

I. MÁJNAP

SOTE NET díszterem

Budapest, 1996. június 10.

09.⁰⁰-09.¹⁰: **Megnyitó**

dr. Telegdy László (Szt. László Kh.)

09.¹⁰-09.⁴⁰: **Gyógyszerek adagolása májbetegeknek**

dr. Vereczkey László (Orsz. Kém. Kut. Int.)

09.⁴⁰-10.¹⁰: **Májbetegség és antibiotikum terápia**

prof. dr. Gachályi Béla (HIETE I. Belklin.)

10.¹⁰-10.³⁰: **Szünet, kiállítás**

10.³⁰-11.⁰⁰: **A vírushepatitisek kórokozói és az oltások elméleti virológiai alapjai**

dr. Berencsi György (OKI)

11.⁰⁰-11.³⁰: **Hepatitis „A” praeventiója**

Dr. Bartha Kálmán (OKI)

11.³⁰-12.⁰⁰: **„B” hepatitis vaccinatio aktuális kérdései**

dr. Rókus László (Szt. László Kh.)

12.⁰⁰-12.¹⁵: **Hazai tapasztalatok a Chiron HCV-HBV-bDNA kitéekkel**

dr. Horányi Margit (OVHII)

12.¹⁵-12.³⁰: **Vita**

12.³⁰-13.³⁰: **Ebédszünet, kiállítás**

13.³⁰-14.⁰⁰: **Hepaticus osteopathiák**

dr. Szalay Ferenc (SOTE I. Belklin.)

14.⁰⁰-14.³⁰: **Hypertonia és chronicus májbetegség**

prof. dr. Farsang Csaba (Szt. Imre Kh.)

14.³⁰-15.⁰⁰: **Szünet, kiállítás**

15.⁰⁰-15.³⁰: **Az alkoholos hepatitisek pathogenesisise**

prof. dr. Fehér János (SOTE II. Belklin.)

15.³⁰-16.⁰⁰: **Az alkoholos májkárosodások kivizsgálása és kezelése**

prof. dr. Nemesánszky Elemér (ORFI)

16.⁰⁰-től **Vita, kiállítás, tesztvizsga**

Moderátor: *dr. Telegdy László*

GYÓGYSZEREK ADAGOLÁSA MÁJBETEGEKNEK

Vereczkey László, dr.

MTA Központi Kémiai Kutató Intézet

Budapest

A gyógyszerek metabolismusáért elsősorban a máj a felelős, ezért ennek betegségei jelentősen befolyásolhatják az egyes gyógyszerek eliminációjának a sebességét. Változhat a máj vérátáramlása, a máj gyógyszermetabolizáló enzimeinek az aktivitása, illetve a mennyisége és a plasma és szöveti fehérjékhez való kötődés mértéke. A gyógyszereket metabolismusuk sebességének szempontjából két nagy csoportra oszthatjuk:

1./ Ún. magas extractiós hányadosú vegyületek, melyek az egyszeri májátáramlás során jelentősen (több mint 60%-ban) kiválasztódnak a májban. Ezeknek a vegyületeknek a biológiai hasznosíthatósága kicsi, a máj clearance értéke nagy és csak a májátáramlás függvénye. Májbetegségekben ezeknek a vegyületeknek a biológiai hasznosíthatósága nő, ezért a po. dózis csökkentése javasolt (pl. propranolol).

2./ Ún. alacsony, 40%-nál kisebb extractiós hányadosú vegyületek. Ezeknek a vegyületeknek az eliminációja érzékeny mindhárom kinetikai paraméter változására. A csoporton belül két alcsoport különböztethető meg:

a./ A plasma fehérjékhez erősen (85%-nál nagyobb mértékben) kötődő vegyületek. Májbetegségekben a fehérje kötődés mértéke csökken, a szabad vegyület koncentrációja nő, ezért szükség lehet a dózis csökkentésére (pl. diazepam). A plasma fehérjékhez való kötődés mértékének a csökkenése azonban nem minden esetben vezet a szabad vegyület koncentrációjának a növekedéséhez, mert nő a vegyület máj clearance értéke és/vagy a megoszlási tere, ezért a dózist nem kell változtatni (pl. chlorpromazin).

b./ A plasma fehérjékhez alig kötődő vegyületek esetében a szabad vegyület koncentrációja a májátáramlás és a májenzimek aktivitásának a függvénye (pl. theophyllin).

Tekintettel arra, hogy a hatékonyságért felelős szabad vegyület koncentrációk igen sok paraméter együttes hatására alakulnak ki, azt mondhatjuk, hogy a májbetegek racionális gyógyszerkezése csak egyéni monitorozás alapján oldható meg, és igen gyakran inkább művészet, mint tudomány.

MÁJBETEGSÉGEK HATÁSA
AZ ANTIBIOTIKUMOK SZERVEZETEN BELÜLI SORSÁRA

Gachályi Béla, prof. dr.

I. sz. Belgyógyászati Klinika, HIETE

Budapest

Pathophysiologiai változások:

- A megoszlási tér változása

hypalbuminaemia, bilirubin, uraemiás toxinok

- Csökkent metabolikus clearance

Fázis I. reakciók (Clindamycin, erythromycin, enoxacin, pefloxacin, antituberculosikumok)

Fázis II. reakciók

- Portalis hypertensio - a máj vérellátásának változása

flow-dependens (zidovudin)

kapacitáslimitált, kötésre érzékeny (clindamycin)

kapacitáslimitált, kötésre nem érzékeny (chloramphenicol)

- Ascites - aminoglycosidok

néhány -lactam

- Vesefunctio romlása

Antiinfectiv ágensek pharmacokinetikájának változása májbetegekben

Gyógyszer	Felezési idő (h)		Terápiás változtatás
	májbetegekben	egészségesekben	
Gombaellenes szerek			
Itraconazol	37,2±17,5	15,8	TDM
Vírusellenes szerek			
Zidovudin	2,4±1,2	1,0±0,4	Dóziscsökkentés vagy adagolási intervallum növelése
-lactamok			
Ampicillin	1,9±0,6	1,3±0,2	Dózisát csak egyidejű veseelégtelenség esetén kell módosítani

Gyógyszer	Felezési idő (h)		Terápiás változtatás
	májbetegekben	egészségesekben	
Cephalosporinok			
Mezlocillin	2,6±0,5	1,0±0,1	A dózist 50%-kal csökkenteni vagy az adagolási intervallumot kétszerezni
Cefoperazon	4,5±1,1	1,5±0,1	Dózisát csak egyidejű veseelégtelenség esetén kell módosítani
Ceftazidim	5,4±1,0	2,0±0,2	
Chloramphenicol	4,0 (2,5-6,5)	2,3 (1,7-2,8)	Dózisát csökkenteni
Clindamycin	4,5±0,9	3,4±0,5	Eliminációja mérsékelten csökken
Fluoroquinolonok			
Ofloxacin	11,6±3,4	7,0±1,4	Vesén át történő eliminációja creatinin clearance-től függetlenül csökken
Pefloxacin	35,1±19,0	3,2±0,1	Adagját csökkenteni
Macrolidek			
Erythromycin	3,2±0,4	2,0±0,7	
Metronidazol	10,8±2,4	7,4±0,3	Tartós adagolás során cumulálódhat
Rifampicin	5,4±0,6	2,8±0,2	Adagját csökkenteni
Vancomycin	37,0±74,3	2,6±1,3	Adagját csökkenteni

Antibiotikum-kezelés és májbetegség

	Megítélés	Gyógyszer gyári név	Gyógyszer nemzetközi név
Biztonságos		Amikin	amikacin
		Brulamycin	tobramycin
		Gentamycin	gentamycin
		Mefoxin	cefoxitin
		Netromycin	netilmycin
		Semicillin	ampicillin
		Tarivid	ofloxacin
		Tienam	imipenem
		Zinnat	cefuroxim
Mérlegelendő (dózis változtatás)		Claforan	cefotaxim
		Securopen	azlocillin
		Rocephin	ceftriaxon
		Ciprobay	ciprofloxacin
		Eryc	erythromycin
		Baypen	mezlocillin
		Pipril	piperacillin
		Vancocyn	vancomycin

