkedés hátterében, ha az alkoholos májbetegeket kizártuk leggyakrabban nem alkoholos steatosis/steatohepatitis áll, de minden idült májbetegségben szenvedő betegnek érdemes egy alkalommal HBV és HCV szerológiai vizsgálatot kérni (kivéve az egyértelműen alkoholos májbetegségben szenvedőket, illetve alkoholfüggőket). A háziorvosok jól ismerik saját pácienseik kórelőzményét, így ez is segíthet abban, hogy májbetegeik közül kiemeljék azokat, akiknek HBV vagy HCV infekcióra hajlamosító tényező szerepel anamnézisében (pl. 1992 előtt kapott transzfúzió, egyszer használatos tűk rendszeresítése előtti injekciós kezelések, kábítószer fogyasztás, családban HBV/HCV fertőzött stb.). A vírusszerológiai vizsgálatokkal kiszűrt HBV, HCV fertőzötteket, de a kóros májenzimmel, ultrahang lelettel rendelkezőket is érdemes hepatológiai szakrendelésre irányítani a kórkép és etiológia tisztázása, valamint a kezelési lehetőségek elbírálása céljából. Ebben azonban nem merül ki a háziorvos szerepe. A HBV, HCV fertőzöttek egy része antivirális kezelésre alkalmas lesz és ezek legalább havi rendszerességgel megfordulnak a kezelésüket végző hepatológusnál, de a kezelés mellékhatásaival olykor háziorvosukat is felkereshetik. Ezért fontos a leggyakoribb mellékhatások (influenzaszerű tünetek, gyengeség, étvágytalanság, anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, ingerlékenység, depresszió, hajhullás) ismerete mellett a ritkább, gyakorlatilag bármely szervet és szervrendszert (szív, vese, bőr, immunológiai, endokrin, idegrendszeri stb.) érintő mellékhatások lehetőségének szem előtt tartása.

Az antivirális kezelésre nem alkalmas betegekkel is foglalkozni kell. Fel kell hívni figyelmüket az egészséges életmód fontosságára (alkoholfogyasztás kerülése, megfelelő étrend, vitaminbevitel, ideális testsúlyra való törekvés, májkárosító gyógyszerek kerülése stb.), meg kell velük beszélni a kontrollvizsgálatok jelentőségét (évente labor és ultrahangvizsgálat), az egyéb gyógyszeres (pl. silymarin, ursodeoxycholsav) kezelési lehetőségeket és tanáccsal kell ellátni őket az alternatív gyógyászat reklámozta lehetőségek sűrűjében való tájékozódáshoz. A már cirrhosis stádiumában lévő betegek esetében fél évente hasi ultrahangvizsgálatot és alfa-foetoprotein vizsgálatot kell végezni a hepatocellularis carcinoma korai felfedezése érdekében. Tisztázni kell a nyelőcső visszeresség jelenlétét (felső panendoscopia), figyelni kell a decompensációra utaló tünetek (ascites, oedema, icterus) valamint szövődmények (portalis encephalopathia, tápcsatornai vérzés) megjelenésére és megfelelő tüneti kezelést kell beállítani (oesophagus varicositas esetén propranolol, vízretenció esetén diureticum, anaemia esetén folsav, megelőző tápcsatornai vérzés esetén H2-blokkoló, portalis encephalopathia esetén húsmentes étrend, laktulóz stb.). Ha májrák alakul ki krónikus vírusfertőzött betegünkénél, akkor is hepatológus vagy májsebész segítségét

kell kérni a szóba jövő kezelési lehetőségek elbírálása céljából (resectio, transplantatio, radiofrekvenciás ablatio, chemoembolisatio). Egyre nagyobb számban találkozhatnak a háziorvosok májtranszplantáción átesett krónikus vírushepatitises beteggel is. Bár ezek a betegek többnyire a Transzplantációs Klinikához vagy hepatológusukhoz fordulnak panaszaikkal, mégis ismerni kell gyógyszereiket, azok lehetséges mellékhatásait.

Más betegségekhez hasonlóan a májbetegek kivizsgálásában és kezelésében is egyre újabb lehetőségek állnak rendelkezésre. Érdeemes ezeknek helyét, szerepét időnként áttekinteni, hogy egészségügyünk mai viharos helyzete ellenére is korszerű kezelést nyújthassunk betegeinknek.