Ellenjavallt

Diflucan	fluconazol
Cefobid	cefoperazon
Chlorocid	chloramphenicol
Dalacin	clindamycin
Erythran	erythromycin
	estolat
	metronidazol
Klion	nitrofurantoin
Nitrofurantoin	rifampicin
Tubocin	roxithromycin
Rulid	sulphamethoxazol +
Sumetrolim	sulfonamid
	doxycyclin
Doxycyclin	isoniazid
Isonicid	pyrazinamid
Pyrazinamid	amphotericin B
Fungizone	griseofulvin
Griseofulvin	itraconazol
Orungal	ketoconazol
Nizoral	

Az antimicrobialis gyógyszerek kiválasztódása az epében

(ha nincs obstrukció)

Gyógyszer gyári név	Gyógyszer nemzetközi név	Epe/serum szint aránya
Penicillinek		
Baypen	mezlocillin	10
Pipril	piperacillin	10-15
Semicillin	ampicillin	1-2
Cephalosporinok		
Cefobid	cefoperazon	8-12
Mandokef	cefamandol	3-4
Rocephin	ceftriaxon	10
Zinnat	cefuroxim	0,4 !
Aminoglycosidok		
Amikin	amikacin	0,3 !
Gentamycin	gentamycin	0,3-0,6 !
Egyéb		
Eryc	erythromycin	8-25
Doxycyclin	doxycyclin	10

Fungizone	amphotericin B	2-7
Tienam	imipenem	0,04 !
Tubocin	rifampin	100

Antimicrobás szerek plasmaszintjének monitorozása

Gyógyszer gyári név	Gyógyszer nemzetközi név	Toxikus szint	Monitorozás javallata
Amikin ¹	amikacin	>5 „trough” ²	rutinszerűen, legalább egyszer a th. folyamán
Gentamycin ¹	gentamycin	>2 „trough” ²	rutinszerűen, legalább egyszer a th. folyamán
Vancocyn	vancomycin	>10 „trough” ²	rutinszerűen, legalább egyszer a th. folyamán
		>40 csúcs ²	
Sumetrolim	sulphamethoxazol trimethoprim	>150 csúcs	alkalomszerűen beszűkült vesefunkció vagy magas dózis esetén
		>3 csúcs	
Chlorocid	chloramphenicol penicillinek	20 csúcs csúcs ³	újszülöttekben rutinszerűen magas dózis, beszűkült vesefunkció esetén

Antiinfectiv ágensek pharmacokinetikájának változása májbetegekben

Gyógyszer	Felezési idő (h)		Terápiás változtatás
	májbetegekben	egészségesekben	
Gombaellenes szerek			
Itraconazol	37,2±17,5	15,8	TDM
Vírusellenes szerek			
Zidovudin	2,4±1,2	1,0±0,4	Dóziscsökkentés vagy adagolási intervallum növelése
-lactamok			

Ampicillin	1,9±0,6	1,3±0,2	Dózisát csak egyidejű veseelégtelenség esetén kell módosítani
------------	---------	---------	---

Antiinfectív ágensek pharmacokinetikájának változása májbetegekben (folytatás)

Gyógyszer	Felezési idő (h)		Terápiás változtatás
	májbetegekben	egészségesekben	
Mezlocillin	2,6±0,5	1,0±0,1	A dózist 50%-kal csökkenteni vagy az adagolási intervallumot kétszerezni
Cephalosporinok			
Cefoperazon	4,5±1,1	1,5±0,1	Dózisát csak egyidejű veseelégtelenség esetén kell módosítani
Ceftazidim	5,4±1,0	2,0±0,2	
Chloramphenicol	4,0 (2,5-6,5)	2,3 (1,7-2,8)	Dózisát csökkenteni
Clindamycin	4,5±0,9	3,4±0,5	Eliminációja mérsékelten csökken
Fluoroquinolonok			
Ofloxacin	11,6±3,4	7,0±1,4	Vesén át történő eliminációja creatinin clearance-től függetlenül csökken
Pefloxacin	35,1±19,0	3,2±0,1	Adagját csökkenteni
Macrolidek			
Erythromycin	3,2±0,4	2,0±0,7	
Metronidazol	10,8±2,4	7,4±0,3	Tartós adagolás során cumulálódhat
Rifampicin	5,4±0,6	2,8±0,2	Adagját csökkenteni
Vancomycin	37,0±74,3	2,6±1,3	Adagját csökkenteni

Megjegyzések:

¹8 óránkénti adagolásra vonatkozó vérszint-értékek; minden bizonnyal 12 óránkénti adagolás esetén is helytállóak.

²A „mélyponti” koncentráció (minimális vérszint, „trough”) jobban korrelálnak a toxicitással; átmeneti kiugró csúcskoncentrációk kevésbé veszélyesek. A „trough” vérszint méréséhez a vérvételt közvetlenül gyógyszeradás előtt kell végrehajtani. Csúcskoncentráció mérése 30 perccel az adagolás után.

³Központi idegrendszeri toxicitás a liquor-koncentrációtól függ; a plasma-liquor arány változékony.

A HUMAN HEPATITIS VÍRUSOK JELLEGZETESSÉGEI

Berencsi György, dr.

OKI

Budapest

Az emberi szervezet legnagyobb parenchymás szervének, a májnak, sejtjeiben számos vírus képes szaporodni.

Májkárosodást figyeltek meg számos generalizált herpesvirus (Epstein-Barr, cytomegalo-, human herpesvirus 6-os, enterovirus, adenovirus, parvovirus, flavivirus [sárgaláz], filovirus [ebola], fertőzés kapcsán. Ezekben a fertőzésekben a májszöveteket közvetlenül vagy közvetve (enterovirusok esetében pl. a keringés összeomlása miatt bekövetkező oxigénhiány miatt) maga a vírusszaporodás károsítja.

A valódi hepatitis vírusok olyan mértékben alkalmazkodtak a májszövethez az evolutio során, hogy maga a vírusszaporodás alig, vagy semmi kárt nem tesz a májsejtben. Nem jelenik meg a szövettényészetben más vírusok szaporodása során legtöbbször kimutatható cytopathogen hatás. Az adaptálódás másik fontos jele, hogy a hepatitis „A” vírus (HAV) és a HFV-2 kivételével szövettényészetben egyik hepatitis vírus sem szaporítható. Felfedezésüket és a diagnosztikai reagensek kialakítását csak a géntechnológiai módszertan kifejlesztése és alkalmazása tette lehetővé. A géntechnológiai munkához szükséges anyagot majmok oltásával (csimpánz - HBV és HCV, tamarin - GB vírusok) nyerték a kutatók. A ma ismert hepatitisvirusokat az *1. táblázat* foglalja össze.

Az *1. táblázat* mutatja, hogy a májgyulladás okozó vírusok rendszertani beosztása nem megoldott kérdés még.

A klinikai megbetegedést, a „sárgaságot” nem maga a vírusszaporodás okozza, hanem a szervezet cytotoxicus immunválasza, valamint az ADCC (ellenanyag függő cytotoxicus immunitás) következtében kialakuló májsejtpusztulás. A cytotoxicus immunválasz a fertőzött sejtek membránján megjelenő vírusantigének ellen alakul ki. A lappangási idő hosszát, és a betegség súlyosságát ezért a vírusciklus jellegzetességei, és a fertőzés masszivitása lényegesen befolyásolja.

A HBV DNS-nek a fertőzést követően gyűrűvé záródott duplaszálú DNS-sé kell alakulnia, majd az egységnyi hosszúságúnál hosszabb RNS másolat képes a fehérje-alegységekkel kapcsolatba

lépni. A revers transcriptase-hoz hasonló enzim készíti el a részlegesen duplaszálú DNS genomot, amely képes beépülni a sejtmembranon felhalmozott HBsAG glycoproteint tartalmazó membránburokba. Ha az inoculum kicsi, az immunválasz és a betegség kialakulása 160 napig is eltarthat. Ha a fertőzés igen masszív, a lappangási idő akár 2-3 hétre is rövidülhet.

Szövetteni készítményekben a vírusszaporodásnak az alábbi közvetlen jelei figyelhetők meg. HBV fertőzés az endoplasmás reticulumban felhalmozott HBsAG (hepatitis B felületi antigén) halmozódik fel. A HCV fertőzés esetén biokémiai reakcióval ki lehet a vírusszaporodást mutatni (Schaff Zsuzsa). HFV-1 fertőzésnél óriássejteket lehet a biopsziás anyagban, vagy a szövettani metszetben kimutatni (Paramyxovirus).

1. táblázat. Az emberi hepatitisvirusok alapvető tulajdonságai és virológiai besorolása

Vírus	Taxonómiai besorolás	Genom	Átvitel módja	Lappangás
HAV	Picornavirus	RNS (+)	széklet	20-40 nap
	(Hepatovirus)	7.5 kb	száj	
HBV	Hepadnavirus	DNS	sexuális	15-160 nap
		(ds+ss)	iatrogen	
		5.3 kb		
HCV	Flavivirus	RNS (+)	nyál	15-180 nap
	(Pestivirus)	8.5 kb	iatrogen	
HDV	? (virion)	RNS (+)	zoonosis	15-160 nap
	(virusoid)	1.7 kb	iatrogen	
HEV	? növényi	RNS (+)	széklet	15-30 nap
	vírus?	8.0 kb	száj	
			(zoonosis?)	
HFV-1	Paramyxovirus	RNS (-)	?	?
			iatrogen?	
HFV-2	?	dsDNS	?	(Deka et al. 1994)
		20 kb		
GB-vírusok	Flavivirus	RNS (+)	iatrogen?	? (Simons, J.N. et al. PNAS 1995)
	A, B, C			

A megelőzés lehetősége 3 féle módszerrel megoldható:

- 1./ A véradók szűrése (HBV és HCV)
- 2./ Postexpositiós passzív (HAV és HBV), valamint aktív immunizálás (HAV)
- 3./ Aktív védőoltás HAV (inaktivált vírus) és HBV (élesztősejtekben termelt HBsAG) esetében.

A többi vírus esetében a higiéné (HCV, HDV és HEV) valamint a nemspecifikus iatrogen fertőzéseket csökkentő eljárások (HBV-HGV) segítségével lehetséges, valamint a vérkészítmények alkalmazásának a lehető legszigorúbb csökkentésével. Jelen ismeretek alapján több mint 20 emberi vírust lehet nem-kezelt vérkészítményekkel átvinni.

A HAV és HEV szájon át kerül be a szervezetbe. Igen ritkán alvadási faktorkészítményekkel való fertőzést is leírtak. Mindkét vírus pozitív RNS láncot tartalmaz, azonban a HEV capsidját az RNS 3'-vége kódolja, RNS-polymerase génje pedig legjobban a rubeolavirushoz hasonlít. Ez magyarázza valószínűleg, hogy a placenta-sejtekben is szaporodik a járványos előfordulás során, és abortust 40%-ban, anyai halálózást ritkán akár 20%-os gyakorisággal is leírtak.

A HEV fertőzésben járvány esetén 15-25 éves emberek betegednek meg. A Gamma globulinnak nincsen védő hatása. A sporadikus előfordulás során a fertőző forrás valószínűleg egy ma még nem ismert állat.

Magyarországon a 18 éves korosztályban 3-5%-os átfertőződést figyeltek meg (OHVII és OKI és ABBOTT cég kutatói), azonban a sporadikus esetek zöme tünetmentesen zajlik le. Földrajzi eloszlása jellegzetes. A Balatontól északra, és a Nagyalföldön eddig nem fordult elő. Betegséget olyan egyéneknél okoz a vírus, akiknek valamilyen oknál fogva a máj már károsodott. Eddig egyetlen halálos kimenetelű esetről van tudomásunk.

A HCV burokfehérjéje ugyanolyan változékony, mint a HIV vírus. Az egyszálú, pozitív láncú RNS genom a sárgalázhoz hasonlít, azonban az 5'-végi hosszabb nem-kódoló szakasz miatt a pestivirusok közé sorolják rendszertani szempontból, ahová a sertéspestis vírus és a szarvasmarha vírusos hasmenésének a vírusa tartozik.

Az iatrogen fertőzésen kívül a nyálmirigyek váladéka fertőzőképes, azonban nem légúti fertőzésként terjed, hanem a nyállal szennyezett kézről, vagy tárgyakról a szájon át fertőződnek természetes körülmények között (főleg a gyermekek). Igen masszív szennyezés okoz csak fertőzést, mert a házastársak között is csak ritkán észlelhető fertőzés.

Az E2 burokantigén változékonyságára jelenleg még nincsen magyarázat. Az állati pestivirusok antigénjei ugyanis nem változékonyak. Az egyik lehetséges magyarázat szerint a fehérvérsejteken és a májsejteken a vírus eltérő sejtreceptorokhoz kötődik. A májsejtekből a fehérvérsejt receptorhoz rosszul kötődő vírusok kerülnek a keringésbe, amelyeket az ellenanyagok selectálnak. A fehérvérsejtekhez ezek közül az a vírus tud legjobban kötődni, amelyik mutans

peplonfehérjével rendelkezik. A fehérvérsejtek ez utóbbi mutanst fogják elszaporítani, az ellenanyagok ezeket a vírusokat is selectálják, és a maradék mutansok közül ismét csak kevés lesz képes a májsejt-receptorhoz kötődni. Ez így egy új mutansok kialakulásának kedvező folyamatos szelekciót eredményez.

A ribavirin interferon terápiát javító hatását is a két fogékony sejttípus magyarázza meg. A ribavirin a keringő lymphocytákban termelő vírusok keletkezését gátolja jobban, az interferon a májsejtekben keletkező vírus termelését gátolja elsősorban.

A vírus rákkeltő hatására sincsen magyarázat, mert nem a chronicus gyulladás és a hegesedés a daganatkeletkezés oka (nem hegcarcinoma keletkezik).

A fertőzés reaktiválódását az akadályozza meg, ha a keletkezett vírusrészesítést egyszer sikerül olyan alacsony szintre szorítani, hogy a mutációk lehetetlenné váljanak. Ilyenkor végleg bekövetkezik a gyógyulás.

Védőoltás csak a HAV és HBV ellen áll rendelkezésre. A HAV védőoltás inaktivált vírusrészesítést tartalmaz. A postexpositiós alkalmazás is eredményre vezet.

A modern HBV védőoltás élesztősejtekben termelt HBsAG részesítést tartalmaz, amelyek összeépülnek HBsAG részesítéské, és azonos mértékben vannak glycosilálva, mint a betegekben keletkező vírus.

A veszélyeztetett lakosságcsoportokon kívül az előre kiszámítható műtetre, vagy más vérkezeléssel összefüggő (haemodialysis) kezelésre szoruló betegeket is oltani kellene, mielőtt még a kezeléssel járó immunhiányos állapotok bekövetkeznek (szervátültetés).

HBV mentesítési program.

HBV reaktiválódás a terhesség alatt.

Vesebetegek potenciálisan a vizelettel is ürítik a vírust.

A HBV védőoltás véd a delta vírussal történő (HDV) fertőzéssel szemben is, mert a vírusburkot a HBV hordozó egyének HBsAG burkfehérjeje alkotja. Együttes fertőzés esetén ezért a hepatitis enyhe.