Ludwig Endre

Szent László Kórház, Semmelweis Egyetem, ÁOK, II Belklinika Infektológiai Tanszéki
Csoport

Az antibiotikum kezelés szempontjai májbetegségekben

Az antibiotikum alkalmazás és a májbetegségek viszonya több szempontból vizsgálható.

1. Az antibiotikumok hepatotoxicitása.

Az antibiotikumok ritkán okoznak súlyos májkárosodást, de ennek lehetőségével számolni kell. Legismertebb és leggyakoribb az antituberculoikumok hepatotoxicitása, ami a kezelték 2-3%-ban alakul ki súlyos formában. Kimenetel szempontjából kedvezőtlen rizikófaktor a normálisnál magasabb kiinduló szérumbilirubin és kreatinin érték. Többnyire csak enyhe cholestasist okoznak a makrolidok, de előfordul súlyos májelégtelenség is. Emellett elszórtan jelennek meg közlemények más csoportba tartozó antibiotikumok okozta májelégtelenségről, de figyelembe véve a fenti antibiotikumokat szedő betegek igen nagy számát, ezek előfordulása kivételesen ritkának tekinthető.

2. Antibiotikumok adagolása májbetegségben.

Az antibiotikumok farmakokinetikájának változásával csak előrehaladott májbetegségben, cirrhosisban kell számolni. Viszonylag kevés antibiotikum metabolizálódik jelentős mértékben. Cirrhosisban meglassul az erithromycin, clindamycin, pefloxacin, metronidazol lebomlása, béta-laktámok, egyéb fluorokionolok csökkent eliminációjával csak akkor kell számolni, ha a májelégtelenséghez veseelégtelenség is társul. Ascitessel járó cirrhosisban viszont gondot okozhat a vancomycin és az aminoglikozidok dozírozása a megváltozott víztér következtében, szérumszint monitorozásuk egyértelműen indokolt. Külön kiemelendő a rifampicin jelentős enziminduktor hatása, ami számos más, májban metabolizálódó gyógyszer eliminációját gyorsítja meg és így azok hatását csökkenti (lásd rifampicin alkalmazási előírat).

3. Infekciók előrehaladott májbetegségben

Az előrehaladott májbetegségben szenvedők fokozottan hajlamosak infekciókra, melyek különösen súlyosak lehetnek és kifejezetten rossz prognózisúak társuló veseelégtelenség kialakulása esetén. Speciális és gyakorlatilag csak ebben a betegpopulációban fellépő infekciós megbetegedés az ascitessel járó cirrhotikus betegekben fellépő spontán bakteriális peritonitis. Kialakulásában a béltraktusból az ascitesbe átkerülő „translokálódó” baktériumok játszanak meghatározó szerepet. A kórokozók mintegy 60%-át *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* teszi ki. Az esetek többségében az addig stabil állapotú beteg hirtelen állapotromlása észlelhető. Akut infekcióra utaló tünetek, hőemelkedés, láz kivételével alig vannak, a beteg lokális fájdalmat nem vagy alig érez. A diagnózis az ascites vizsgálatával állapítható meg, amennyiben az fehérvérsejteket vagy/és baktériumokat tartalmaz. Jelenleg az első választandó antibiotikumnak a cefotaxim tartható, de más a bélbaktériumok ellen ható antibiotikum is hatásosnak bizonyult. Az első akut epizód gyógyulási aránya korai diagnózis esetén 90% körül van, de gyakori a relapsus. Secunder preventióként nem felszívódó antibiotikum előírása javasolt, de a jelentősen növekvő rezisztencia miatt e gyakorlat jövőbeli alkalmazása egyre problémásabbnak tűnik.

Telegdy László dr.,
Szent László Kórház, Budapest

A hepatitis C betegre szabott kezelése

A krónikus C hepatitis prognózisa nem a vírustól, hanem a beteg immunválaszától és genetikusan meghatározott fibrogenetikus aktivitásától függ: a HCV infekció 30 %-a spontán gyógyul, 70 % krónikussá válik. A progresszió az átlagos betegnél 20 – 25 év alatt vezet cirrhosishoz, ezek 15%-ában májrák alakul ki, a rapid progresszió esetén ez 5 – 10 év alatt, míg a lassú progresszió esetén ez a beteg életében nem következik be. A progressziót gyorsító leggyakoribb tényezők: alkoholfogyasztás, obesitás, idősebb korban akvirált fertőzés. Hasonló módon az interferon – ribavirin antivirális kezelésre adott válasz is betegenként változó.

Rapid responder: a kezelés 4. hetében HCV PCR negatív, GPT norm.alizálódik: 2., 3. genotípusnál mindig, 1., 4. genotípus esetén alacsony (< 600.000 IU/ml) vírustiter, magas gyulladáshoz vezető aktivitás, a kezelés megkezdésekor alacsony fibrotikus szövettani kép esetében 6 hónapos kezelés után is 80 – 90%-ban tartós remisszió várható.

Átlagos responder: Ha a kezelés 12. hetében a vírustiter több, mint 2 log csökken, a várható tartós remisszió 50 – 60 %, egy éves kezelés után..

Lassú responder: ha a vírus a 24. hétre tűnik el, 30 –40 %, de a kezelés meghosszabbítása 18 hónapra, vagy tovább, további 10 – 20 %ban vezet tartós eredményre.

Relapser: a kezelés mellett vírus negatívvá válik, de utána 6 hónapon belül relapszus van: újabb kezeléstől a betegek 10 %-ában eredményesség várható.

A virológiai és a kémiai (GPT) remisszió nem mindig jár együtt, a tartós GPT normalizáció vírushordozás mellett (virologiai nonresponder) is megelőzi a hosszú távon kialakuló cirrhosist és májrákot, míg a visszaesők (relapser) és a nem reagálók (virologiai és kémiai nonresponderek) további progresszióra számíthatnak.. Visszaesőknél újabb kezeléstől hatás remélhető, a kezelésre nem reagálóknál erre nem számíthatunk. Amíg új, hatásosabb gyógyszerek nem kerülnek bevezetésre, e betegek egyrésze májtranszplantációs programba kerül. A jól reagálók virológiai negativitás esetén 6 hónapos utánkövetés után elengedhetők, míg a többiek tartós gondozásra szorulnak.

Szalka András dr.

Gombás infekciók krónikus májbetegeken

Patomechanizmus szempontjából a gombás fertőzések 2 nagy csoportja különböztethető meg. A primer gombainfekciók legtöbbször immunológiailag egészségesekben alakulnak ki és előfordulásuk meghatározott földrajzi területhez kötött (pl. *coccidioidomycosis* az Egyesült Államok dél-nyugati területén fordul elő). Ugyanakkor vannak közlemények arra vonatkozólag, hogy májátültetést követően rendkívül súlyos *coccidioidomycosis* léphet fel, mind az endémiás, mind a nem-endémiás területen. Az esetek jelentős részében kiderült, hogy vagy a donor, vagy a recipiens élt (esetleg csak átutazott) a fertőzés elsődleges helyének nyilvánított ország részben.

A gombás fertőzések másik – az egész világon egyre növekvő számú megbetegedést okozva – csoportja az ún. oportunistá mycosisok. Ezek a gombás fertőzések egészségesekben nem vagy csak igen ritkán hoznak létre infekciót. Ezzel szemben a csökkent védekezőképességű betegeken, az immunológiai károsodás mértékétől függően, különböző súlyosságú kórképeket képesek előidézni.

Az idült májbetegségek közül cirrhosis hepatitisben a legjobban felderítettek, ill. tisztázottak azok az elváltozások, amelyek ezekben a betegeken különösen hajlamosítanak fertőzésekre. Ezek a következők: RES működési zavara, C3 komplement szintézis elégtelensége, granulocytopenia és csökkent chemotaxis, T és B lymphocyták funkciókárosodása, poliklonális gammopathia, Kupffer sejtek csökkent phagocytá tevékenysége. Minél előrehaladottabb a cirrhosis hepatitis, annál inkább várható fertőzés. Ugyanakkor érdekes, hogy az infekciók messze leggyakrabban bakteriális fertőzések és ezekhez képest a gombás infekciók száma elenyésző (ezzel szemben rendkívül súlyos lefolyásúak lehetnek). Cirrhosis hepatitisben szenvedő betegeket főleg mucormycosis és aspergillosis fenyegeti.