Csak a HBV fertőzött egyén fertőzhető HDV-vel. A későbbi fertőződés súlyos klinikai képet, és mindig recidiváló chronicus hepatitis okoz. A fertőzés forrása erdei kistrágyászó (cickány). A Kárpátokban nagyon gyakoriak a fertőzött állatok. Az alföldeken és városokban ritka a HDV fertőzés. A hordozó állat nem képes a Dunát átúszni, ezért a Duna bulgáriai jobb partján nem fordul elő a HDV fertőzés. Interferon kezelés után is mindig várható a HDV recidiva.

A francia hepatitis és a hepatitis F (óriássejtes hepatitis) alig ismert. Mindkettő rendkívül ritka.

A GB hepatitis flavivirusok közül a B variáns fordul elő Magyarországon. Eddig mintegy 150 beteget sikerült találni. A betegek fele transfúziót kapott. Másik felében nem lehet tudni a fertőzés eredetét. Egyetlen halálesetről tudunk eddig (15 éves gyermek).

A GB vírusok A és C formái valószínűleg nem okoznak betegséget. Teljes genomjuk sem ismert, ezért mind a diagnosztika, mind a vaccinatio kérdései bizonytalanok.

HEPATITIS „A” PRAEVENTIÓJA

Bartha Kálmán, dr.

OKI

Budapest

Bevezetés

Az 1960-as években Krugman és munkatársai leírták, hogy a hepatitis megbetegedéseknek van egy rövid incubatiós idejű formája, melyet hepatitis A-nak neveztek el. Bebizonyosodott, hogy a hepatitis A enterális úton terjed. Kisgyermekkorban gyakori az enyhe, subclinicus lefolyás, míg pubertáskor után az esetek 50-80%-ában klinikailag is manifestálódik a vírusfertőzés. Krugman kutatócsoportjának közleménye után több mint 10 év eltelt mire az első sikeres „in vitro” vírustenyésztés megtörténhetett, selyemmajom májsejteket, illetve foetalis rhesus vese (FRhK6) sejtjeit használva. 1979-ben Frösner és munkatársai végezték el az első sikeres inoculálást human sejtre, ehhez PLC/PRF/5 hepatoma sejt vonalat használtak.

Különböző földrajzi területekről származó HAV-isolatumok clonozása és a vírus genom feltérképezése azt mutatta, hogy vannak ugyan különbségek a nucleotid sequentiában, a HAV-isolatumok antigenitása azonban olyannyira hasonló, hogy standard immunológiai módszerekkel nem különböztethetők meg egymástól.

Nagy előrelépés volt, hogy a diagnosztika fejlődésének eredményeként lehetővé vált a HAV fertőzések serologiai igazolása és megkülönböztetése a hepatitisek más típusaitól. Az ismert volt, hogy a HAV fertőzés sohasem válik chronicussá, de az is, hogy kizárólag a klinikai kép alapján nem különböztethető meg a hepatitisek egyéb formáitól, a diagnózishoz laboratóriumi tesztre szükség van.

Hazai előfordulás

A betegség hazai előfordulásáról több, mint négy évtizedes adatbázis áll rendelkezésre. Magyarországon 1950 óta a virushepatitisek, hepatitis infectiosa néven, a bejelentendő fertőző betegségek közé tartoznak. A hepatitis infectiosa morbiditása, a bejelentési kötelezettség bevezetése után, az 1950-es évek második felében volt a legmagasabb, az évi megbetegedések száma megközelítette a 20000-et. Ezt követően az esetek száma jelentősen csökkent, jelenleg ennek mindössze az egytizede, évente 2000-2500 megbetegedést jelentenek. A magas előfordulási gyakoriság idején nagyon valószínű, hogy a HAV fertőzések dominantíája volt jellemző.

Ezt támasztja alá a:

fiatalkori megbetegedések magas aránya;

kisgyermek közösségek jelentős érintettsége;

jellegzetes őszi-téli szezonális hullám;

klínikailag enyhébb lefolyási forma.

Laboratóriumi vizsgálat ekkor még nem áll rendelkezésre, az epidemiológiai sajátosságok változásából azonban egyértelműen megállapítható, hogy a betegség előfordulási maximumát követő erőteljes csökkenés *szinte kizárólag a HAV okozta megbetegedések csökkenéséből adódott*. Ez a változás a higiénés helyzet általános javulása révén, tehát aspecifikus tényezők hatására következett be.

Konkrét, laboratóriumi diagnózison alapuló eredmények a 80-as évek második felétől állnak rendelkezésre, ezek azt mutatják, hogy a diagnosztizált akut vírushepatitisek kb. 60%-át HAV okozta. A HAV circulatio csökkenésének jelentős következménye, hogy a gyerekkori átvészeltség csökken, ezért a megbetegedések egy része áttolódik a felnőttkorra, ahol jóval magasabb százalékban manifestálódik a fertőzés és általában súlyosabb a lefolyás.

A praeventio módjai

Passzív immunizálás

Járványveszély esetén praeexpositiós prophylaxis, illetve 14 napon belül történő postexpositiós kezelésre ajánlott a normál gamma-globulin. Magyarországon, hepatitis A megelőzésére a HUMAN GAMMA-GLOBULIN 16%-os oldatából 0,02 ml/kg, a 10%-os oldatból 0,03 ml/kg ajánlott. Egyes külföldi szerzők, magas kockázat esetén emelt dózist ajánlanak 0,06 ml/kg.

Természetesen ahhoz, hogy a gamma-globulin megfelelő védőhatást tudjon kifejteni, megfelelő anti-HAV titerrel kell rendelkeznie. Az Európai Gyógyszerkönyv a normál intramuscularis gamma-globulinra előírja, hogy minimálisan 100 IU/ml legyen a HAV elleni ellenanyag tartalma.

Tehát a normál gamma-globulin anti-HAV titerének folyamatos monitorozása szükséges ahhoz, hogy HAV praeventióra felhasználható legyen. A passzív immunizálás előnye, hogy azonnali védeltséget jelent, hátránya, hogy a védeltség csak 1-2 hónapig tart. Ezért azok számára akik állandó fertőzésveszélynek vannak kitéve, a jó megoldás az aktív immunizálás.

Aktív immunizálás

Az oltóanyag kidolgozásához jól tenyésztethető vírustörzsre volt szükség. Eleinte az jelentett problémát, hogy a tenyésztés során a vírustörzsek elveszítették immunogenitásukat. Az első sikeres vaccinajelölt vírustörzs a CR-326 volt, tamarinok májába oltva, nagy mennyiségű magas antigenitású vírusrészecskét sikerült előállítani. A problémát az adta, hogy veszélyeztetett, védett állatok praktikusán nem jelentik a legmegfelelőbb antigén-forrást. Ezért jelentett nagy áttörést amikor 1986-ban két kutatócsoportnak is sikerült a szövetkultúrában tenyésztés. Provost és

munkacsoportja LLC-MK2, Binn és munkacsoportja BSC-1 sejtvonalon dolgoztak. Minthogy ezek transformált sejtek, a termelt vírusrészecskék nem kerülhettek hamman felhasználásra. A végső megoldást az MRC-5 hamman diploid tüdő fibroblast sejteken történő vírustenyésztés hozta meg, melyen mindkét kutatócsoportnak sikerült a CR-325 vírustörzs tenyésztése.

1991-ben jelent meg a kereskedelemben az első törzskönyvezett vaccina, a SmithKline Beecham terméke, HAVRIX néven. Ezt két másik vaccina követte, a Merck Sharp & Dohme VAQTA vaccinája és a Pasteur Mérieux HEPATITIS A vaccinája. Mindhárom vaccina complet, inaktivált vírust tartalmaz, mindhárom az MRC-5 sejtvonalon tenyésztették. Valamennyi vaccina nagyon jó minőségű, modern oltóanyag.

Magyarországon a HAVRIX törzskönyvezett, a másik két vaccina törzskönyvezése folyamatban van.

Alapoltás:

alapimmunizálásra a Havrix 1440 egyetlen adagja szükséges.

Emlékeztető oltás:

az első adag beadását követő 6-12 hónapban bármikor.

Hatásosság:

1 adag, 2-4 héten belül biztosítja a védettséget.

Védettség:

emlékeztető oltás után 10 évig is eltart.

Kölcsönhatás:

indokolt esetben adható együtt más inaktivált és élő komponenset tartalmazó vaccinákkal is (más fecskendő, más testtáj).

Terhesség:

csak akkor, ha a terhes nő a HAV fertőzés fokozott veszélyének van kitéve.

Szoptatás:

nem vizsgálták szoptató anyák Havrix 1440-nel történő oltásának hatását a szoptatott csecsemőkre, az oltás külön megfontolást igényel.

Ellenjavallatok:

súlyos, lázas fertőzés; korábbi hepatitis A vaccinatióra túlérzékenységgel reagált (közönséges fertőzés nem kontraindikáció).

Haemodialysis vagy csökkent működésű immunrendszer esetén egyetlen adag esetleg nem eredményez megfelelő HAV ellenanyag-képződést, további adagok beadása, a seroconversio ellenőrzése ezekben az esetekben indokolt.

Kiknek ajánlott az oltás

Azok számára, akik alacsony praevaletenciájú területen élnek és így nagy valószínűséggel nem estek át hepatitis A vírus fertőzésen, ajánlott az aktív immunizálás amennyiben:

- magas hepatitis A praevaletenciájú területre utaznak

Afrika, Ázsia, Közel-Kelet, Közép- és Dél-amerika, egyes mediterrán országok. Amennyiben azonnali és tartós védetség kialakítására egyaránt szükség van adható immunglobulinnal együtt (természetesen más fecskendőben, más testtájra, és a vaccinát ebben az esetben is intramuscularisan a deltaizomba oltva).

- foglalkozásuk révén veszélyeztetettek, vagy másokat veszélyeztethetnek

egészségügyi dolgozók; gyermekintézmények, szociális otthonok személyzete; csatornamunkások, szennyvízkezeléssel foglalkozók; hulladékszállítók; élelmiszeripari dolgozók, közétkeztetésben dolgozók

- egyéb kategóriák

haemophiliások;

homosexualisok;

intravenás kábítószerélvezők.

Élő, attenuált vírust tartalmazó vaccinák

A felmerülő problémák technikai része (nem eléggé attenuált, túl attenuált) általában megoldható. A kulcskérdés minden élő, attenuált vírust tartalmazó vaccinánál az, hogy a vírustörzs megfelelő genetikai stabilitással rendelkezik-e? Nem fordulhat-e elő virulens vírus ürítése a vaccinátnál?

Relative nagy tömeget érintő klinikai kipróbálás Kínában történt 1989-91-ben, a H2 vírustörzset attenuálták KMB-17 sejteken (hamman diploid tüdő fibroblast sejtvonal). Négyféle vaccinát készítettek, három vaccina esetén a vaccinátnak székletéből tudtak tenyésztendő vírust izolálni és nem vaccinált kapcsolataikra vírusátvitelt nem tapasztaltak.

Alternatív vaccinák

Recombinans vaccinát (üres capsid-ot) tamarinokon próbálták ki 1991-ben. Nemcsak seroconverziót értek el, hanem az élő vírussal történő felülfertőzést is kivédte.

Van esély arra, hogy valamikor a jövőben találkozhatunk ezekkel a vaccinákkal, egyelőre kereskedelmi forgalomban csak elölt vírust tartalmazó vaccinák vannak.

Postexpositiós praeventio aktív immunizálással?

Ezidő szerint egyetlen postexpositiós prophylaxis a normál gamma-globulin alkalmazása, pl. acut A hepatitisben megbetegedett személyek környezetében.

Néhány figyelemreméltó megfigyelés szerint Alaszkában és Szlovákiában, Hepatitis A járványba beleoltva vaccinával, a járványok drámai gyorsasággal leálltak. Ezen megfigyelések értelmezésére két közlemény adott segítséget, melyek beszámolnak arról, hogy selyemmajmokat orálisan fertőztek HAV-al, májbiopsziával ellenőrizték, hogy valóban fertőződtek-e és két nappal a fertőzés után vaccinát adtak.

Betegség nem manifestálódott és a székletből vírust nem tudtak kitenyészteni.

Amennyiben ennek ismeretében gondoljuk végig mi történhetett Alaszkában és Szlovákiában akkor megkapjuk a választ.

Amikor a járványba beleoltottak, kétféle embert oltottak:

aki még nem fertőződött;

aki már fertőződött.

Aki még nem fertőződött az védett lesz, kivonták a viruscirculatióból.

Aki már fertőződött (*az állatkísérletek közvetett bizonyítékai alapján*) feltételezhetően a vaccinálás eredményeként nem ürít vírust, szintén kivonták a viruscirculatióból.

Nincs vírus ami fertőzzön, leáll a járvány.

Fenti megfigyelések nem elégségesek arra, hogy kijelenthessük, hogy az aktív immunizálás postexpositiósan alkalmazva az egyént a megbetegedéstől megvédi. A megfigyelés pontos mechanizmusának megértéséhez további vizsgálatok szükségesek és a vaccinálás hatására kialakuló cellularis immunválasz konkrét működésének minél pontosabb ismerete.

Mindezek ismeretében, ma, Magyarországon, járványveszély kivédésére postexpositiósan egyedül a normál gamma-globulin ajánlott.

HEPATITIS B VACCINATIO AKTUÁLIS

KÉRDÉSEI

Rókus László, dr.

MH. KKK Infektológiai Osztály

Budapest

Hepatitis „B” jelentősége

- Súlyos népegészségügyi probléma világszerte
- WHO: 1993-ban 1 millió ember halálát okozta
- 2000-re 400 millió chr. fertőzött lesz
- HBV: : a májbetegségek egyik leggyakoribb oka
- : eü. dolgozók egyik legveszélyesebb foglalkozási fertőzése
- : kb. 100x fertőzőképesebb a HIV-nél
- : a májcarcinomák kb. 80%-ban kimutatható
- : magas mortalitású, nagy morbiditású, nagy gazdasági veszteséget okoz

HBV infectio természetes lefolyása

- : a betegek 1/3-a tünetmentes
- : a betegek 2/3-ában klinikai tünetek jelentkeznek

A. Acut májgyulladás

- 1% fulminans (70-90% letalitas)

- kb. 5% chr. formába megy át

- tünetmentes HBsAG carrier

B. Chr. hepatitis

- 10% seroconversio, gyógyulás

- 90% cirrhosisba való átmenet

- a vírus DNS beépül a májsejtek genomjába és daganatképződést indukálhat PHCC (primaer hepatocellularis carcinoma)

HBV terjedési módja

1. perinatalis (a fertőzések 90%-ban válnak chronicussá)

2. sexualis (heterosexualis és homosexualis úton is terjed)

3. horizontális (közeli contactus)

4. percutan (vér és vércszítmények)

Chronicus HBV infectio földrajzi elterjedtsége

: magas praevalentiájú országok

(Afrika, Ázsia: >15%)

: alacsony praevalentiájú országok

(Észak-Amerika, Nyugat-Európa <2%) [Magyarország: <1%]

HBV infectio az eü. dolgozók között

: Európában évente több ezer átfertőződés

: USA-ban évente 12 000 HBV okozta foglalkozási eredetű infectio zajlik, mely miatt 167-202/év eü. dolgozó hal meg.

: 1987-1993 között Magyarországon évente átlag 2347 vírusos hepatitis zajlik, 60%-ban történik vírus serologia, 16%-ban (227 fő) acut HBV infectio alakul ki. A betegek **26.9%-a eü. dolgozó volt.** (OKI)

: 1980-1993 eü. dolgozó között **1553** acut vírusos hepatitis infectio történt, melyből **62.3% HBV infectio** volt. A **968** eü. dolgozó közül **11 fő meghalt!** (OKI)

: Magyarországon az eü. dolgozók között az acut HBV infectio 18-szorosa volt a populációban észlelteknél!