Az Egyesült Államokban 34 204 HCV fertőzéshez társuló infekciókat vizsgáltak, összehasonlításként 136 816 HCV negatív kontroll adatait dolgozták fel. Azt találták, hogy a HCV infekcióhoz társuló egyéb immunológiai betegség esetén szignifikánsan több candidiasis és cryptococcosis fordult elő. Ha kivették a HCV pozitívak közül a HIV eseteket, a cirrhosis hepatitis és a transzplantáltakat; akkor csak a cryptococcosis jelentett szignifikáns különbséget. Érdekes megfigyelés az is, hogy a *Candida* oesophagitis hepatitis C vírusfertőzésben nagyon ritka infekciós szövődmény.

Máj-transzplantáció után a gombás infekciók incidenciája 5-42%. E fertőzések 62-91%-a candidiasis, s esetek 10-75%-a halálos kimenetelű. Aspergillosis csupán az infekciók kb. 10%-át jelenti, de a letalitás igen magas, 80-100%. Májátültetés után igen sok rizikótényező segíti elő a gombás infekciók kialakulását (pl. fulmináns májelégtelenség, az operáció elhúzódása, operáció alatti nagy transzfúzió igény, CMV fertőzés, előzetes bakteriális fertőzés, a transzplantáció utáni hasi műtét, szteroid adása stb.).

Kérdés

1. Melyik a legsúlyosabb gombás infekció, amely a májátültetésen átesetteket fenyegeti?
 - a. Mucormycosis
 - b. Fusariosis
 - c. Aspergillosis
 - d. Candidiasis
 - e. Jó válasz: c.

Nemesánszky E., Szalay F., Telegdy L

Koncilium: interaktív kazuisztikai fórum

1. Nemesánszky Elemér, Erőss Bálint:

Mindig „benignus” az essentialis hyperbilirubinaemia avagy sárgán élni keserves
Anamnesis: 1968-ban születet ffi. 1972 –től 1982-ig időnként subicterus. Ekkor kivizsgálás (éhezési teszt, hasi-UH, cholescintigraphia (HIDA). 1986 kifejezett icterus, fáradékonyság, pruritus. Ekkor májbiopszia:ép májszövet (Prof. Schaff Zs).

Rutin-laborparaméterek negatívak, kivéve. Szérum-bilirubin: 103umol/l (direkt-frakció: 43 umol/l), LDH:389 U/L (normál 340 –ig) Dg: essentialis (transzport-) hyperbilirubinaemia?

1988 ismét hospitalizáció, sebi. 181, a direkt-frakció: 26. , a diagnózis nem változott. Javasolt therápia. Kímélő életmód, folyamatosan Sevenaletta és Zixoryn (nincs forgalomban) szedés.

1986-tól 2006-ig, tehát húsz éven át állandóan subicterus vagy icterus. A beteget mindenki nyugtatja, hogy „nem súlyos májbeteg, fogalja el, hogy ezzel kell élnie”.

2006-2007: folyamatosan 3x1 caps Ursofalkot, 3x1 drg Rowacholt és 3x1 tabl

Sevenaletta-t szed, icterusa és korábban panaszai teljesen megszűntek.

Kérdés és tanulság: valójában betegség-e az essentialis hyperbilirubinaemia?

Mennyire befolyásolhatja az életminőséget?

2. Nemesánszky Elemér, Erőss Bálint:

Hepatitis C és szövődmények: mit és hogyan kezeljük?