(Az USA-ban az eü. dolgozók infectiós kockázata: 3-5-szöröse az átlag populációhoz képest.) (OKI)

: Foglalkozási megoszlás szerinti megbetegedési arány (OKI):

1. nővérek 50,5%
2. orvosok 19,6%
3. laboratóriumi dolgozók 9,6%
4. takarítók 7.2%

Hepatitis „B” infectio megelőzése

Immunizáció

I. Passzív megelőzés

- hyperimmun serum globulin (HBIG), protectiv, ha az **anti-HBs** titere eléri, vagy meghaladja az 1:100 000-t (PHA, RIA)
- immun serum globulin (ISG), protectiv ha a titere 1:16 és 1:1000 között van
- HBIG és az ISG kb. Azonos protectiv hatással bír
- adásuk indokolt lehet, ha elmarad a vaccinatio hatása vagy a beteg agammaglobulinaemiában szenved

II. Aktív megelőzés

- *KRUGMAN S.* 1971. (MS-2 törzs) plasmából származó, hőinaktivált vaccina, biztonságos és hatékony

- 1982. Franciaország, USA: kereskedelmi forgalomba hozatal
- széleskörű felhasználását elsősorban a HIV átvitelének lehetősége gátolta
- 80-as évek közepe: újabb generációs HB vaccina kifejlesztése: a DNS recombinans technológia révén
- az újabb vaccinák nem tartalmazzak élő részecskéket
- nincs interferencia jelenség a maternalis ellenanyagokkal, HBIG-val, más vaccinával, újszülötteknek is adható
- jelenleg DPT, HiB vaccinákkal, mint kombinált oltóanyag is forgalomban van
- **Engerix-B, HB-vax**

A. HBV vaccina praeexpositiós alkalmazása

- a recombinans vaccinák alkalmazásával, a 3. védőoltást követően az 50 évnél fiatalabbak több, mint 90%-ban fejlődik ki **anti-HBs Ig** válasz (lásd 1., 2., táblázat)
- gyermekekben, fiatal felnőttekben akár 10,000 MIU/ml-t is meghaladhatja
- alacsonyabb az Ig termelés: idős kor, obesitas, erős dohányzás, egyéb immunválasz károsodás esetében
- homosexuális férfiakban 5 évvel a vaccinatio után is mérhető **anti-HBs Ig** titer, 50%-ban 8 évvel az oltás után is detektálható AT, magas postvaccinációs titer esetében tartósabb az AT persistálás
- ha az **anti-HBs Ig** titer 10 MIU/ml-nél alacsonyabb, HBV infectio kifejlődhet, de mindig subclinicusan zajlik és HBsAg nem mutatható ki

Vaccinációs sémák

É-Amerika, Európa 0, 1, 6 hónap

Franciaország 0, 1, 2, 12 hónap

Immunológiailag

károsodott (USA) 0, 1, 2, 6 hónap

- HBIG és vaccina párhuzamos alkalmazása esetén nem csökken az immunválasz

- HBsAg hordozóknak alkalmazva lényeges mellékhatást nem észleltek
- anti-HBs Ig titerrel rendelkező személyeket vaccinálva nem figyeltek meg semmiféle károsodást, de ezeket a személyeket felesleges oltani
- az intradermalisan alkalmazott oltás 2-5 g adagban ugyanolyan effectív, mint a 20-40 g im-an adott HBV vaccina

Hepatitis B vaccine mellékhatásai

- localis fájdalom (12%)
 - hőemelkedés, láz (2%)
 - általános, enyhe tünetek
 - rendkívül ritkán: Guillain-Barré syndroma, egyéb neurológiai károsodás
 - allergiás reakció ritkán lehetséges (gomba allergia!)
 - erythema nodosum, polyarthralgia ritkán
 - hepatitis B vaccinatio **indikációi**: lásd a 3. táblázatot
 - vaccinatio előtti és utáni feladatok
1. anti-HBs Ig, anti-HBcIg szűrés
 2. oltás után érdemes anti-HBs Ig titert vizsgálni
 3. amennyiben nem történt seroconversio, ismételt 3 oltás javasolt, ekkor az anti-HBs Ig válasz az esetek 50%-ban bekövetkezik
- potenciális probléma HBV oltással kapcsolatban: a természetes HBV mutansok jelenléte

Újszülöttek postexpositiós vaccinatiója

- HBsAg pozitív anyák újszülöttjei gyakran válnak HBsAg hordozókká, különösen, ha az anyák HBeAg pozitívak (90%)
- HBeAg pozitív anyák újszülöttjei, ha közvetlenül a szülés után magas dózisú HBIG-t kapnak 70-80%-kal lehet csökkenteni az infectiós gyakoriságot

- amennyiben HBV vaccinát alkalmaznak hasonlóak az eredmények
- HBIG + HBV vaccina együttes adása 94%-os effectivitást mutat
- **Dózis:** 0,5 ml HBIG im., 0,5 ml vaccina im. közvetlenül a szülés után, majd 1, 6 hónap, ill. más séma szerint: 0, 1, 2, 6 hónap
- minden terhes nőt szűrni kell HBsAg irányába

Gyermekek és felnőttek postexpositiós prophylaxisa

- USA-ban 2 dózisu (1 hónapos szünettel) **HBIG** oltás ajánlott (nem ismeretes, hogy elégséges lenne az egy oltás is)
 - optimális oltási időpont nem ismeretes, az első 7 napban javasolt a vaccina beadása, de minél korábban ajánlott
 - hatékony postexpositiós serum adag: 0,07 ml/kg
 - HBV infectio átvitelét nem igazolták
 - indikáció
1. tűszúrásos baleset (ismert HBsAg pozitív személy vérével fertőzött tű)
 2. károsodott bőr vagy nyálkahártya direkt érintkezése, HBsAg pozitív beteg vérével, testváladékával
 3. sexualis contactus, nyálérintkezés, közös fogkefe használata
- anti-HBs Ig, anti-HBc Ig, HBsAg pozitivitás esetében nem szükséges az oltás
 - ha nem lehet halogatni az oltást, nem kell megvárni a serologiai eredményeket
 - minden személynek, aki HBIG oltásban részesült HBV vaccina adása is szükséges (az expositiót követő 7 napon belül)

1. táblázat.

A HB-VAX DNA és az Engerix-B ajánlott adagolási sémája³

Vaccinálendő csoport	Vaccina és dózis			
	HB-VAX DNA		Engerix-B	
	<i>ml</i>	<i>g</i>	<i>ml</i>	
: HBsAg poz. anya újszülöttje	5	0,5	10	0,5
: mások, 10 évnél fiatalabb korosztály	2,5	0,25	10	0,5
: 10-19 év közöttiek	5	0,5	20	1,0
: >19 év	10	1,0	20	1,0
: ISU (pl.: HD)	40	1,0	40	2,0

2. táblázat.

Hepatitis B vaccinatiót követő anti-HBs seroconversio (%)³

Újszülöttek	>95
életkor (évek)	
2-19	99
20-29	95
30-39	90
40-49	85
50-59	70
>59	50
Veseelégtelenség, HIV infectio, más ISU májbetegség	50-70
	60-70

3. táblázat.

HBV infectiót illetően magas kockázatú csoportok, akiknek hepatitis B vaccinatio ajánlott

1. Human vérrel dolgozó fogászati, laboratóriumi dolgozók
2. Homosexualis férfiak
3. Promiscualis heterosexuales személyek, vagy akik STD-ben szenvednek
4. HBV-t tekintve magas endemiájú terület
5. HBsAg pozitív személyek családtagjai
6. IV. kábítószerélvezők
7. Haemophiliás betegek
8. Haemodialysált betegek
9. Azon betegek, akik gyakori transfusio elé néznek
10. Elítéltek és fegyőrök
11. Mentalisan károsodott személyek, akik eü-i intézetekben élnek és az intézmények személyzete
12. HBV-re tekintve endemiás területre külszolgálatra utazók (vérkészítményekkel dolgozók, sexualis kontaktust létesítők, stb.)
13. HBsAg pozitív anyák újszülöttjei

Irodalom:

1. Epiinfo. Országos Népegészségügyi Központ. 1996, 3, 153-160.
2. Mihály I., Lukács A., Rókus L.: Injectiós balesetek és vírusinfekciók egészségügyi dolgozók között. *Infektológia és Klinikai mikrobiológia*. 1996, II, 160-164.
3. Robinson W.S.: Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. *In: Principles and Practice of Infectious Diseases*. Ed.: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. - 1995. Churcill Livingstone. 1429.

4. WHO: Prevention and Control of Hepatitis B in the Community. Grosheide P., Damme P. 1996.

HAZAI TAPASZTALATOK

A CHIRON HCV-, HBV KITEKKEL

Horányi Margit, dr.

Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet

Budapest

A vírusfertőzések kimutatására szolgáló módszerek közül az utóbbi években rohamos gyorsasággal terjedtek el a vírusgenom jelenlétének közvetlen igazolására kidolgozott tesztek. Ezen diagnosztikai eljárások egyik fő iránya az amplifikáció alapul, azaz vagy a keresett vírus genomot sokszorozó *target amplification* (PCR, NASBA; CLR; stb.), vagy *jel amplification* (bDNS, bRNS).

Cél

A Chiron Quantiplex HBV DNS, illetve HCV RNS kvantitatív bDNS kit hazai használhatóságának vizsgálata az Interferon kezelés javallatának eldöntésekor és a kezelés folyamán.

Betegek és módszerek

1995. augusztusától havonta mintegy 100 HCV és 20 HBV fertőzött betegtől származó savót mértünk a Quantiplex tesztekkel. - A mintákat 14 hazai hepatológiai centrumból kaptuk előzetes klinikai, biokémiai, virosserológiai, szövettani eredmények birtokában. - Egyes esetekben a kit méréshatára alatti mintákat ún. „nested” HBV DNS PCR-el, illetve HCV RT PCR-el újra vizsgáltuk. - A betegek zöme kezelésük megkezdése előtt, majd hat hónapos kezelés után került hozzánk, míg a fennmaradó mintákat a korábbi kezelést követő 6-24. hónapban mértük.

A bDNS (branched DNS)

és bRNS technika ismertetése

Az eljárás az ún. „szendvics” nucleinsav hybridizációs eljárás alapján alapszik, és az ELISA módszerekből ismert mikrotálcás módszert használja. A lemezek felszínén, az ún. „elfogó” próbák hozzákötődnek a mintában lévő nucleinsav complementaer szakaszaihoz, azaz lehorgonyozzák azokat. Az alkalmazott további „célpróbák” szintén specifikus vírus sequentiákhoz kapcsolódnak és túlnyúló szerkezetükhöz csatlakoznak az ágazatos (branched) ún.

amplifiek. A luminometriával mérhető reakció úgy keletkezik, hogy a kialakult rendszerhez kötődő alkalikus foszfatase molekulák chemoluminescens substratot aktiválnak. A minta fénykibocsátása arányos a kérdéses vírus mennyiségével, melynek számítása négyponos kalibrációs görbe felhasználásával készül. A minták paraleljeiből megfelelő software számítja az 1 ml kiindulási savóra vonatkoztatott megaequivalens vírus (MEQ = 10^6 vírus-kópia) értéket.

A branched módszer mind DNS, mind RNS vírusnucleinsav esetében alkalmazható.

A PCR technika ismertetése

Az elnevezés a „polymerase chain reaction”, azaz a polymerase lánreakció rövidítése. Ez az eljárás részben a nucleinsavak specifikus tulajdonságán a hybridisatió, részben egy hőstabil polymerase enzim működésén alapszik. A reakció három különböző hőmérsékleten történő lépés ismétlése: 1. denaturálás a kettős DNS szál szétolvasztása; 2. a hozzáadott specifikus oligonucleotidok hybridisatiója; 3. a hőstabil Taq polymerase enzim a reakciója, azaz az eredetivel complementaer szál synthesise, a rendszerhez adott nucleotidok beépítésével.

Az egymást követő ciklusokban a hőmérséklet változásának pontos programozásával, kettő hatványainak megfelelő számú termék jön létre. Az ún. „nested”-fészek PCR eljárás során két egymást követő PCR-t hajtunk végre, a primaereket úgy megválasztva, hogy az első reakció terméke lehessen a második primer pár számára cél DNS szakasz. (Optimális esetben a kiindulási minta vírus kópiájának 10^{12} -en való felszaporítását teszi lehetővé.)

PCR reakciót DNS targettel végezhetünk, ezért RNS vírusoknál (pl. HCV) először revers transcriptio (RT), azaz cDNS (complementaer DNS) synthesis előzi meg a lánreakciót.

Eredmények

1. A Quantiplex HCV 1.o. (az első hat kit), majd a későbbiekben bevezetésre került érzékenyebb 2.o kit pozitív kontrolljának *azonos kitben mért CV %-a* (variációs coefficiens %) $n = 3 \times 2$ parallel 11%, illetve 9%, *különböző kitben mért CV %-a* $n = 6 \times 2$ parallel 13%, illetve 10%.

2. A *chronicus HCV fertőzöttek anti HCV pozitív mintái kezelés előtt* az 1.o, illetve 2.o kittel 80%, illetve 92%-ban kerültek a kimutathatóság határa fölé, amely 0,35 MEQ/ml, illetve 0,2 MEQ/ml savó.

3. A *kezelés előtt vizsgált mintákban* a HCV vírus RNS mennyisége 38%-ban 2 MEQ/ml volt.

4. Az *Interferon kezelés hatását* viszonylag kevés betegnél mérhettük, *hat hónap után* 35%-uk volt a 0,2 MEQ/ml határ alatt.

5. A *Quantiplex HBV kit* pozitív kontrolljának *azonos kitben mért CV %-a* $n = 3 \times 2$ parallel 14%, *különböző kitben mért CV %-a* $n = 6 \times 2$ parallel 16%.

A *HBsAG pozitív chronicus HBV fertőzött betegek* 21%-a esetében adhattunk *quantitativ eredményt*. - A HBV+HCV fertőzöttek száma 5%-a volt a mintákban.

6. A kezelés előtti HBV DNS mennyisége a betegek 16%-ában 0,7-2 MEQ/ml, 12%-a 2-10 MEQ/ml, 33%-a 100-1000 MEQ/ml, 25% 1000-4700 MEQ/ml, míg 3%-uk 4700 MEQ/ml közé esett.

7. A HCV PCR-el újvizsgált minták 10%-a bizonyult pozitívnak, míg a HBV PCR esetében ez 20% volt.

Következtetések

A Chiron Quantiplex HBV DNS, illetve HCV RNS bDNS kitekkel megbízható, jól reprodukálható eredményeket kaptunk.

A vírusgenom mennyiségének mérésére alkalmas volt. A HBV bDNS kit cutoff értékének csökkentése előnyös lenne.

Az Interferon kezelés követése során a vérben kimutatható vírusszám változásra érzékenyen reagált, ezért betegek kezelési protokolljában való közvetlen használata ígéretesnek látszik.

HYPERTONIA ÉS CHRONICUS MÁJBETEGSÉG

Farsang Csaba, prof. dr.

Szent Imre Kórház

Budapest

Az előadásban ismertetem a hypertonia kezelésére kidolgozott legújabb módszertani ajánlást, különös tekintettel a chronicus májbetegségben szenvedő hypertoniás betegekre.