A 43 éves nőbeteg kórtörténetében szülés kapcsán kapott transzfúzió szerepelt. 1993-ban izületi panaszok és immunvasculitise (testszerte észlelt bőrjelenségek) miatt vizsgálták az ORFI-ban, ahol cryoglobulinaemiát állapítottak meg. Tartósan alkalmazott szteroid kezelés és több alkalommal plazmaferezis történt kevés effektussal. A májfunkciók mérsékelten kórosak (GOT: 44, GPT: 56U/L.).1996-ban tartós panaszainak progressziója során derült ki krónikus HCV fertőzése. Avirulenciára informatív szerológiai aktivitás mérsékeltnek bizonyult, a HCV RNS PCR: 694.000 IU/L volt. Májbiopszia történt: krónikus hepatitis minimálisaktivitási jelekkel (Knodel-index: 6). Hepatológiai szakambulancián került gondozásba. 2004-ben pegilált interferon alfa2b kezelés indult, de a gravis leukocytopaenia ésegyéb szövődmények miatt az antivirális kezelést már a 2.hónap után fel kellett függeszteni. Megjegyzendő, hogy a vasculitis megszűnt és a beteg közérzete is javult.2005-ben a recidíva, főleg a testszerte észlelhető vasculitise és a szteroidra semszűnő izületi panaszai miatt indokoltnak láttuk a kombinált antivirális therápiaalkalmazását. Ennek azonban kontraindikációját képezte a leukopaenia (fvs: 2,7 G/L). Meggyőződünk arról, hogy 30 millió egység s.c. adott filgastim hatására a fvs-szám 5-6.000 G/L értékre emelhető, ezért vállaltuk azt, hogy heti 135 ug pegylalt alpha-2a + napi 1000 mg ribavirinnel az antivirális kezelés megkezdjük felkészülve arra, hogy szükség esetén a leukopaenia miatt filgastrimot is adunk. A kezelés megkezdése után néhány nappal a kifejezett panaszokat okozó súlyos bőrjelenségek látványos regresszióját észleltük. A kezelés második-harmadik hetén az immunvasculitis jelei már teljesen eltűntek, az elsősorban nagyizületeket érintő arthritises panaszok enyhültek.

Kérdések és tanulságok: diagnosisok? hogyan zajlott az antivirális kezelés?

Tartósnak bizonyultak-e az eredmények?

3. Telegdy László: Hepatitis syndroma?

68 éves férfi, néhány napos hányinger, levertség, tompa májtáji fájdalom után világos széklet, sötét vizelet, majd icterus.Előző betegségek: cholecystectomy 12 éve, hypertonia, ISZB, 2 éve combnyak fractura, Felvételkor: szubjektív panaszai már csaknem megszűntek, a hepar 2

cm a bordaív alatt, puha tapintatú, a lép nem tapintható. se.bi. 200 mmol/l, indirekt 80mmol/l
GOT 350 GPT 650 GGT 100, ALP 540 U/L. We 12 mm/ó, fvs 4600ul, Hgb, Htk,
Thrombocyt: a normális értéktartományban HBsAg, anti-HCV negatív. Hasi Uh lelet: st.p.
cholecystectomiam, hepatomegalia, enyhe diffúz laesio. A porta körül néhány diszkrét
nyirokcsomó.

Íránydiagnózis: hepatitis?

A HBV és a HCV: serologia negatív Ismételt elvégzett: vírus serologia anti-HBc IgG
pozitív, IgM negatív. Vélemény: átvészelt hepatitis B, akut kizárható. Javaslat: Observatio.

Néhány nap múlva: pruritus, továbbra is jól van, de acholiás széklet. Kontrollvizsgálat leletei:
se.bi. 600, indirect 120, GOT 100, GPT 240, GGT 350, ALP 900 U/L.

Feltételezett diagnosis: choledocholithiasis? choledochus tumor?

ERCP történt: ép, gracilis epeutak, jó hepaticus arborizáció. Epeúti és pancreas tumor
kizárható.

További lehetőségek?

Autoimmun hepatitis?

Idős férfi

ANA, AMA negatív, elfo: norm. IgA, IgG,

Drog-okozta cholestaticus hepatitis?

ACE-gátlót, béta-blokkolót évek óta szed, gyógyteák, Q10 néhány hónapja.

Wilson-kór? A hepaticus krízis fiatal felnőttkorban lép fel

Két hét múlva: a pruritus, icterus stagnál, 2 kg fogyott, GPT, GOT aktivitás csökkent, de a
GGT, ALP nem.

Májbiopszia: epe-rögök, lymphocytás-plasmasejtes infiltratio, Kupffer-sejt hyperplasia,
intralobularis májsejt-necrosisok, pathologus véleménye: cholestasis, hepatitis. Ismételt vírus-
serologia: HBsAg, anti-HCV negatív, *anti-HAV IgM pozitív*

Diagnosis: ?? Teendők??? További lefolyás? Tanulságok?

4. Telegdy László: Drog-indukált idioszinkráziás hepatitis?

70 éves nő, foglalkozása: apáca

Hónapok óta fennálló GOT (120 U/L), GPT 80 U/L), GGT (140 U/L) miatt kéri vizsgálatát.

Panasza nincs. Egyéb betegségek: ISZB Hasi -Ultrahang: negatív

Fizikális lelet: máj, lép nem tapintható.

Gyógyszerek: ACE-gátló, sylimarin hónapok óta. Alkoholt nem fogyaszt!

Gyógyszereit elhagytuk, javaslat: observatio.

Vélemény: drog-indukált idioszinkráziás hepatitis.

Kezelés: minden gyógyszer (a sylimarin is) elhagyva.

8 hét múlva: se.bi., GOT, GPT, GGT aktivitások normalizálódtak

Sylimarin készítmény összetétele? . . .

A történet azonban még folytatódik...

2 hónap múlva:

újabb icterus (se.bi. 400 U/L),

GOT 1600, GPT 2000, GGT 150 U/L,

vírus-serologia, UH negatív.

Anamnézis::

1 hónapja szívritmus-zavarok miatt verapamil kezelés.

Verapamil készítmény összetétele:

verapamilum HCl, SiO, Magn. stearat, szaccharóz, karnauba pálmaviasz, E 104 E 104:
kinolinsárga, dinátrium diszulfonsav, ételszínező festékanyag.

Betiltva: USA, Norvégia, Japán, Ausztrália

A verapamil kezelést leállítottuk!

További kórlefolyás: Az icterus, májenzimek csak 2 hónapos corticosteroid kezelés mellett normalizálódtak.

A kórlefolyás összefoglalása, tanulságok?

5. Osztovits János, Csák Tímea, Folhoffer Anikó, Horváth Andrea, Ónodi Livia, Szalay Ferenc: Súlyos cholestasissal járó akut hepatitis

33 éves férfibeteg fáradékonyság, hányinger, hányás és jelentős fokú icterus (se bi:691, di bi:465 $\mu\text{mol/l}$) miatt fordult orvoshoz. Vizelete sötét, széklete acholiás.

GOT: 212, GPT: 573, GGT: 206. A vizsgálatok cholestasissal kísért akut hepatitis szindrómára utaltak.

A folyamat hátterében a vírusmarkerek (antiHAV, HBsAg, antiHCV, EBV IgM) és az autoantitestek (ANA, AMA, SMA, ANCA) negativitása alapján vírusos, illetve autoimmun betegséget nem lehetett igazolni. Wilson-kór és haemochromatosis lehetőségét a genetikai vizsgálat nem erősítette meg. Az emelkedett szérumszintet a cholestasis magyarázta, a magas ferritin szint akut fázis reakció következménye volt.

A képalkotó vizsgálatok mérsékelt hepatomegálián kívül egyéb kóros eltérést nem mutattak. ERCP vizsgálattal epeúti elfolyási akadályt nem lehetett kimutatni.

A diagnózist a gondos anamnézis felvétel és a májbiopsziás vizsgálat bizonyította.

A beteg állapota igen lassan javult. Gyógyszert nem kapott. Bőrviszketése enyhült, majd megszűnt, a szérumbilirubin és transzferáz aktivitásai fokozatosan, öt hónap elteltével lettek normálisak.

6. Csák Tímea, Folhoffer Anikó, Horváth Andrea, Osztovits János, Görög Dénes, Kóbori László, Papp János és Szalay Ferenc : Extrém hypercholesterinaemia xanthomatosis 32 éves nőbetegben (nem PBC !)

Szülés után néhány hónappal laparoszkópos cholecystectomy (L.C.) történt számos apró epekő miatt. A posztoperatív szakban epecsorgás jelentkezett, ami konzervatív kezelés közben megszűnt.