Az antihypertensiv szerek megválasztásánál az alábbiakra kell tekintettel lenni:

1./ compensált, vagy decompensált chr. májbetegség társul-e a hypertoniához;

2./ decompensált májbetegség esetén parenchymás vagy vascularis decompensatio tünetei dominálnak-e;

ad 1./ compensált májbetegség általában nem befolyásolja dominansan az antihypertensiv szerek megválasztását. A modern vérnyomáscsökkentőknek általában nincs hepatotoxicus hatása.

ad 2./ Parenchymás decompensatio többféleképpen befolyásolja az antihypertensiv szer kiválasztását:

a secundaer hyperaldosteronismus következtében kialakuló folyadékretentio miatt a diureticumok előnyben részesítendőek: a hypertonia kezelésére általában elsővonalbeli szerként ajánlott thiazidok hypokalaemiát okoznak. Részben ezért, részben a secundaer hyperaldosteronismus miatt az aldosteron antagonistá hatású spironolactonnal kell a terápiát kiegészíteni.

az antihypertensiv szerek egy részéből (pro drug-ok) a májban képződik a pharmacologiailag hatékony metabolit (pl. ACE-gátlók: enalapril, perindopril, cilazapril, benazepril). Súlyos májműködési zavar esetén az aktív metabolit képződése lelassul.

az antihypertensiv szerek egy részét a máj választja ki a keringésből. Súlyos májkárosodás esetén e szerek eltávolítása csökken, ennek következtében plasmaszintjük és hatásuk fokozódik (pl. a -receptor blokkolók néhány fajtája: metoprolol, propranolol, a kalciumantagonisták közül a verapamil, nisoldipin, diltiazem, lacidipin, amlodipin).

súlyos májműködési zavart tovább ronthatja a hepatotoxicus hatású methyldopa, ezért ennek alkalmazása ekkor kontraindikált. Ronthatja a májműködést a dihydralazin és a labetalol (nincs forgalomban) is.

Vascularis decompensatio nagyfokú folyadékretentióval jár (oedema, ascites). Ekkor a hypertonia kezelésére alkalmazott szerek közül a diureticumok ajánlhatók: thiazidok és a secundaer hyperaldosteronismus miatt spironolacton. A portocavalis anastomosisokból gyakori vérzést a -blockoló propranolol enyhítheti.

**AZ ALKOLOHOS HEPATITISEK PATHOGENESISE (OXYDATIV STRESS ÉS
ANNAK MEGELŐZÉSE TOXICUS
MÁJKÁROSODÁSBAN)**

Fehér János, prof., dr.

SOTE II. Belklinika

Budapest

Magyarország lakosságának éves alkoholfogyasztása igen magas, 12 l/év/fő. A micronodularis májcirrhosis halálozási rátája 43/100.000/év. Ezen betegek cumulativ túlélési ideje 5 éven belül 50%, beleértve a kezelt és nem kezelt betegeket. Alkohol indukálta toxicus májkárosodás mechanizmusa: oxydativ stress. Különböző betegségformákról beszélhetünk: zsírmáj, alkoholhepatitis és májcirrhosis. Mára már nyilvánvaló, hogy a természetes antioxydantsok, pl. az E-vitamin és egyes növények, nevezetesen a flavonoidok (*Silibum marianum*) számos immundisfunctio ellen fejt ki védőhatást. A máj toxicus reakcióit különböző metodikákkal lehet vizsgálni. Klinikai és kísérletes vizsgálatokban a silymarin és silibinin előnyös hatást fejtenek ki acut és chronicus májgyulladás, májzsugor és toxicus májkárosodásban. Előadásomban részletezett vizsgálatunkból látható, hogy kísérletesen hyperlipidaemiássá tett patkányokban és chronicus alkoholos májkárosodásban szenvedő betegekből a silymarin terápia kedvező hatást gyakorol. A terápia hatására csökkent a lipid peroxydatio és erősödött a betegek antioxydants védelme.

Az elmúlt években növekvő érdeklődés kísérte a szabad oxygengyökök szerepét számos physiologiai és pathologiai folyamatban. A szabadgyökök szerepet játszhatnak a zsírmáj és a májcirrhosis pathomechanismusában és más anyagcsere-elváltozásokban. A gyógynövények és azok gyógyító hatása több száz éve ismert, de a gyógyhatás pontos mechanizmusa még napjainkban sem tisztázott. A fűszer- és gyógynövények számos szabadgyökfogó molekulával rendelkeznek, néhányuk kitűnő antioxydants és gyulladásellenes hatásuk is kiváló. A gyógynövények szabadgyökfogó aktív alkotói között tudjuk, pl. a flavonoidokat, polyphenolokat, catechineket, stb.

Magunk vizsgáltuk a flavonoid típusú alkotók cytoproctiv hatását: vajon a silibinin és annak isomerjei képesek-e csökkenteni a szabadgyök reakciók és a lipid peroxydatio káros hatását experimentalis hyperlipidaemiában és alkoholos májbetegségben. A silibinin jól ismert szabadgyökfogó és antioxydants. Ez a gyógyszer széles körben használatos különböző etiológiai májbetegségekben.

AZ ALKOHOLOS MÁJKÁROSODÁSOK

KIVIZSGÁLÁSA ÉS KEZELÉSE

Nemesánszky Elemér, dr.

Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztály, ORFI

Budapest

Az alkohol-indukálta hepatológiai kórállapotok népbetegségnek tekintendők, hiszen több mint 1 millió embert érint hazánkban. A különböző klinikai entitások felismerését jelentősen nehezítik az etiológiai faktor egyértelmű felderítésének, illetve a korrekt anamnesis felvételének problémái. A modern vizsgálati protokollok bázisát még ma is a beteg részletes kikérdezése és alapos physicalis vizsgálata (inspectio, palpatio) képezi. Ezt követően a „kellő judiciummal” irányított laboratóriumi vizsgálatoktól várhatunk diagnosztikus segítséget. Egyetlen tesztet sem ismerünk, amelyiknek pozitivitása bizonyítaná a rendszeres alkoholfogyasztás tényét vagy a máj megbetegedését, de több laboratóriumi paraméter információjának „eredőjéből” nagyon fontos klinikai következtetések vonhatók le és ezek megfelelő súllyal támaszthatják alá a feltételezett alkohol-abusus tényét. Legfontosabb vizsgálatok a következők: a GGT aktivitásának fokozódása, a deRitis hányados (GOT/GPT) fokozódása, Az LDH, illetve az LDH-5-isoenzim aktivitásának emelkedése, a macrocytosis, az indukált hyperlipidaemia, a „deszializált-transferrin” serum-szintjének kórossá válása.

A chronicus alkoholisták 20-30%-ában a különböző hepatotrop vírusok markerei is pozitívak. A képalkotó eljárások közül a hasi sonographiás vizsgálat elengedhetetlen része a szakmailag elfogadható kivizsgálásnak. A májbiopsziás vizsgálat (a máj szövettani diagnózisa) nem tekintendő a „rutin-kivizsgálás” eszközének, de differenciáldiagnosztikus problémák felvetődése esetén szükséges a pathológiai háttér tisztázása.

Az alkohol-indukálta hepatológiai megbetegedések kezelésének alapja a teljes abstinencia biztosítása. Gyakorlati tapasztalat, hogy ennek lehetősége csak akkor adott, ha a beteget megfelelő kooperációra tudjuk megnyerni, melyben a szoros orvos-beteg kapcsolaton (a betegek gondozásába vételén) kívül a gyógyszeres kezelésnek is motiváló hatása van. Rohamosan gyarapodó gyógyszer-arszenálunkban számos olyan lehetőség van, amellyel az abstinens betegnél „supportiv” hatást érhetünk el. Az ún. „hepatoprotectiv gyógyszereken” (Legalon, Hegrimarin, Silegon, Hepabene, HepaMerz, Lipoic acid, stb.) kívül az alkoholos betegekben további kezelést igényelhet a gyakran kialakuló peripheriás neuropathia, a malabsorptio okozta vitamin- és ásványi anyag metabolismus zavara, illetve az előrehaladott stádiumú chronicus kórformák (pl. cirrhosis) változatos klinikai képekben megjelenő szövödményei (portalis hypertensio, ascites, vérzés, encephalopathia, stb.). Sajnálatos, hogy terápiás lehetőségeinket betegeink egyre romló szociális háttere jelentősen korlátozza.