Fél évvel később bőrviszketés, fokozatosan mélyülő icterus, cholestasis szindróma jelentkezett, néhány hónap alatt az egész testre terjedő eruptív xanthomatosis alakult ki. Az extrém fokú hypercholesterinaemia (92,3 mmol/l) mellett a triglycerid szint csak kis mértékben volt emelkedett. Primer biliáris cirrhosis, primer sclerosáló cholangitis az immunológiai vizsgálatok alapján kizárható volt, familiáris hypercholesterinaemiát a vizsgálatok nem bizonyítottak. Az ultrahang és cholangio- MR vizsgálat lelet megtevesztő volt, az ERCP vizsgálat segítette a diagnózishoz.

Prof. Dr. Szalay Ferenc
Semmelweis Egyetem I.sz. Belgyógyászati Klinika

A metabolikus X szindróma és a máj

A metabolikus X szindróma komplex betegség, amelynek pontos oka nem ismert. A klinikai kép kialakulásában a genetikai tényezők mellett a környezeti faktoroknak, az életmódnak, a táplálkozásnak, a megfelelő mozgás hiányának mind szerepe van. A szindróma egyre több beteget érint, főleg a jóléti országokban. A kérdés fontosságát mutatja a diabetes mellitus, a hiperlipidaemia, a hipertónia, obesitas, a kardiovaszkuláris betegségek gyakoriságának növekedése és e betegségek negatív hatása az életminőségre és élettartamra. A szindróma lényeges eleme a zsírmáj és a steatosis talaján kialakuló nem-alkoholos steatohepatitis.

A nem-alkoholos steatohepatitis (NASH) összefoglaló megjelölése azoknak a különböző eredetű és pathomechanizmusú betegségek által okozott klinikai és diffúz szövettani eltéréseknek, amelyek nagyon hasonlóak az alkohol által okozott, zsírmájban zajló gyulladáshoz, de az alkoholfogyasztás biztosan kizárható. A NASH tehát nem etiológiai diagnózis. Újabbban a metabolikus szindróma részjelenségének tekintik.

A NASH a fejlett országok legtöbbszörében, pl. az USA-ban a kóros májadatak egyik leggyakoribb oka. Az elmúlt két évtizedben az obesitas, a diabetes előfordulásának növekedésével párhuzamosan a NASH esetek száma is növekszik.

Klinikai gyakorlati szempontból fontos entitás, mert az átlagos populációban a zsírmáj előfordulása eléri a 20%-ot, a NASH-é a 3%-ot, továbbá a NASH esetek kb. egyötöde cirrhosisba megy át. Ma már elfogadott, hogy az u.n. kriptogen cirrhosis esetek egy része NASH következtében alakul ki. A betegség súlyosságának megítélésére nemzetközi grading and staging rendszer kialakításán dolgoznak.

A NASH általában a már meglévő makrovezikuláris zsírmáj talaján alakul ki, többnyire valamilyen további károsító hatás („second hit”) vagy az alapmechanizmus kiterjedése következtében. A spektrum széles a nem-alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver, NAFL) és a NASH között.

A pathomechanizmus a legtöbb esetben multifaktoriális, de még nem tisztázott minden részletében. Különböző *etiopathogenetikai faktorok*, mint az obesitas, II. típusú diabetes mellitus, hiperlipidaemia, jejun-ilealis bypass, jelentős mértékű és főleg gyors fogyás, coeliakia, teljes parenterális táplálás, bizonyos gyógyszerek, vastárolási és más anyagcserebetegségek, insulin rezisztencia, *különböző mechanizmus* útján hozzák létre az eltéréseket. Genetikai tényezőknek hajlamosító szerepe van.

A sejtkárosodáshoz és gyulladáshoz vezető komplex folyamatban jelentős tényező az *insulin rezisztencia*, a *hyperinsulinismus*, amit független rizikófaktornak tartanak. Lehetséges, hogy a hibás insulin szignál-átvitel miatt megnövekedett CYP2E1 hajlamosít az *oxidatív stresszre*, ami ismert jelenség diabetesben. Ugyanakkor a kontrainsuláris hormonok, az angiotensin II. és a leptin, a fibrogenesisben játszhatnak szerepet.

Több adat utal az *endotoxinok* szerepére, amelyek a Kupffer sejtek, monocyták és más gyulladáshoz vezető sejtek TNF-alfa képzésének fokozása útján okoznak gyulladást. Diabetesben a csökkent bélmotilitás hozzájárul a bakteriális túlburjánzáshoz, ami végül TNF-alfa indukciót

okoz. Egyéb *chemokineknek és citokineknek* is fontos szerepe lehet, továbbá fontos a pro- és antiinflammatorikus citokinek egyensúlyának zavara. A leptin szint magasabb, a védő adiponectin szintje alacsonyabb NASH-ban.

Obesitas. Régi megfigyelés, hogy kövér embernek a mája is zsíros. Kövérekben a NASH rizikója 6-szor nagyobb, mint a soványakban, továbbá a kövérség összefügg a fibrosis súlyosságával. A pontos mechanizmus nem ismert, de több mediátornak is szerepe lehet. A visceralis zsír felszaporodása és annak mértéke szorosabb összefüggést mutat a transaminázokkal, mint a BMI érték.

A pathomechanizmus legfontosabb tényezőjének az *oxidatív stresszt* tartják, pontosabban a pro-oxidáns és anti-oxidáns egyensúly megbomlását. Az oxidatív stressz, a keletkező szabadgyökök és aktív metabolitok szerepe kettős: a fokozott *lipidperoxidáció* révén direkt membrán- és májsejtkárosító hatása van, továbbá indirekt úton aktiválja a gyulladást, ami perpetuálja a sejtkárosodást és a fibrosist.

Éhezéskor, a testsúly csökkenésekor a májsejtekbe nagy mennyiségben jut zsírsav, az energiaszerzés fő útja a zsírsavak beta-oxidációja, ami két helyen, a mitochondriumokban és a peroxisomákban zajlik. NASH esetén a *mitochondriumok károsodása* részben következmény, de ugyanakkor ok is, a szabadgyökök generálása révén. A lipidperoxidációs termékek károsítják az elektrontranszportot a légzési láncban, ami további reaktív oxigén intermedierek (ROI) képződéséhez és további peroxidációhoz vezet.

A *peroxisomákban* a nagyon hosszú szénláncú zsírsavakból hidrogénperoxid keletkezése közben rövidebb szénláncúak képződnek, amelyek beta-oxidációja a mitochondriumokban folytatódik. Az így keletkező hidrogénperoxid fokozza az oxidatív stresszt. A microsomális rendszerben omega-oxidáció zajlik. A májsejtek magjában lévő peroxisoma proliferátor-aktivált receptornak (PPAR-alfa) a kulcs szerepe van a sejt energia homeostasisában, a zsírsavoxidáció szabályozásában. Állatkísérletekből extrapolálható, hogy a PPAR-alfa vagy az általa regulált enzimrendszer működési zavarának szerepe lehet a NASH kialakulásában.

A kórlefolást befolyásoló tényezők

Cirrhosis kialakulása. A betegség lefolyása függ az alapbetegségtől, a másodlagos károsító hatásoktól, a kiváltó ok és a folyamat kezelésétől, illetve a kezelésre adott választól. Kezelés nélkül az esetek közel 20%-ában a steatohepatitist cirrhosis követi, és a prognózist ilyenkor már a cirrhosis és annak szövődésményei határozzák meg. Hepatocelluláris carcinoma (HCC) kialakulását leírták NASH következtében kialakult májcirrhosisban.

A májkárosító hatások következménye súlyosabb meglévő NASH esetén. Különösen azok a kémiai anyagok, alkohol és gyógyszerek okozhatnak NASH esetén súlyosabb májkárosodást, amelyek metabolizációja a citokróm P-450 rendszerben a CYP2E1 és a CYP4A1 útján történik. A nem-szteroid gyulladásgátlók is ide tartoznak.

NASH esetén a kardiovaszkuláris betegségek kockázata nagyobb. A viscerális zsírfelhalmozódás mind a NASH, mind a vaszkuláris betegségek szempontjából fokozott kockázati tényező.

A hepatitis C vírus infekció insulin rezisztenciát okozó hatása révén is súlyosbíthatja a NASH lefolyását.

NASH esetén az alkoholfogyasztás további súlyosbító tényező, a fibrosis és cirrhosis felé vezető folyamatot provokálja és gyorsítja.